

IQWiG-Berichte – Jahr: 2009 Nr. 42

# **Langwirksame Insulinaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2**

## **Abschlussbericht**

Auftrag A05-03  
Version 1.1  
Stand: 26.02.2009

# 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

**ISSN: 1864-2500**

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“ offen zu legen. 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. Die Selbstangaben der externen Sachverständigen zu potenziellen Interessenkonflikten sind in Anhang H dargestellt. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden.

#### Externe Sachverständige:

##### 1. An der Berichterstellung unmittelbar beteiligt:

- OA. Dr. Karl Horvath, EBM Review Center, Universitätsklinik für Innere Medizin, Medizinische Universität Graz
- Dr. Klaus Jeitler, EBM Review Center, Universitätsklinik für Innere Medizin, Medizinische Universität Graz
- Univ. Doz. Dr. Andrea Siebenhofer-Kroitzsch, EBM Review Center, Universitätsklinik für Innere Medizin, Medizinische Universität Graz

##### 2. Externes Review des Vorberichts:

- Priv. Doz. Dr. med. Bernd Richter, Cochrane Metabolic and Endocrine Disorders Review Group, Medizinische Einrichtungen der Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf

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 Zugriffadresse verfügbar sein sollten, können sie im Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen eingesehen werden.

## **Kurzfassung**

### **Hintergrund**

Der Gemeinsame Bundesausschuss erteilte dem Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen den Auftrag, eine Nutzenbewertung der langwirksamen Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 durchzuführen.

### **Fragestellung**

Ziele der vorliegenden Untersuchung waren

- die Nutzenbewertung einer langfristigen Behandlung mit einem langwirksamen Insulinanalogon (Insulin Glargin oder Insulin Detemir) 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.

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

### **Methoden**

Die Bewertung wurde auf Grundlage randomisierter kontrollierter Studien zu den oben genannten Fragestellungen durchgeführt. Hierzu wurde eine systematische Literaturrecherche in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und CENTRAL durchgeführt. Erfasst wurde der Zeitraum bis Juni 2008. Zusätzlich wurden Literaturverzeichnisse relevanter Sekundärpublikationen (systematische Übersichten, HTA-Berichte), Studienregister, Studienergebnisregister und öffentlich zugängliche Zulassungsunterlagen durchsucht. Darüber hinaus wurden die Hersteller von Insulin Glargin (Sanofi-Aventis) und Insulin Detemir (Novo Nordisk) bez. relevanter veröffentlichter oder unveröffentlichter Studien angefragt.

Der Berichtsplan der vorliegenden Nutzenbewertung und das Amendment 1 zum Berichtsplan wurden im Juni 2007 zur Stellungnahme freigegeben (Anhörung). Unklare Aspekte aus den schriftlichen Stellungnahmen wurden am 30.08.2007 im Rahmen einer wissenschaftlichen Erörterung diskutiert. Im Anschluss wurde unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen der endgültige Berichtsplan erstellt und im Januar 2008 veröffentlicht.

Eingeschlossen wurden randomisierte kontrollierte Studien mit einer Laufzeit von mindestens 24 Wochen, in denen 1 der 2 genannten langwirksamen Insulinanaloga untersucht wurde,

entweder im Vergleich zu einer Behandlung mit einem auf Humaninsulin basierenden Verzögerungsinsulin oder dem jeweils anderen Insulinanalogon. 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 vorläufige Nutzenbewertung des IQWiG, der Vorbericht, wurde im Internet veröffentlicht und zur Stellungnahme freigegeben (Anhörung).

Unklare Aspekte aus den schriftlichen Stellungnahmen wurden am 17.06.2008 im Rahmen einer wissenschaftlichen Erörterung diskutiert. Im Anschluss wurde unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen der vorliegende Abschlussbericht erstellt.

## **Ergebnisse**

### *Ergebnis der Recherche*

Insgesamt flossen 18 Studien in die Nutzenbewertung ein. Von diesen waren 13 Studien bereits publiziert, wobei die bibliografische Literaturrecherche insgesamt 13 Publikationen zu 10 relevanten Studien ergab. In einer Nachrecherche in Studienregistern fanden sich 2 weitere, bereits publizierte relevante Studien, die auf Grundlage der Publikation und der Studiensynopse in die Bewertung eingingen. Aus der Recherche in den von den Herstellern übermittelten Studienlisten ergaben sich 6 weitere relevante Studien, von denen eine Studie bereits publiziert und 5 Studien noch unpubliziert waren. Für diese wurden die Studienberichte angefragt. Da in den Publikationen wesentliche Punkte unklar blieben, wurden für die publizierten Studien ebenfalls die Studienberichte angefragt. Alle angefragten Studienberichte wurden von den Firmen übermittelt. Von den eingeschlossenen Studien untersuchten 15 Studien den Vergleich eines langwirksamen Insulinanalogons mit NPH-Insulin, einem auf Humaninsulin basierenden Verzögerungsinsulin (Insulin Glargin: 9 Studien; Insulin Detemir: 6 Studien). Die übrigen 3 Studien waren direkte Vergleichsstudien zu den beiden Insulinanaloga.

### *Studien- und Publikationsqualität*

In insgesamt 11 Studien wurden die Prüfmedikationen im Rahmen einer basalunterstützten oralen Therapie, additiv zu oralen Antidiabetika, untersucht, während die Patienten in 6 Studien im Rahmen einer intensivierten Insulintherapie behandelt wurden. In einer Studie wurden Insulin Glargin und NPH-Insulin im Rahmen verschiedener Behandlungsschemata eingesetzt. Unter den 18 Studien war mit 5 Jahren Behandlungsdauer nur 1 Langzeitstudie, die auf eine patientenrelevante Zielgröße („Veränderungen des Augenhintergrundes“) ausgerichtet war. Die übrigen 17 Studien waren Kurzzeitstudien mit einer Behandlungsdauer von 6 bis 12 Monaten. Sämtliche in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien waren nicht verblindet, was aufgrund des unterschiedlichen Aussehens der Medikamente oder der unterschiedlichen Wirkspiegel auch nur sehr erschwert möglich gewesen wäre. Dennoch

wurden keine Anstrengungen unternommen, dies z. B. durch eine verblindete Endpunkterhebung auszugleichen. Aufgrund dessen unterlagen einzelne Endpunkte einem hohen Verzerrungspotenzial. Weiterhin ist zu betonen, dass in 7 der 9 Studien zum Vergleich Insulin Glargin vs. NPH-Insulin letzteres nur einmal täglich eingesetzt wurde, obwohl eine Anpassung der Injektionshäufigkeit von NPH-Insulin in der Praxis häufig durchgeführt wird. Dadurch ist die Aussagekraft dieser Studien generell eingeschränkt.

Zu den meisten im Berichtsplan festgelegten Zielgrößen, zu Folgekomplikationen des Diabetes sowie zu den Endpunkten „hyperosmolare und ketoazidotische Komata“ und „Symptomatik bedingt durch chronische Hyperglykämie“ standen in den eingeschlossenen Studien keine relevanten Daten zur Verfügung.

#### *Kardiale Morbidität*

Zu kardialen Ereignissen, die im Rahmen der Sicherheitsevaluation erhoben wurden, konnte die Studie 4016 zum Vergleich Insulin Glargin vs. NPH-Insulin aufgrund ihrer Länge relevante Daten liefern. Hier zeigten sich keine auffälligen Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen (schwerwiegende unerwünschte Ereignisse: 13,4 % [G] vs. 11,7 % [NPH]; RR 1,14; 95 %-KI [0,83; 1,58]).

#### *Mortalität*

Insgesamt ergab sich für keinen der untersuchten Vergleiche ein Hinweis auf einen Vorteil einer Therapieoption bez. der Mortalität.

#### *Veränderungen des Augenhintergrundes*

Anhand der Studien mit einer Behandlungsdauer von bis zu einem Jahr für den Vergleich Insulin Glargin vs. NPH-Insulin ließ sich insgesamt aufgrund weniger und zum Teil heterogener Ergebnisse keine eindeutige Aussage treffen. In der von der FDA empfohlenen, auf diese Parameter ausgerichteten 5-Jahres-Studie (4016) zeigte sich insgesamt kein Hinweis auf einen höheren Schaden von Insulin Glargin im Vergleich zu NPH-Insulin. Da diese Studie aufgrund ihrer Behandlungsdauer von 5 Jahren einen höheren Stellenwert im Vergleich zu den anderen Studien hatte, ergab sich in der Gesamtschau für den Vergleich Insulin Glargin vs. NPH-Insulin kein Hinweis auf einen Unterschied zwischen den beiden Therapieoptionen.

In keiner der Studien zum Vergleich Insulin Detemir vs. NPH-Insulin oder zum Direktvergleich der beiden langwirksamen Insulinanaloga zeigten sich bez. dieser Zielgröße auffällige Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

#### *Stationäre Behandlung jeglicher Ursache*

Insgesamt war die Datenlage für diese Zielgröße unzureichend. Lediglich für den Vergleich Insulin Glargin vs. NPH-Insulin fanden sich Daten zu solchen schwerwiegenden

unerwünschten Ereignissen, die zu einer Hospitalisierung führten. Hier ergaben sich keine auffälligen Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

*Gemeinsame Betrachtung von schweren / schwerwiegenden Hypoglykämien und der langfristigen Blutzuckersenkung*

Die gemeinsame Betrachtung erfolgte zum einen auf Basis aggregierter Daten aus den Studienberichten und zum anderen auf Basis von IPD-Analysen von Hypoglykämien, adjustiert für den HbA1c-Wert.

Für den Vergleich Insulin Glargin vs. NPH-Insulin zeigte sich in der 5-Jahres-Studie 4016 ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Insulin Glargin bez. schwerer Hypoglykämien ( $p = 0,0208$ ) bei vergleichbarer Blutzuckersenkung. Dies wurde durch die IPD-Analysen bestätigt (OR: 0,51; 95 %-KI [0,27; 0,93]. Daraus ergab sich ein Hinweis auf einen Vorteil von Insulin Glargin. In der Meta-Analyse der Studien, in denen Insulin Glargin und NPH-Insulin jeweils einmal täglich abends im Rahmen einer basalunterstützten Therapie mit oralen Antidiabetika gegeben wurde, blieb die Bewertung wegen widersprüchlicher Angaben unklar. Für den Vergleich Insulin Glargin einmal täglich morgens vs. NPH-Insulin einmal täglich abends im Rahmen einer basalunterstützten oralen Therapie zeigte sich eine statistisch signifikant und relevant stärkere HbA1c-Wertsenkung unter Insulin Glargin (Mittelwertdifferenz Glargin vs. NPH: -0,40 %; 95 %-KI: [-0,61; -0,19]). Demgegenüber standen keine auffälligen Unterschiede bez. schwerer Hypoglykämien bzw. statistisch signifikant weniger schwere nächtliche Hypoglykämien unter Insulin Glargin (0 % [G] vs. 1,8 % [NPH];  $p = 0,0444$ ). Daraus ergab sich in der gemeinsamen Betrachtung bez. schwerer Hypoglykämien ein eingeschränkter Hinweis bzw. bez. schwerer nächtlicher Hypoglykämien ein Hinweis auf eine Überlegenheit von Insulin Glargin. Die IPD-Analysen konnten jeweils keine Zusatzinformationen liefern. Bei den übrigen untersuchten Behandlungsschemata zum Vergleich Insulin Glargin vs. NPH-Insulin zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

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 (0,4 % [D] vs. 2,5 % [NPH];  $p = 0,069$ ) und statistisch signifikant weniger schwerwiegende Hypoglykämien (0 % [D] vs. 2,1 % [NPH];  $p = 0,025$ ) unter Insulin Detemir auf. In der IPD-Analyse wurde dieses Ergebnis jedoch nicht bestätigt. Bei den übrigen untersuchten Behandlungsschemata zum Vergleich Insulin Detemir vs. NPH-Insulin zeigten sich keine auffälligen Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Für den Vergleich Insulin Detemir vs. Insulin Glargin traten in der gemeinsamen Betrachtung der langfristigen Blutzuckersenkung und des Auftretens von schweren Hypoglykämien keine relevanten Unterschiede auf, weder auf Basis aggregierter Daten noch auf Basis der IPD-Analysen.

*Gemeinsame Betrachtung von nicht schweren Hypoglykämien und der langfristigen Blutzuckersenkung*

Auch für die nicht schweren Hypoglykämien erfolgte die gemeinsame Betrachtung auf der Basis aggregierter Daten und auf Basis von IPD-Analysen von Hypoglykämien, adjustiert für den HbA1c-Wert. Nur solche Ereignisse wurden als ausreichend messsicher angesehen und gingen in die Bewertung ein, die über eine Kombination aus Hypoglykämie-assoziierten Symptomen und einer bestätigenden Blutzuckermessung unterhalb eines bestimmten Wertes definiert waren. Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials des Endpunkts „nicht schwere Hypoglykämien“ in den durchweg offenen Studien wurde für diesen eine adjustierte Grenze angelegt (obere Grenze des 95 %-KI des Odds Ratios  $< 0,75$ ), um für möglichen Bias zu kontrollieren. Nur Effekte, bei denen das 95 %-KI vollständig unterhalb von 0,75 lag, wurden als hinreichend groß angesehen, um nicht allein durch systematische Verzerrung erklärt werden zu können.

In der Meta-Analyse der 8 Studien, in denen Insulin Glargin und NPH-Insulin jeweils einmal täglich abends in Kombination mit OAD angewendet wurde, zeigte sich bei vergleichbarer HbA1c-Senkung auf Basis aggregierter Daten ein hinreichend großer Unterschied bez. nicht schwerer nächtlicher Hypoglykämien zugunsten von Insulin Glargin (OR: 0,56; 95 %-KI [0,46; 0,69]). Dieses Ergebnis wurde durch die IPD-Analysen bestätigt (OR: 0,52; 95 %-KI [0,43; 0,62]). Bei dem Vergleich Insulin Glargin, einmal täglich morgens, vs. NPH-Insulin, einmal täglich abends, (1 Studie) zeigte sich bez. nicht schwerer nächtlicher Hypoglykämien sowohl auf Basis aggregierter Daten (8,0 % [G] vs. 27,9 % [NPH]; OR: 0,23; 95 %-KI [0,13; 0,39]) als auch auf Basis der IPD-Analysen (OR: 0,20; 95 %-KI [0,11; 0,34]) ein hinreichend großer Effekt. In all diesen Studien erfolgte jedoch keine Therapieoptimierung für NPH-Insulin, sodass nicht von einem fairen Vergleich der Behandlungen ausgegangen werden kann. Bei den übrigen untersuchten Behandlungsschemata zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

In der einzigen Studie zum Vergleich Insulin Detemir vs. NPH-Insulin, jeweils zweimal täglich im Rahmen einer basalunterstützten Therapie mit oralen Antidiabetika, zeigte sich sowohl für nicht schwere Hypoglykämien gesamt (57,0 % [D] vs. 78,2 % [NPH]; OR: 0,37; 95 %-KI [0,25; 0,55]) als auch für nicht schwere nächtliche Hypoglykämien (26,2 % [D] vs. 44,1 % [NPH]; OR: 0,45; 95 %-KI [0,31; 0,67]) auf Basis aggregierter Daten ein hinreichend großer Effekt zugunsten von Insulin Detemir. Diese Ergebnisse wurden jeweils in den IPD-Auswertungen bestätigt (nicht schwere Hypoglykämien gesamt: OR: 0,35; 95 %-KI [0,23; 0,53]; nicht schwere nächtliche Hypoglykämien: OR: 0,45; 95 %-KI [0,31; 0,67]). Für den Vergleich Insulin Detemir vs. NPH-Insulin, jeweils einmal täglich abends im Rahmen einer basalunterstützten Therapie mit oralen Antidiabetika, zeigte sich in einer der 2 Studien (1337) bez. nicht schwerer nächtlicher Hypoglykämien aufgrund hinreichend großer Effekte in der IPD-Analyse eine Überlegenheit von Insulin Detemir (OR: 0,32; 95 %-KI [0,17; 0,61]). Dieses Ergebnis wurde durch die zweite Studie zu diesem Behandlungsschema (1477) nicht

infrage gestellt. Bez. nicht schwerer Hypoglykämien gesamt zeigte sich zwar in der Studie 1337 in den IPD-Analysen ebenfalls ein hinreichend großer Effekt zugunsten von Insulin Detemir (OR: 0,38; 95 %-KI [0,23; 0,61]). Dieses Ergebnis wurde jedoch durch die Ergebnisse der Studie 1477 infrage gestellt, in der sich keine auffälligen Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen zeigten. Dadurch ergab sich bezüglich dieses Endpunkts kein Beleg für einen Vorteil einer der beiden Therapieoptionen. Für die intensivierete Insulintherapie zeigten sich bez. nicht schwerer Hypoglykämien keine relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Für den Vergleich Insulin Detemir vs. Insulin Glargin traten in der gemeinsamen Betrachtung dar langfristigen Blutzuckersenkung und des Auftretens von nicht schweren Hypoglykämien keine relevanten Unterschiede auf, weder auf Basis aggregierter Daten noch auf Basis der IPD-Analysen.

#### *Gesundheitsbezogene Lebensqualität*

Insgesamt lieferten nur 4 Studien Daten für die Zielgröße „gesundheitsbezogene Lebensqualität“, und zumeist deckten die verwendeten Instrumente (W-BQ, DHP-18) nur einen Teilbereich der Lebensqualität ab. Lediglich der in einer Studie angewendete Fragebogen SF-36v2 bildete alle Teilbereiche der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ab.

Nur in einer der 4 Studien ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. In dieser Studie zum Vergleich Insulin Detemir vs. NPH-Insulin, jeweils im Rahmen einer intensivierten Insulintherapie, wurde der SF-36v2 angewendet. Es zeigte sich nur für die Dimension „Mental Health“ ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Insulin Detemir (Gruppenunterschied der Änderung von Studienbeginn bis -ende: 5,32; 95 %-KI [0,48; 10,15]). Die Relevanz dieses Unterschiedes war aufgrund des sehr breiten Konfidenzintervalls, das etwa zur Hälfte unterhalb des MID lag, unklar. Dieses Ergebnis wurde nicht als Hinweis auf einen Vorteil von Insulin Detemir gewertet. In den anderen Studien ergaben sich keine auffälligen Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

#### *Behandlungszufriedenheit*

Die Behandlungszufriedenheit wurde in 5 Studien zum Vergleich Insulin Glargin vs. NPH-Insulin und in 3 Studien zum Vergleich Insulin Detemir vs. NPH-Insulin mit dem DTSQs und DTSQc bzw. dem ITSQ-J untersucht. In 2 Studien zum Vergleich Insulin Detemir vs. Insulin Glargin wurde die Behandlungszufriedenheit mittels des ITSQ untersucht.

In den Studien zum Vergleich Insulin Glargin vs. NPH-Insulin trat nur in der Meta-Analyse der Studien, in denen eine basal unterstützte Therapie mit oralen Antidiabetika angewendet wurde, ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Insulin Glargin auf (SMD mittels Cohen's d -0,11; 95 %-KI [-0,20; -0,02]). Der Effekt war jedoch von fraglicher

Relevanz. Zudem wurde aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials der Effekt als zu klein angesehen, um nicht allein durch Bias erklärt werden zu können. Aus diesen Gründen ergab sich kein Hinweis auf einen Vorteil einer der beiden Therapieoptionen. In der Studie zur intensivierten Insulintherapie zeigten sich keine auffälligen Unterschiede zwischen Insulin Glargin und NPH-Insulin.

Lediglich in einer Studie zum Vergleich Insulin Detemir vs. NPH-Insulin im Rahmen einer intensivierten Insulintherapie gab es einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Insulin Detemir (SMD mittels Cohen's d: 0,31; 95 %-KI [0,05; 0,58]). Auch hier war der Effekt von unklarer Relevanz. Ebenso wurde der Effekt aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials als zu klein angesehen, um nicht allein durch Bias erklärt werden zu können. In keiner anderen Studie zeigten sich bez. der Behandlungszufriedenheit auffällige Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

In keiner Studie zum Vergleich Insulin Detemir vs. Insulin Glargin zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen bez. des Gesamtscores des ITSQ. Für die Dimension „Glycaemic control“ ergab sich in der Studie 1431 nach 52 Wochen ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Insulin Detemir ( $p = 0,0262$ ). Der Effekt war von fraglicher Relevanz. Darüber hinaus wurde aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials der Effekt als nicht groß genug angesehen, um nicht allein auf systematischer Verzerrung zu beruhen.

#### *Unerwünschte Arzneimittelwirkungen*

Insgesamt wurde nur eine Studie mit dem Ziel des Nachweises der Langzeitsicherheit identifiziert. Diese Studie war jedoch nur auf eine ausgewählte Zielgröße ausgelegt. Angaben zu nicht hypoglykämischen unerwünschten Ereignissen fanden sich für jede Studie, für einen Teil der Studien nur in dem zur Verfügung gestellten Studienbericht.

Für den Vergleich Insulin Glargin vs. NPH-Insulin zeigten sich keine auffälligen Unterschiede bez. schwerwiegender unerwünschter Ereignisse oder Therapieabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse im Rahmen der Sicherheitsevaluation. In Bezug auf den Gewichtsverlauf zeigte sich in der Meta-Analyse aller Studien eine hohe Heterogenität, die auf eine Studie (intensivierte Insulintherapie) zurückzuführen war. Die Meta-Analyse der Studien, in denen OAD als zusätzliche Blutzucker senkende Behandlung eingesetzt wurde, ergab einen statistisch signifikanten Unterschied zuungunsten von Insulin Glargin (WMD der Meta-Analyse 0,30 kg; 95 %-KI [0,06; 0,54]). Die Relevanz dieses Effektes war unklar. In der 5-Jahres-Studie zeigte sich bez. aufgetretener Neoplasien zwar ein numerisch auffälliger Unterschied zuungunsten von NPH-Insulin, diese Studie weist jedoch für eine gesicherte Aussage keine hinreichend große Patientenzahl auf.

Die Meta-Analyse aller Studien zum Vergleich Insulin Detemir vs. NPH-Insulin zeigte keine auffälligen Unterschiede bez. schwerwiegender unerwünschter Ereignisse oder bez.

Therapieabbrüchen wegen unerwünschter Ereignisse. Auch bez. des Endpunktes „Reaktionen an der Injektionsstelle“ ergab sich kein Hinweis auf einen Vorteil einer der beiden Therapieoptionen. Bez. des Gewichtsverlaufes zeigte sich in der Meta-Analyse aller Studien eine statistisch signifikant geringere Gewichtszunahme unter Insulin Detemir (WMD der Meta-Analyse: 0,92 kg; 95 %-KI [0,49; 1,35]). Die Relevanz dieses Effekts ist unklar.

Für den Vergleich Insulin Detemir vs. Insulin Glargin ergab sich in Bezug auf schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bei einer großen Heterogenität zwischen den Studien kein Hinweis auf einen Vorteil einer der beiden Therapieoptionen. Auf der anderen Seite gab es auffällig und in der Meta-Analyse statistisch signifikant mehr Therapieabbrüche (RR: 1,99; 95 %-KI [1,15; 3,45]) und mehr Reaktionen an der Injektionsstelle (RR: 1,90; 95 %-KI [1,02; 3,52]) unter Insulin Detemir. Daraus ergab sich der Beleg für ein größeres Schadenspotenzial von Insulin Detemir. Bezüglich des Gewichtsverlaufes zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Insulin Detemir bei unklarer Relevanz (WMD 1,11 kg; 95 %-KI [0,54; 1,69]).

### *Subgruppenanalysen*

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. Insgesamt ergab sich kein Hinweis auf geschlechtsspezifische Effekte einer Behandlungsoption.

Altersgruppenspezifische Ergebnisse berichteten 3 Studien, jeweils zum Vergleich Insulin Glargin vs. NPH-Insulin. Nur für 2 dieser Studien fanden sich Angaben zu einem statistischen Interaktionstest bez. der Änderung des HbA1c-Wertes. Diese waren nicht statistisch signifikant. Aus dieser geringen Datenlage ergab sich kein Hinweis auf einen altersspezifischen Effekt zwischen den beiden Behandlungsoptionen.

Keine Studie berichtete Ergebnisse zu Subgruppen bez. Begleiterkrankungen, der Diabetesdefinition und der zusätzlichen Blutzucker senkenden Therapie.

## **Fazit**

### *Insulin Glargin vs. 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 der basalunterstützten Therapie mit oralen Antidiabetika gibt es ebenfalls keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Insulin Glargin gegenüber NPH-Insulin im Falle einer optimierten Anwendung von NPH-Insulin. In den Studien zur

basalunterstützten Therapie war die geforderte und in der Praxis durchgeführte Anpassung der Injektionshäufigkeit von NPH-Insulin an individuelle Gegebenheiten nicht möglich. Unterschiede zeigten sich in Studien, in denen NPH-Insulin einmal täglich abends gegeben wurde. In diesen Studien zeigten sich bei der gemeinsamen Betrachtung von nicht schweren nächtlichen Hypoglykämien und der langfristigen Blutzuckersenkung ein Beleg für eine Überlegenheit von Insulin Glargin abends gegenüber NPH-Insulin abends sowie ein Hinweis auf eine Überlegenheit von Insulin Glargin morgens gegenüber NPH-Insulin abends. Weiterhin ergibt sich bei der gemeinsamen Betrachtung der langfristigen Blutzuckersenkung und schweren Hypoglykämien (nächtlich und gesamt) ein Hinweis auf eine Überlegenheit von Insulin Glargin morgens gegenüber NPH-Insulin abends.

Aus einer Langzeitstudie, in der Insulin Glargin einmal täglich und NPH-Insulin zweimal täglich im Rahmen verschiedener Therapieschemata angewendet wurden, ergibt sich ebenfalls kein Beleg für einen Zusatznutzen. Aus dieser Studie ergibt sich jedoch ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Insulin Glargin in Bezug auf die gemeinsame Betrachtung von schweren Hypoglykämien und der langfristigen Blutzuckersenkung.

Für die Behandlung im Rahmen einer konventionellen Insulintherapie gibt es mangels Daten keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Insulin Glargin gegenüber NPH-Insulin.

Der Langzeitnutzen und -schaden hinsichtlich diabetischer Folgekomplikationen von Insulin Glargin im Vergleich zu NPH-Insulin ist generell nicht ausreichend untersucht. Bezüglich des Aspekts „Veränderungen des Augenhintergrundes unter Insulin Glargin“ ergibt sich unter Berücksichtigung der zu dieser Fragestellung durchgeführten Langzeitstudie kein Hinweis auf einen Schaden durch Insulin Glargin.

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

Für die Behandlung im Rahmen einer intensivierten Insulintherapie gibt es keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Insulin Detemir 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. Bei der einmal täglichen Anwendung sowie bei der zweimal täglichen Anwendung zeigte sich jeweils ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Insulin Detemir gegenüber NPH-Insulin bei der gemeinsamen Betrachtung von nicht schweren nächtlichen Hypoglykämien und der langfristigen Blutzuckersenkung. Weiterhin zeigt sich bei der zweimal täglichen Anwendung von Insulin Detemir und NPH-Insulin ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Insulin Detemir in Bezug auf die gemeinsame Betrachtung von nicht schweren Hypoglykämien insgesamt und der langfristigen Blutzuckersenkung.

Für die Behandlung im Rahmen einer konventionellen Insulintherapie gibt es mangels Daten keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Insulin Detemir gegenüber NPH-Insulin.

Es gibt einen Beleg für eine geringere Gewichtszunahme unter Insulin Detemir im Vergleich zu NPH-Insulin. Der mittlere Unterschied zwischen den Gruppen betrug nach 6 Monaten Behandlungsdauer ca. 0,4 kg bis 1,6 kg. Die Relevanz dieses Unterschiedes ist unklar. Ebenso ist unklar, ob dieser Effekt nachhaltig ist, da lediglich Studien mit einer maximalen Laufzeit von 11 Monaten vorliegen.

Der Langzeitnutzen und -schaden hinsichtlich diabetischer Folgekomplikationen von Insulin Detemir im Vergleich zu NPH-Insulin ist generell nicht ausreichend untersucht.

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

Weder für die Behandlung im Rahmen einer basalunterstützten Therapie mit oralen Antidiabetika noch im Rahmen einer intensivierten Insulintherapie gibt es einen Beleg für einen Zusatznutzen eines der Insulinanaloga gegenüber dem jeweils anderen.

Für die Behandlung im Rahmen einer konventionellen Insulintherapie gibt es mangels Daten ebenfalls keinen Beleg für einen Zusatznutzen eines der beiden Insulinanaloga.

Bezüglich Therapieabbrüchen wegen unerwünschter Ereignisse sowie Reaktionen an der Injektionsstelle ergab sich der Beleg für einen höheren Schaden durch Insulin Detemir. Es gibt auch einen Beleg für eine geringere Gewichtszunahme unter Insulin Detemir im Vergleich zu Insulin Glargin. Der mittlere Unterschied zwischen den Gruppen betrug nach 6 bis 12 Monaten Behandlungsdauer ca. 0,9 kg bis 1,3 kg. Die Relevanz des Unterschiedes ist unklar. Ebenso ist unklar, ob dieser Effekt nachhaltig ist, da lediglich Studien mit einer maximalen Laufzeit von 12 Monaten vorliegen.

Der Langzeitnutzen und -schaden hinsichtlich diabetischer Folgekomplikationen von Insulin Detemir im Vergleich zu Insulin Glargin ist generell nicht ausreichend untersucht.

Schlüsselwörter: Insulinanaloga, Insulin Glargin, Insulin Detemir, NPH-Insulin, Diabetes mellitus Typ 2

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Kurzfassung</b> .....	<b>iv</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>xix</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>xxv</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>xxix</b>
<b>1 Hintergrund</b> .....	<b>1</b>
<b>2 Ziele der Untersuchung</b> .....	<b>6</b>
<b>3 Projektablauf</b> .....	<b>7</b>
<b>3.1 Verlauf des Projekts</b> .....	<b>7</b>
<b>3.2 Zusammenfassung der Änderungen im Vergleich zum Vorbericht</b> .....	<b>8</b>
<b>3.3 Änderungen im Vergleich zum Abschlussbericht Version 1.0</b> .....	<b>9</b>
<b>4 Methoden</b> .....	<b>10</b>
<b>4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung</b> .....	<b>10</b>
4.1.1 Population.....	10
4.1.2 Intervention und Vergleichsbehandlung .....	10
4.1.3 Zielgrößen .....	10
4.1.4 Studientypen.....	11
4.1.5 Sonstige Studiencharakteristika .....	11
4.1.6 Ein-/Ausschlusskriterien .....	12
<b>4.2 Informationsbeschaffung</b> .....	<b>13</b>
4.2.1 Literaturrecherche .....	13
4.2.2 Suche nach weiteren publizierten und nicht publizierten Studien .....	13
4.2.3 Identifizierung relevanter Studien .....	14
4.2.4 Suche nach zusätzlichen Informationen zu relevanten Studien .....	15
4.2.5 Informationen aus der Anhörung zum Vorbericht .....	15
<b>4.3 Informationsbewertung</b> .....	<b>15</b>
<b>4.4 Informationssynthese und -analyse</b> .....	<b>18</b>
4.4.1 Charakterisierung der Studien.....	18
4.4.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien .....	18
4.4.3 Meta-Analyse .....	20

4.4.3.1	Einbeziehung von Meta-Analysen randomisierter kontrollierter Studien auf Basis individueller Patientendaten (IPD) .....	20
4.4.4	Sensitivitätsanalyse .....	21
4.4.5	Subgruppenanalyse.....	21
<b>4.5</b>	<b>Änderungen im Vergleich zum Berichtsplan.....</b>	<b>22</b>
4.5.1	Änderungen während der Erstellung des Vorberichts.....	22
4.5.2	Änderungen nach Veröffentlichung des Vorberichts.....	22
<b>5</b>	<b>Ergebnisse .....</b>	<b>23</b>
<b>5.1</b>	<b>Ergebnisse der Informationsbeschaffung .....</b>	<b>23</b>
5.1.1	Ergebnis der Literaturrecherche .....	23
5.1.2	Studienregister.....	26
5.1.3	Öffentlich zugängliche Zulassungsunterlagen .....	27
5.1.4	Unveröffentlichte Daten der Hersteller langwirksamer Insulinanaloga.....	28
5.1.4.1	Anfrage an die Hersteller langwirksamer Insulinanaloga .....	28
5.1.4.2	Übermittlung von Daten.....	30
5.1.4.3	Konsequenzen der Übermittlung von Daten seitens der Hersteller .....	31
5.1.5	Anfrage an Autoren.....	31
5.1.6	Informationen aus der Anhörung .....	32
5.1.7	Resultierender Studienpool .....	33
<b>5.2</b>	<b>Charakteristika der in die Bewertung eingeflossenen Studien .....</b>	<b>37</b>
5.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen .....	37
5.2.2	Inhaltliche Vergleichbarkeit der Studien.....	68
5.2.2.1	Therapievergleich Insulin Glargin vs. NPH-Insulin .....	68
5.2.2.2	Therapievergleich Insulin Detemir vs. NPH-Insulin.....	72
5.2.2.3	Therapievergleich Insulin Detemir vs. Insulin Glargin.....	74
5.2.3	Studien- und Publikationsqualität .....	76
<b>5.3</b>	<b>Ergebnisse zu Therapiezielen .....</b>	<b>87</b>
5.3.1	Folgekomplikationen und Mortalität.....	87
5.3.1.1	Vorstufen der Erblindung (Veränderungen des Augenhintergrundes oder des Visus) .....	88
5.3.1.2	Gesamtsterblichkeit.....	101
5.3.2	Stationäre Behandlungen jeglicher Ursache .....	105
5.3.3	Hyperosmolare bzw. ketoazidotische Komata und Symptomatik bedingt durch chronische Hyperglykämie.....	107

5.3.4	Hypoglykämien, insbesondere schwere Hypoglykämien, unter Berücksichtigung des HbA1c-Wertes .....	107
5.3.4.1	Ausmaß der Blutzuckersenkung.....	108
5.3.4.2	Definition einer Hypoglykämie.....	125
5.3.4.3	Schwere und schwerwiegende Hypoglykämien.....	134
5.3.4.4	Schwere nächtliche Hypoglykämien.....	148
5.3.4.5	Gemeinsame Betrachtung von schweren / schwerwiegenden Hypoglykämien und der langfristigen Blutzuckersenkung.....	156
5.3.4.6	Nicht schwere Hypoglykämien .....	170
5.3.4.7	Nicht schwere nächtliche Hypoglykämien.....	181
5.3.4.8	Gemeinsame Betrachtung von nicht schweren Hypoglykämien und der langfristigen Blutzuckersenkung.....	195
5.3.5	Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Behandlungszufriedenheit .....	209
5.3.5.1	Gesundheitsbezogene Lebensqualität .....	209
5.3.5.2	Behandlungszufriedenheit.....	223
5.3.6	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen .....	256
<b>5.4</b>	<b>Subgruppenanalysen.....</b>	<b>278</b>
<b>5.5</b>	<b>Weitere in die Nutzenbewertung eingegangene Daten .....</b>	<b>280</b>
5.5.1	Einfluss der von der Firma Sanofi-Aventis zur Verfügung gestellten Daten zur gemeinsamen Betrachtung von Hypoglykämien und der langfristigen Blutzuckersenkung auf das Fazit der Nutzenbewertung.....	280
5.5.2	Einfluss der beiden japanischen Studien 1476 und 1477 zum Vergleich Insulin Detemir vs. NPH-Insulin auf das Fazit der Nutzenbewertung.....	285
5.5.3	Weitere von der Firma Novo Nordisk vorgelegte IPD-Analysen.....	292
<b>5.6</b>	<b>Meta-Analysen randomisierter kontrollierter Studien auf Basis individueller Patientendaten (IPD).....</b>	<b>293</b>
<b>5.7</b>	<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>294</b>
<b>6</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>309</b>
<b>6.1</b>	<b>Stellungnahmen zur Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung</b>	<b>309</b>
<b>6.2</b>	<b>Auftragsspezifische Methodik.....</b>	<b>310</b>
<b>6.3</b>	<b>Hinweise in den Stellungnahmen auf im Vorbericht nicht berücksichtigte Studien.....</b>	<b>312</b>
<b>6.4</b>	<b>Relevante Studien und deren (Publikations-)Qualität.....</b>	<b>314</b>
<b>6.5</b>	<b>Stellenwert der eingeschlossenen Studien mit Blick auf die Versorgungssituation .....</b>	<b>316</b>
<b>6.6</b>	<b>Applikationsfrequenz von NPH-Insulin.....</b>	<b>319</b>

<b>6.7</b>	<b>Injektionszeitpunkt bei einmal täglicher Gabe von Insulin Glargin – morgens vs. abends.....</b>	<b>321</b>
<b>6.8</b>	<b>Unterschiede in der praktischen Anwendung zwischen den langwirksamen Insulinanaloga und NPH-Insulin.....</b>	<b>322</b>
<b>6.9</b>	<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Behandlungszufriedenheit... 324</b>	
6.9.1	Einleitung .....	324
6.9.2	Stellungnahmen zur Bewertung patientenberichteter Endpunkte .....	325
6.9.2.1	Auswahl der Instrumente .....	325
6.9.2.2	Zusätzliche Studien .....	326
6.9.2.3	Spezielle methodische Aspekte .....	326
6.9.2.4	Änderungen aufgrund von Stellungnahmen.....	330
<b>6.10</b>	<b>Hypoglykämien.....</b>	<b>330</b>
<b>6.11</b>	<b>Sonstige unerwünschte Ereignisse (außer Hypoglykämien) .....</b>	<b>335</b>
<b>6.12</b>	<b>Studien außerhalb des geltenden Zulassungsstatus .....</b>	<b>337</b>
<b>6.13</b>	<b>Nutzenbewertung langwirksamer Insulinanaloga im internationalen Vergleich .....</b>	<b>338</b>
<b>6.14</b>	<b>Weitere Aspekte in den Stellungnahmen .....</b>	<b>340</b>
6.14.1	Stellungnahmen zum Hintergrund .....	340
6.14.2	Berücksichtigung von Informationen aus der Anhörung .....	341
<b>7</b>	<b>Fazit .....</b>	<b>342</b>
<b>8</b>	<b>Liste der eingeschlossenen Studien.....</b>	<b>344</b>
8.1	Insulin Glargin vs. NPH-Insulin .....	344
8.2	Insulin Detemir vs. NPH-Insulin.....	346
8.3	Insulin Detemir vs. Insulin Glargin .....	348
<b>9</b>	<b>Literatur.....</b>	<b>350</b>
<b>Anhang A: Suchstrategien.....</b>		<b>363</b>
<b>Anhang B: Liste der im Volltext überprüften, aber ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgründen.....</b>		<b>367</b>
<b>Anhang C: Liste der gescreenten systematischen Übersichten.....</b>		<b>369</b>
<b>Anhang D: Bislang unveröffentlichte Informationen pharmazeutischer Unternehmen</b>		<b>372</b>
<b>Anhang E: Sensitivitätsanalysen zu Todesfällen in den Studien zum Vergleich Insulin Glargin vs. NPH-Insulin .....</b>		<b>378</b>
<b>Anhang F: Übersicht über die Ergebnisse der IPD-Meta-Analysen zur gemeinsamen Betrachtung von Hypoglykämien und der langfristigen Blutzuckersenkung .....</b>		<b>380</b>

<b>Anhang G: Auswertungen von Daten nach § 300 SGB V (Arzneimittelabrechnung) zur Ermittlung der Häufigkeit von Kombinationstherapien mit Verzögerungsinsulinen .....</b>	<b>389</b>
<b>Anhang H: Daten der DPV-Wiss-Datenbank zur Injektionshäufigkeit von NPH-Insulin .....</b>	<b>392</b>
<b>Anhang I: Anfragen an Autoren und sonstige an Studien beteiligte Personen und deren Antworten .....</b>	<b>393</b>
<b>Anhang J: Darlegung potenzieller Interessenkonflikte der externen Sachverständigen .....</b>	<b>394</b>

**Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: Übersicht der Einschlusskriterien .....	12
Tabelle 2: Übersicht der Ausschlusskriterien.....	12
Tabelle 3: Studienpool zur Fragestellung Insulin Glargin vs. NPH-Insulin .....	34
Tabelle 4: Studienpool zur Fragestellung Insulin Detemir vs. NPH-Insulin .....	35
Tabelle 5: Studienpool zur Fragestellung Insulin Detemir vs. Insulin Glargin .....	35
Tabelle 6: Übersicht über die in den relevanten Studien untersuchten Behandlungsschemata	40
Tabelle 7: Bewertete Studien – Übersicht zur Fragestellung Insulin Glargin vs. NPH-Insulin .....	42
Tabelle 8: Bewertete Studien – Übersicht zur Fragestellung Insulin Detemir vs. NPH-Insulin .....	46
Tabelle 9: Bewertete Studien – Übersicht zur Fragestellung Insulin Detemir vs. Insulin Glargin.....	48
Tabelle 10: Diabetesbezogene Ein- / Ausschlusskriterien für Patienten: Insulin Glargin vs. NPH-Insulin.....	50
Tabelle 11: Diabetesbezogene Ein- / Ausschlusskriterien für Patienten: Insulin Detemir vs. NPH-Insulin.....	53
Tabelle 12: Diabetesbezogene Ein- / Ausschlusskriterien für Patienten: Insulin Detemir vs. Insulin Glargin.....	55
Tabelle 13: Zielwerte und Therapieschemata der eingeschlossenen Studien zur Fragestellung Insulin Glargin vs. NPH-Insulin.....	57
Tabelle 14: Zielwerte und Therapieschemata der eingeschlossenen Studien zur Fragestellung Insulin Detemir vs. NPH-Insulin.....	60
Tabelle 15: Zielwerte und Therapieschemata der eingeschlossenen Studien zur Fragestellung Insulin Detemir vs. Insulin Glargin .....	61
Tabelle 16: Charakterisierung der Studienpopulation – Insulin Glargin vs. NPH-Insulin .....	64
Tabelle 17: Charakterisierung der Studienpopulation – Insulin Detemir vs. NPH-Insulin .....	66
Tabelle 18: Charakterisierung der Studienpopulation – Insulin Detemir vs. Insulin Glargin..	67
Tabelle 19: Übersicht über die inhaltliche Vergleichbarkeit der Studien zur Fragestellung Insulin Glargin vs. NPH-Insulin.....	70
Tabelle 20: Übersicht über die inhaltliche Vergleichbarkeit der Studien zur Fragestellung Insulin Detemir vs. NPH-Insulin.....	73

Tabelle 21: Übersicht über die inhaltliche Vergleichbarkeit der Studien zur Fragestellung Insulin Detemir vs. Insulin Glargin .....	75
Tabelle 22: Studien- und Publikationsqualität zur Fragestellung Insulin Glargin vs. NPH- Insulin .....	80
Tabelle 23: Studien- und Publikationsqualität zur Fragestellung Insulin Detemir vs. NPH- Insulin .....	83
Tabelle 24: Studien- und Publikationsqualität zur Fragestellung Insulin Detemir vs. Insulin Glargin .....	85
Tabelle 25: Kardiale Störungen in der 5-Jahres-Studie 4016 zum Vergleich Insulin Glargin vs. NPH-Insulin .....	88
Tabelle 26: Veränderungen des Augenhintergrundes zur Fragestellung Insulin Glargin vs. NPH-Insulin .....	92
Tabelle 27: Veränderungen des Augenhintergrundes zur Fragestellung Insulin Detemir vs. NPH-Insulin .....	98
Tabelle 28: Veränderungen des Augenhintergrundes zur Fragestellung Insulin Detemir vs. Insulin Glargin .....	100
Tabelle 29: Todesfälle in den relevanten Studien .....	101
Tabelle 30: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, die zur Hospitalisierung führten....	106
Tabelle 31: HbA1c (%) zu Studienbeginn und -ende sowie Veränderungen und Gruppenunterschiede: Insulin Glargin vs. NPH-Insulin .....	110
Tabelle 32: HbA1c (%) im Studienverlauf: Insulin Detemir vs. NPH-Insulin .....	119
Tabelle 33: HbA1c (%) im Studienverlauf: Insulin Detemir vs. Insulin Glargin .....	123
Tabelle 34: Definition des Ereignisses „Hypoglykämie“ in den eingeschlossenen Studien zur Fragestellung Insulin Glargin vs. NPH-Insulin .....	127
Tabelle 35: Definition des Ereignisses „Hypoglykämie“ in den eingeschlossenen Studien zur Fragestellung Insulin Detemir vs. NPH-Insulin .....	131
Tabelle 36: Definition des Ereignisses „Hypoglykämie“ in den eingeschlossenen Studien zur Fragestellung Insulin Detemir vs. Insulin Glargin .....	133
Tabelle 37: Schwere und schwerwiegende Hypoglykämien zur Fragestellung Insulin Glargin vs. NPH-Insulin .....	135
Tabelle 38: Schwere und schwerwiegende Hypoglykämien zur Fragestellung Insulin Detemir vs. NPH-Insulin .....	143
Tabelle 39: Schwere und schwerwiegende Hypoglykämien zur Fragestellung Insulin Detemir vs. Insulin Glargin .....	146

Tabelle 40: Schwere nächtliche Hypoglykämien zur Fragestellung Insulin Glargin vs. NPH-Insulin .....	149
Tabelle 41: Schwere nächtliche Hypoglykämien zur Fragestellung Insulin Detemir vs. NPH-Insulin .....	153
Tabelle 42: Schwere nächtliche Hypoglykämien zur Fragestellung Insulin Detemir vs. Insulin Glargin .....	155
Tabelle 43: Schematische Darstellung der gemeinsamen Betrachtung von schweren / schwerwiegenden Hypoglykämien und der langfristigen Blutzuckersenkung anhand aggregierter Daten (AD) für den Vergleich Insulin Glargin vs. NPH-Insulin nach Therapieschema .....	158
Tabelle 44: Schematische Darstellung der gemeinsamen Betrachtung von schweren / schwerwiegenden Hypoglykämien und der langfristigen Blutzuckersenkung anhand aggregierter Daten (AD) für den Vergleich Insulin Detemir vs. NPH-Insulin nach Therapieschema .....	162
Tabelle 45: Schematische Darstellung der Gegenüberstellung der gemeinsamen Betrachtung von schweren / schwerwiegenden Hypoglykämien und der langfristigen Blutzuckersenkung anhand aggregierter Daten (AD) und IPD, inklusiv einer Gesamtbeurteilung für den Vergleich Insulin Detemir vs. NPH-Insulin nach Therapieschema .....	163
Tabelle 46: Zeichenerklärungen zu Tabelle 44 und Tabelle 45 .....	164
Tabelle 47: Schematische Darstellung der gemeinsamen Betrachtung von schweren / schwerwiegenden Hypoglykämien und der langfristigen Blutzuckersenkung anhand aggregierter Daten (AD) für den Vergleich Insulin Detemir vs. NPH-Insulin nach Therapieschema .....	168
Tabelle 48: Schematische Darstellung der Gegenüberstellung der gemeinsamen Betrachtungen von schweren / schwerwiegenden Hypoglykämien und der langfristigen Blutzuckersenkung anhand aggregierter Daten (AD) und IPD, inklusive einer Gesamtbeurteilung für den Vergleich Insulin Detemir vs. Insulin Glargin nach Therapieschema .....	169
Tabelle 49: Durch Blutzuckermessung bestätigte symptomatische Hypoglykämien in den Studien zur Fragestellung Insulin Glargin vs. NPH-Insulin .....	173
Tabelle 50: Durch Blutzuckermessung bestätigte symptomatische Hypoglykämien in den Studien zur Fragestellung Insulin Detemir vs. NPH-Insulin .....	178
Tabelle 51: Durch Blutzuckermessung bestätigte symptomatische Hypoglykämien in den Studien zur Fragestellung Insulin Detemir vs. Insulin Glargin .....	181
Tabelle 52: Nächtliche, symptomatische Hypoglykämien, bestätigt durch Blutzuckermessung - Insulin Glargin vs. NPH-Insulin .....	183

Tabelle 53: Nächtliche symptomatische Hypoglykämien, bestätigt durch Blutzuckermessung – Insulin Detemir vs. NPH-Insulin.....	190
Tabelle 54: Nächtliche symptomatische Hypoglykämien, bestätigt durch Blutzuckermessung – Insulin Detemir vs. Insulin Glargin.....	194
Tabelle 55: Schematische Darstellung der gemeinsamen Betrachtung von nicht schweren Hypoglykämien und der langfristigen Blutzuckersenkung anhand aggregierter Daten für den Vergleich Insulin Glargin vs. NPH-Insulin nach Therapieschema .....	197
Tabelle 56: Gemeinsame Betrachtung von nicht schweren Hypoglykämien und der langfristigen Blutzuckersenkung anhand aggregierter Daten für den Vergleich Insulin Detemir vs. NPH-Insulin nach Therapieschema.....	201
Tabelle 57: Gegenüberstellung der gemeinsamen Betrachtung von nicht schweren Hypoglykämien und der langfristigen Blutzuckersenkung anhand aggregierter Daten und IPD, inklusive einer Gesamtbeurteilung für den Vergleich Insulin Detemir vs. NPH-Insulin nach Therapieschema.....	202
Tabelle 58: Zeichenerklärungen zu Tabelle 56 und Tabelle 57.....	203
Tabelle 59: Gemeinsame Betrachtung von nicht schweren Hypoglykämien und der langfristigen Blutzuckersenkung anhand aggregierter Daten – Insulin Detemir vs. Insulin Glargin.....	207
Tabelle 60: Gegenüberstellung der gemeinsamen Betrachtung von nicht schweren Hypoglykämien und der langfristigen Blutzuckersenkung anhand aggregierter Daten und IPD, inklusive einer Gesamtbeurteilung – Insulin Detemir vs. Insulin Glargin.....	208
Tabelle 61: Gesamtübersicht über die vorliegenden Studien und jeweils verwendeten Instrumente zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität.....	210
Tabelle 62: Allgemeine Beschreibung der in den Studien verwendeten Instrumente zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.....	211
Tabelle 63: Übersicht über die für die Bewertung der Studien wichtigen Kriterien für die verwendeten Instrumente zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.....	214
Tabelle 64: Ergebnisse zu einem Teilbereich der „gesundheitsbezogenen Lebensqualität“, erfasst mit dem W-BQ22.....	217
Tabelle 65: Ergebnisse zur allgemeinen „gesundheitsbezogenen Lebensqualität“ – SF-36v2 .....	221
Tabelle 66: Gesamtübersicht über die vorliegenden Studien und jeweils verwendeten Instrumente für die Behandlungszufriedenheit aufgeschlüsselt nach Therapieschemata.....	224

Tabelle 67: Allgemeine Beschreibung der in den Studien verwendeten Instrumente zur Erfassung der Behandlungszufriedenheit .....	225
Tabelle 68: 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 .....	229
Tabelle 69: 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 .....	232
Tabelle 70: Übersicht über die vorliegenden Studien und jeweils verwendeten Instrument zur Behandlungszufriedenheit aufgeschlüsselt nach Therapieschemata für Insulin Glargin vs. NPH-Insulin .....	234
Tabelle 71: Ergebnisse zur Therapiezufriedenheit (DTSQ: Status- oder Veränderungsversion) – Insulin Glargin vs. NPH-Insulin .....	241
Tabelle 72: Übersicht über die vorliegenden Studien und jeweils verwendeten Instrument zur Behandlungszufriedenheit aufgeschlüsselt nach Therapieschemata für Insulin Detemir vs. NPH-Insulin .....	247
Tabelle 73: Ergebnisse zur Therapiezufriedenheit (DTSQ: Statusversion) – Insulin Detemir vs. NPH-Insulin .....	250
Tabelle 74: Ergebnisse zur Therapiezufriedenheit (ITSQ) – Insulin Detemir vs. Insulin Glargin .....	253
Tabelle 75: Unerwünschte Ereignisse zur Fragestellung Insulin Glargin vs. NPH-Insulin...	257
Tabelle 76: Unerwünschte Ereignisse zur Fragestellung Insulin Detemir vs. NPH-Insulin..	270
Tabelle 77: Unerwünschte Ereignisse zur Fragestellung Insulin Detemir vs. Insulin Glargin .....	276
Tabelle 78: Aussagen zur Zielgröße „Hypoglykämien unter Berücksichtigung der langfristigen Blutzuckersenkung“, die sich nach Berücksichtigung der IPD-Analysen geändert haben, Insulin Glargin vs. NPH-Insulin .....	281
Tabelle 79: Ergebnisse der Studie 1476 zu patientenrelevanten Zielgrößen .....	286
Tabelle 80: Ergebnisse der Studie 1477 zu patientenrelevanten Zielgrößen .....	288
Tabelle 81: Landkarte der Beleglage für langwirksame Insulinanaloga bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 in Bezug auf die präspezifizierten patientenrelevanten Zielgrößen.....	305
Tabelle 82: Praxis der Insulintherapie bei Patienten mit Typ-2-Diabetes, die ein Basalinsulin erhalten [100].....	317

Tabelle 83: Häufigkeiten verschiedener Kombinationstherapien unter Verwendung eines Verzögerungsinsulins bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2.....	391
Tabelle 84: Häufigkeit der täglichen NPH-Insulin-Gabe bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 (nach DPV-Wiss-Datenbank, Stand Juni 2006).....	392

**Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Bibliografische Literaturrecherche und Literaturscreening .....	25
Abbildung 2: Studienpool zur Nutzenbewertung der langwirksamen Insulinanaloga bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2.....	33
Abbildung 3: Meta-Analyse Insulin Glargin vs. NPH-Insulin; Todesfälle gesamt; Studien mit einer Beobachtungsdauer von höchstens 1 Jahr .....	103
Abbildung 4: Meta-Analyse Insulin Detemir vs. NPH-Insulin; Todesfälle gesamt .....	104
Abbildung 5: Meta-Analyse Insulin Detemir vs. Insulin Glargin; Todesfälle gesamt.....	104
Abbildung 6: Meta-Analyse Insulin Glargin vs. NPH-Insulin, jeweils einmal täglich abends und in Kombination mit OAD; Veränderung des HbA1c (%) im Studienverlauf. ....	114
Abbildung 7: Meta-Analyse Insulin Glargin vs. NPH-Insulin, jeweils einmal täglich abends und in Kombination mit OAD; Veränderung des HbA1c (%) im Studienverlauf. ....	114
Abbildung 8: 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. ....	115
Abbildung 9: Meta-Analyse Insulin Glargin vs. NPH-Insulin, jeweils einmal täglich abends und in Kombination mit Sulfonylharnstoff (Subgruppenanalyse); Veränderung des HbA1c (%) im Studienverlauf. ....	115
Abbildung 10: 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. ....	122
Abbildung 11: Meta-Analyse Insulin Glargin vs. NPH-Insulin, jeweils einmal täglich abends und in Kombination mit OAD; Anteil Patienten mit schweren Hypoglykämien .....	139
Abbildung 12: 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) ...	139
Abbildung 13: Meta-Analyse Insulin Glargin vs. NPH-Insulin, jeweils einmal täglich abends und in Kombination mit OAD; Anteil Patienten mit schwerwiegenden Hypoglykämien .....	140
Abbildung 14: 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.....	145

Abbildung 15: 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 .....	145
Abbildung 16: 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.....	151
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 nächtlichen Hypoglykämien .....	154
Abbildung 18: Meta-Analyse Insulin Glargin vs. NPH-Insulin einmal täglich abends, jeweils in Kombination mit OAD; Anteil Patienten mit nicht schweren Hypoglykämien, bestätigt durch eine Blutzuckermessung < 50 mg/dl, < 72 mg/dl oder < 75 mg/dl .....	176
Abbildung 19: Meta-Analyse Insulin Glargin vs. NPH-Insulin einmal täglich abends, jeweils in Kombination mit OAD; Anteil Patienten mit nicht schweren Hypoglykämien, bestätigt durch eine Blutzuckermessung < 36 mg/dl oder < 50 mg/dl (Sensitivitätsanalyse).....	176
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 nicht schweren Hypoglykämien.....	180
Abbildung 21: Meta-Analyse Insulin Glargin vs. NPH-Insulin, jeweils einmal täglich abends, jeweils in Kombination mit OAD; Anteil Patienten mit nicht schweren nächtlichen Hypoglykämien (Kombination aus Hypoglykämie-assoziierten Symptomen und bestätigender Blutzuckermessung < 50 mg/dl [Studien 3002, 4013], < 72 mg/dl [Studie 4002] oder ≤ 75 mg/dl [Studie 4012]) .....	187
Abbildung 22: Meta-Analyse Insulin Glargin vs. NPH-Insulin, jeweils einmal täglich abends, jeweils in Kombination mit OAD; Anteil Patienten mit nicht schweren nächtlichen Hypoglykämien (Kombination aus Hypoglykämie-assoziierten Symptomen und bestätigender Blutzuckermessung < 36 mg/dl [Studien 3002, 4002] oder ≤ 50 mg/dl [Studie 4013]; Sensitivitätsanalyse) .....	187
Abbildung 23: Meta-Analyse Insulin Detemir ein- oder zweimal täglich vs. Insulin Glargin einmal täglich abends, jeweils in Kombination mit Insulin Aspart zu den Mahlzeiten im Rahmen einer intensivierten Insulintherapie; Anteil Patienten mit nicht schweren nächtlichen Hypoglykämien, bestätigt durch eine gleichzeitige Blutzuckermessung < 50 mg/dl.....	193
Abbildung 24: Meta-Analyse Insulin Glargin vs. NPH-Insulin; DTSQs und DTSQc – Dimension „Behandlungszufriedenheit“ .....	237

Abbildung 25: Meta-Analyse Insulin Glargin vs. NPH-Insulin; DTSQc – Dimension „Behandlungszufriedenheit“ (Sensitivitätsanalyse) .....	237
Abbildung 26: Meta-Analyse Insulin Glargin vs. NPH-Insulin; DTSQs und DTSQc – Dimension „Hyperglykämiewahrnehmung“ .....	238
Abbildung 27: Meta-Analyse Insulin Glargin vs. NPH-Insulin; DTSQc – Dimension „Hyperglykämiewahrnehmung“ (Sensitivitätsanalyse).....	238
Abbildung 28: Meta-Analyse Insulin Glargin vs. NPH-Insulin; DTSQs und DTSQc – Dimension „Hypoglykämiewahrnehmung“ .....	239
Abbildung 29: Meta-Analyse Insulin Glargin vs. NPH-Insulin; DTSQc – Dimension „Hypoglykämiewahrnehmung“ (Sensitivitätsanalyse).....	239
Abbildung 30: Meta-Analyse Insulin Glargin vs. NPH-Insulin; Anteil Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen; Studien mit einer Behandlungsdauer von max. 1 Jahr .....	261
Abbildung 31: Meta-Analyse Insulin Glargin vs. NPH-Insulin; Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse; Studien mit einer Behandlungsdauer von max. 1 Jahr .....	262
Abbildung 32: Forest-Plot Insulin Glargin vs. NPH-Insulin; Gewichtsverlauf; Studien mit einer Behandlungsdauer von max. 1 Jahr .....	263
Abbildung 33: Meta-Analyse Insulin Glargin vs. NPH-Insulin; Studien mit OAD als zusätzliche Blutzucker senkende Behandlung (Sensitivitätsanalyse); Gewichtsverlauf; Studien mit einer Behandlungsdauer von max. 1 Jahr.....	264
Abbildung 34: Meta-Analyse Insulin Glargin vs. NPH-Insulin; Verlauf des BMI; Studien mit einer Behandlungsdauer von max. 1 Jahr .....	264
Abbildung 35: Meta-Analyse Insulin Glargin vs. NPH-Insulin; Anteil Patienten mit Reaktionen an der Injektionsstelle; Studien mit einer Behandlungsdauer von max. 1 Jahr.....	265
Abbildung 36: Meta-Analyse Insulin Detemir vs. NPH-Insulin; Anteil Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen.....	266
Abbildung 37: Meta-Analyse Insulin Detemir vs. NPH-Insulin; Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse .....	267
Abbildung 38: Meta-Analyse Insulin Detemir vs. NPH-Insulin; Anteil Patienten mit Reaktionen an der Injektionsstelle.....	268
Abbildung 39: Meta-Analyse Insulin Detemir vs. NPH-Insulin; Änderung des Körpergewichts .....	269
Abbildung 40: Forest Plot Insulin Detemir vs. Insulin Glargin; Anteil Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis .....	272

Abbildung 41: Meta-Analyse Insulin Detemir vs. Insulin Glargin; Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse .....	273
Abbildung 42: Meta-Analyse Insulin Detemir vs. Insulin Glargin; Anteil Patienten mit Reaktionen an der Injektionsstelle.....	274
Abbildung 43: Meta-Analyse Insulin Detemir vs. Insulin Glargin; Gewichtsverlauf .....	275
Abbildung 44: Meta-Analyse Insulin Glargin vs. NPH-Insulin, jeweils einmal täglich abends und in Kombination mit OAD; Anteil Patienten mit schweren nächtlichen Hypoglykämien; Ereignisraten der Studie 4012 laut Stellungnahme der Firma Sanofi-Aventis (Sensitivitätsanalyse).....	283
Abbildung 45: Meta-Analyse Insulin Glargin vs. NPH-Insulin, jeweils einmal täglich abends und in Kombination mit OAD; Anteil Patienten mit schweren nächtlichen Hypoglykämien; Ereignisraten der Studie 4012 laut den von der Firma Sanofi-Aventis zur Verfügung gestellten IPD-Analysen (Sensitivitätsanalyse).....	283
Abbildung 46: Meta-Analyse Insulin Detemir vs. NPH-Insulin unter Einschluss der Studien 1476 und 1477; Todesfälle gesamt.....	291
Abbildung 47: Meta-Analyse Insulin Detemir vs. NPH-Insulin unter Einschluss der Studien 1476 und 1477; Anteil Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen .....	291
Abbildung 48: Meta-Analyse Insulin Detemir vs. NPH-Insulin unter Einschluss der Studien 1476 und 1477; Änderung des Körpergewichts .....	292
Abbildung 49: Meta-Analyse Insulin Glargin vs. NPH-Insulin; Todesfälle gesamt (Sensitivitätsanalyse); Modell mit festen Effekten; Distanzmaß: Differenz der Raten.....	378
Abbildung 50: Meta-Analyse Insulin Glargin vs. NPH-Insulin; Todesfälle gesamt (Sensitivitätsanalyse); Modell mit zufälligen Effekten; Distanzmaß: Relatives Risiko.....	378
Abbildung 51: Meta-Analyse Insulin Glargin vs. NPH-Insulin; Todesfälle gesamt (Sensitivitätsanalyse); Modell mit festen Effekten; Distanzmaß: Relatives Risiko .....	379
Abbildung 52: Schematische Darstellung des Algorithmus zur Ermittlung des Vorliegens einer Kombinationstherapie.....	390

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
$\alpha$ -GH	$\alpha$ (Alpha)-Glukosidase-Inhibitoren
A	Ausschlusskriterien
AD	aggregierte Daten
ADA	American Diabetes Association
ANCOVA	Analysis of covariance (Kovarianzanalyse)
ANOVA	Analysis of variance (Varianzanalyse)
BMI	Body-Mass-Index
BOT	Basalunterstützte orale Therapie
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)

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
G	Insulin Glargin
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
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
IPD	individuelle Patientendaten
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
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MID	Minimal important difference

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
N	Patientenzahl
NHS	National Health Service
NI	Normalinsulin
NPH	Neutrales Protamin Hagedorn
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

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
W-BQ22	Well-being Questionnaire
WHO	World Health Organization
WMD	Weighted mean difference (gewichtete Mittelwertdifferenz)
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“ (ATC-Code A10AB) 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“ (ATC-Code A10AC) oder „langwirksam“ (ATC-Code A10AE) werden Insuline bzw. Insulinzubereitungen bezeichnet, deren Blutzucker senkende Wirkung später einsetzt (bis zu 4 Stunden nach Injektion) und länger andauert (von 16 bis zu 30 Stunden), mit oder ohne eindeutig nachweisbares Wirkmaximum. Mittellang- und langwirksame Insuline lassen sich unter den Begriffen „Basalinsuline“ und „Verzögerungsinsuline“ zusammenfassen, da das mit ihrem Einsatz verbundene Behandlungsziel, die von dem Zeitpunkt der Nahrungsaufnahme unabhängige stetige Versorgung mit geringen Mengen Insulin, identisch ist. Im vorliegenden

Bericht wird für mittellang- und langwirksame Insuline der gemeinsame Begriff „Verzögerungsinsuline“ verwendet.

In Leitlinien (z. B. [1-4]) 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:

- die Gabe eines kurzwirksamen Insulins zu den Mahlzeiten (prandiale Insulintherapie)
- die einmal oder mehrmals tägliche Gabe eines Verzögerungsinsulins als „Basalunterstützung“ (BOT)
- 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.
- die intensivierete Insulintherapie (IIT): Die intensivierete 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 letzten 3 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 Insulinaloga 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 Insulinaloga Insulin Detemir (Levemir<sup>®</sup>) und Insulin Glargin (Lantus<sup>®</sup>) in Deutschland zugelassen, auch in Kombination mit OAD [5;6].

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 [7]. Laut Fachinformation soll Insulin Glargin einmal täglich injiziert werden. Die Injektion kann zu einem beliebigen Tageszeitpunkt, jedoch jeden Tag zur gleichen Zeit, erfolgen [5]. 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 [8;9]. Unterschiedliche Zinkanteile können zu unterschiedlichen Wirkprofilen führen [8]. In Deutschland sind aktuell ausschließlich Darreichungsformen mit einem Zinkanteil von 30 µg/ml verfügbar [10].

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 [6]. Laut Fachinformation soll Insulin Detemir abhängig vom Bedarf des Patienten ein- oder zweimal täglich gegeben werden [6]. 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 [11]. Unterschiedliche Konzentrationen können zu unterschiedlichen Wirkprofilen führen [11]. In Deutschland sind aktuell ausschließlich Darreichungsformen mit einer Wirkstoffkonzentration von 2400 nmol/ml erhältlich [12].

Das weitaus am häufigsten eingesetzte Verzögerungsinsulin auf Basis von Humaninsulin, NPH-Insulin, hat eine Wirkdauer von bis zu 17 Stunden mit einem Wirkmaximum von 5 bis 9

Stunden [13]. Die Injektionshäufigkeit von NPH-Insulin ist laut Fachinformation an die individuelle Situation anzupassen [13]. Das bedeutet, dass sich bei optimaler Behandlung mit NPH-Insulin die Applikationsfrequenz nach dem individuellen Therapieziel und der individuellen Blutzuckereinstellung richtet. Da es sich bei der NPH-Insulin-Zubereitung um eine Suspension handelt, muss diese laut Fachinformation vor jeder Anwendung hinreichend häufig geschüttelt und geschwenkt werden [13].

Aus der geänderten Pharmakokinetik und Pharmakodynamik der langwirksamen Insulinaloga 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) und fehlender Notwendigkeit der Resuspendierung des Arzneimittels. 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 [14]. 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 [15] über eine deutliche Risikominderung bez. makrovaskulärer Ereignisse trotz fehlender Blutzuckerunterschiede zwischen den Therapiearmen [16] bis hin zu einer numerischen [17] oder sogar statistisch signifikanten [16] Risikosteigerung in Bezug auf makrovaskuläre Komplikationen bei stärkerer Blutzuckersenkung. Derart unterschiedliche Ergebnisse, bezogen auf diese patientenrelevanten Endpunkte, lassen auf substanzspezifische, über die Blutzuckersenkung hinausgehende, 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 Schadensaspekte**

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 [18]. Hintergrund für diese Entscheidung war das gehäufte Auftreten von Retinopathie-Progressionen unter Insulin Glargin in einer Studie bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2. Diese Studie wurde im Jahr 2007 abgeschlossen. Der Studienbericht dieser Sicherheitsstudie wurde dem IQWiG zur Verfügung gestellt, die Studie wurde in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

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. Die Diskussion über die potenziell erhöhte Mitogenität der Insulinanaloga wird seit Jahren und heute noch [19] in der wissenschaftlichen Fachöffentlichkeit geführt.

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

### **Gegenstand der Nutzenbewertung**

Für die Behandlung von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 kann es ab einem bestimmten Zeitpunkt der Krankheitsgeschichte 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.

## 2 Ziele der Untersuchung

Ziele der vorliegenden Untersuchung waren

- 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

#### 3.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat mit Schreiben vom 22.02.2005 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung 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.

Die vorläufige Bewertung, der Vorbericht, wurde am 18.03.2008 im Internet publiziert. Zu diesem Vorbericht konnten bis einschließlich 25.04.2008 Stellungnahmen von allen interessierten Personen, Institutionen und Gesellschaften, einschließlich Privatpersonen, Fachgesellschaften und Industrieunternehmen abgegeben werden. Unklare Aspekte aus den Stellungnahmen wurden dann am 17.06.2008 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 Abschlussbericht Version 1.0 vom 14.01.2009. Nach Verabschiedung des Abschlussberichts 1.0 und dessen Versendung an den G-BA wurden redaktionelle Änderungen erforderlich (siehe Abschnitt 3.3). Es wurde daher ein geänderter Abschlussbericht Version 1.1 erstellt und an den G-BA versandt. Dieser Abschlussbericht wird, wie geplant, 8 Wochen nach Übermittlung des Abschlussberichts 1.0 an den G-BA im Internet veröffentlicht. Die zum Vorbericht eingegangenen Stellungnahmen und das Protokoll der wissenschaftlichen Erörterung werden in einem gesonderten Dokument „*Dokumentation und Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht*“ zeitgleich mit dem Abschlussbericht im Internet bereit gestellt.

### 3.2 Zusammenfassung der Änderungen im Vergleich zum Vorbericht

Durch die Anhörung ergaben sich im Abschlussbericht folgende Änderungen im Vergleich zum Vorbericht:

- Einschluss der Ergebnisse der 5-Jahres-Studie 4016 zum Vergleich Insulin Glargin vs. NPH-Insulin in die Nutzenbewertung
- Nachrecherche am 03.06.2008 in den bibliografischen Datenbanken, dadurch Identifikation von 2 weiteren relevanten Publikationen zu bereits eingeschlossenen Studien
- Nachrecherche in Studienregistern im August 2008; dadurch Identifikation von 2 weiteren relevanten Studien zum Vergleich Insulin Detemir vs. NPH-Insulin (Studien 1476 und 1477). Diese wurden bei der Nutzenbewertung berücksichtigt.
- Im Rahmen der Anhörung wurden Zusatzinformationen zu diversen Studien zum Vergleich Insulin Glargin vs. NPH-Insulin übermittelt (siehe auch Abschnitt 5.1.6). Diese wurden bei der Nutzenbewertung berücksichtigt.
- Im Rahmen der Anhörung zum Vorbericht wurden von den Firmen Novo Nordisk und Sanofi-Aventis Analysen auf Basis individueller Patientendaten für die gemeinsame Betrachtung von Hypoglykämien und der langfristigen Blutzuckersenkung zur Verfügung gestellt. Diese Daten wurden als zusätzliche Informationen in die Bewertung eingeschlossen.
- Nicht schwere Hypoglykämien wurden im Abschlussbericht berücksichtigt. Dabei wurden diejenigen nicht schweren Hypoglykämien herangezogen, die durch eine Kombination aus Hypoglykämie-assoziierten Symptomen und einer bestätigenden Blutzuckermessung unterhalb eines bestimmten Wertes definiert waren („bestätigte Hypoglykämien“). Eine ausführliche Darstellung der dabei angewendeten Methodik findet sich in Abschnitt 5.3.4.6.
- Gemeinsame metaanalytische Auswertung beider Insulin-Glargin-Arme der Studie 4001 bei dichotomen Endpunkten durch Addition der jeweiligen Ereignisraten und Patientenzahlen
- Im Abschnitt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Behandlungszufriedenheit“ wurden die Formulierungen für die Richtungen der Skalen der verwendeten Fragebögen geändert, sofern der jeweilige Fragebogen keine Veränderungen misst. Weiterhin wurde das Adjektiv „krankheitsspezifisch“ im Zusammenhang mit dem Fragebogen WB-Q22 gestrichen.
- Änderungen des Kapitels „Hintergrund“

### 3.3 Änderungen im Vergleich zum Abschlussbericht Version 1.0

Nach Verabschiedung des Abschlussberichts 1.0 vom 14.01.2009 und Versendung an den G-BA wurden die unten aufgeführten redaktionellen Änderungen vorgenommen. Keine dieser Änderungen führte zu einer Änderung des Fazits des Berichts.

- In der Kurzfassung des Abschlussberichts Version 1.0 (Seite v) war eine eingeschlossene Studie fälschlicherweise als unpubliziert angegeben. Dies wurde im Abschlussbericht Version 1.1 korrigiert.
- In der Kurzfassung wurde ein überflüssiges Satzfragment entfernt (Seite vii).
- Anhang D1 wurde um die Kurzbeschreibung einer bislang unveröffentlichten Studie (4016) ergänzt. Daraus ergab sich eine Folgeänderung in Tabelle 10 des Berichts (Ausschlusskriterium diastolischer Blutdruck > 95 mmHg statt > 90 mmHg).

## **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 [20].

#### **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 Insulinaloga fordert [21].

#### 4.1.6 Ein-/Ausschlusskriterien

In die Nutzenbewertung wurden alle Studien einbezogen, die

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

Tabelle 1: Übersicht der Einschlusskriterien

<b>Einschlusskriterien</b>	
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 Insulinalogon 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 2: Übersicht der Ausschlusskriterien

<b>Ausschlusskriterien</b>	
A1	Tierexperimentelle Studien
A2	Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformation
A3	Keine Vollpublikation verfügbar <sup>a</sup>
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 [22] 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). Identifizierung mittels Suche in MEDLINE und EMBASE parallel zur Suche nach relevanter Primärliteratur und zusätzlicher Suche in den spezialisierten Datenbanken Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE), Health Technology Assessment Database (HTA), NHS Economic Evaluation Database und Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR)

Die Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken finden sich in Anhang A. Die Suche erfolgte in mehreren Schritten. Die Erstrecherche wurde im Juni 2005 durchgeführt, die letzte Nachrecherche im Juni 2008.

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 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 eine weitere Recherche erfolgte über Ovid in der Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR) (letzte Suche jeweils im Juni 2008).

### 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 erfolgte eine schriftliche Anhörung mittels schriftlicher Stellungnahmen, die sich u. a. auch auf die Vollständigkeit der Informationsbeschaffung beziehen konnten. Informationen aus der Anhörung wurden auf ihre Relevanz geprüft. Relevante Informationen flossen in die Nutzenbewertung ein.

### **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 vorhandene 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 „grobe Mängel“ 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:

<b>Zielgrößen der Nutzenbewertung</b>	<b>Operationalisierung der Zielgrößen in den Studien</b>
Gesamtmortalität	▪ 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
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

<b>Zielgrößen der Nutzenbewertung</b>	<b>Operationalisierung der Zielgrößen in den Studien</b>
Amputationen (Minor- und Majoramputationen)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ keine relevanten Daten verfügbar</li> </ul>
stationäre Behandlungen jeglicher Ursache	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Krankenhausaufenthalte</li> </ul>
hyperosmolare bzw. ketozidotische Komata	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ keine relevanten Daten verfügbar</li> </ul>
Symptomatik bedingt durch chronische Hyperglykämie	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ keine relevanten Daten verfügbar</li> </ul>
Hypoglykämien, insbesondere schwere Hypoglykämien, unter Berücksichtigung des HbA1c-Wertes	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ schwere bzw. schwerwiegende Hypoglykämien</li> <li>▪ schwere Hypoglykämien tagsüber</li> <li>▪ nächtliche schwere bzw. schwerwiegende Hypoglykämien</li> <li>▪ nicht schwere symptomatische Hypoglykämien, die durch eine Blutzuckermessung bestätigt wurden (gesamt, nächtlich, tagsüber)</li> <li>▪ HbA1c-Wert ergänzend als Maß der Blutzuckereinstellung</li> </ul>
unerwünschte Arzneimittelwirkungen	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Gesamtrate unerwünschter Ereignisse</li> <li>▪ schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</li> <li>▪ Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse</li> <li>▪ Körpergewicht / BMI</li> <li>▪ Reaktionen an der Einstichstelle</li> </ul>
gesundheitsbezogene Lebensqualität (einschließlich der Berufsfähigkeit und sonstiger Aktivitäten des täglichen Lebens)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ergebnisse krankheitsspezifischer Lebensqualitätsfragebögen</li> <li>▪ Patientenfragebogen zum Einfluss von Diabetes mellitus auf tägliche Aktivitäten</li> </ul>
Therapiezufriedenheit	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ergebnisse zur Therapiezufriedenheit</li> </ul>

Falls p-Werte für die Gruppenunterschiede nicht in den verfügbaren Unterlagen enthalten waren, wurden diese selbst berechnet. Für binäre Daten wurde der  $\chi^2$ -Test verwendet, im Falle kleiner Ereignisraten alternativ der unbedingte exakte CSZ-Test [23].

### 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. Abweichend davon wurde für die Auswertungen von nicht schweren Hypoglykämien und der gemeinsamen Betrachtung von nicht schweren Hypoglykämien und des HbA1c-Werts das Odds Ratio als Distanzmaß eingesetzt. Für eine nähere Erläuterung dieses Vorgehens siehe Abschnitt 5.3.4.6.

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 [24]. 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 beschriebenen Intention-to-Treat-Auswertungen versus Per-Protokoll-Auswertungen
- ein (statistisches) Modell mit festen Effekten versus ein Modell mit zufälligen Effekten

#### **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  $\geq 50\%$  [25]) in einer Meta-Analyse sollte gegebenenfalls eine Subgruppenanalyse für Merkmale, die möglicherweise die Heterogenität erzeugen, durchgeführt werden.

## **4.5 Änderungen im Vergleich zum Berichtsplan**

### **4.5.1 Änderungen während der Erstellung des Vorberichts**

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

### **4.5.2 Änderungen nach Veröffentlichung des Vorberichts**

- Veränderte Bewertung nicht schwerer Hypoglykämien. Berücksichtigung derjenigen nicht schweren Hypoglykämien (gesamt, tagsüber, nächtlich), die durch eine Kombination aus Hypoglykämie-assoziierten Symptomen und einer bestätigenden Blutzuckermessung unterhalb eines bestimmten Wertes definiert waren. Da auch diesen Hypoglykämien aufgrund des durchweg offenen Studiendesigns ein hohes Verzerrungspotenzial zugesprochen wurde, wurden die Ergebnisse anhand einer adjustierten Grenze bewertet, um für mögliche systematische Verzerrung zu kontrollieren. Nur wenn das 95 %-Konfidenzintervall für das Odds Ratio aus der Sicht der Intervention im Vergleich zur Kontrollgruppe vollständig unterhalb von 0,75 lag, wurde der Effekt als hinreichend groß angesehen, um nicht allein durch Bias erklärt werden zu können. Die Begründung für dieses Vorgehen findet sich in Abschnitt 5.3.4.6.
- Gemeinsame metaanalytische Auswertung beider Insulin-Glargin-Arme der Studie 4001 bei dichotomen Endpunkten durch Addition der jeweiligen Ereignisraten und Patientenzahlen

## 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 1190 Duplikaten ergaben sich zunächst 1500 Treffer. Von den vorliegenden Zitaten wurden 1469 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 31 Publikationen, die im Volltext gesichtet wurden. Von diesen wurden 13 Arbeiten von beiden Reviewern übereinstimmend als relevant identifiziert (siehe Kapitel 8). Die Zitate der 18 im Volltext gesichteten und dann als nicht relevant bewerteten Publikationen finden sich unter Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Anhang B.

Die Studie Yokoyama 2006 [26] 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 %. In letzterer Gruppe war eine solche Erhöhung auch nicht vorgesehen. Dadurch unterscheiden sich die beiden Behandlungsgruppen einerseits durch die verwendeten Verzögerungsinsuline (Insulin Glargin oder NPH-Insulin) und andererseits durch die unterschiedliche Art der Dosisanpassung. Dieses Zusammenwirken von unterschiedlicher Medikation und unterschiedlicher Art der Anwendung der Medikation lässt keine kausalen 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 34 systematische Übersichten, Meta-Analysen oder HTA-Berichte (siehe Anhang C), in denen jedoch keine zusätzlichen relevanten Primärstudien identifiziert wurden.

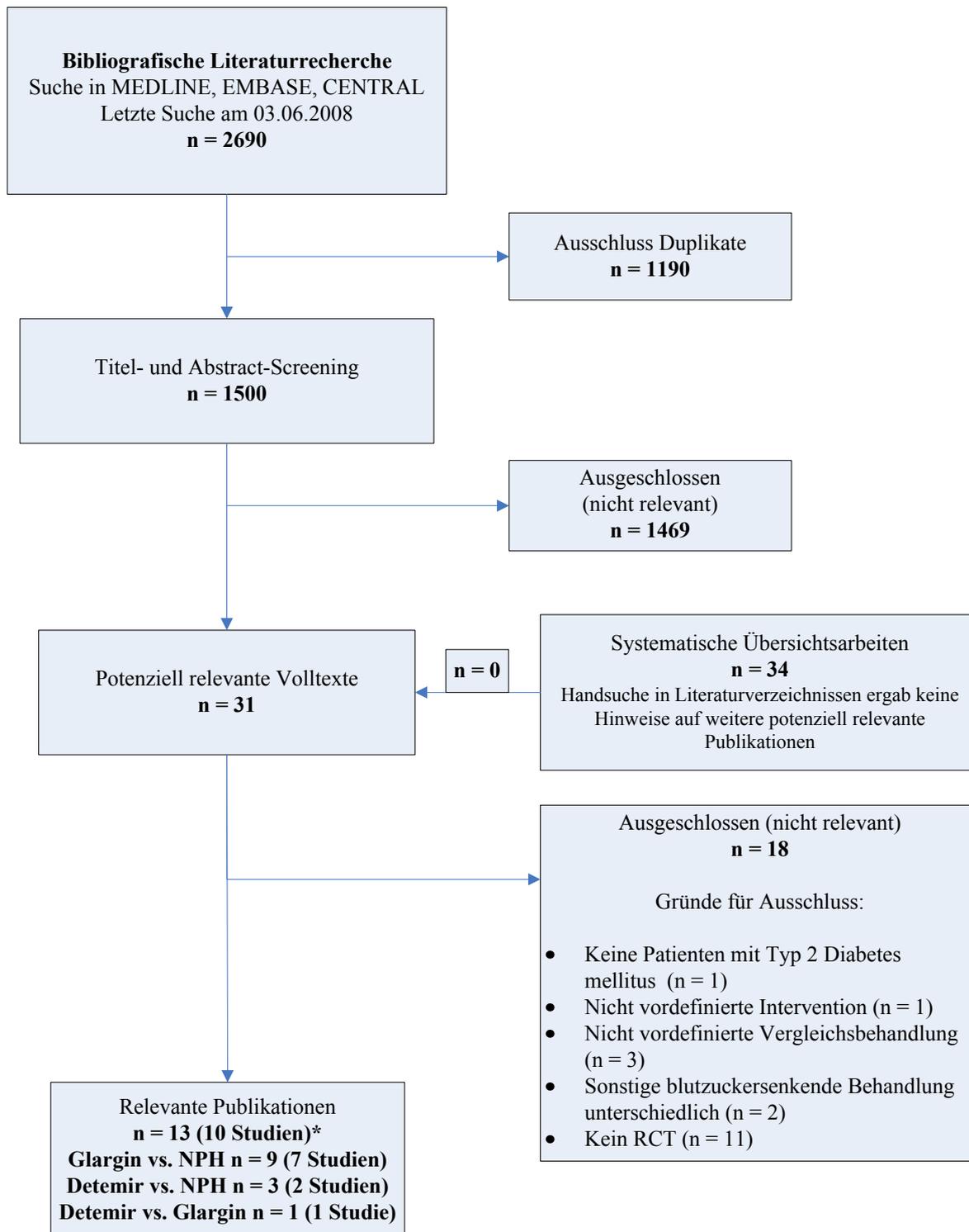


Abbildung 1: Bibliografische Literaturrecherche und Literaturscreening

\* Drei weitere in Abschnitt 5.1.7 aufgeführte Publikationen sind in den durchsuchten Datenbanken nicht enthalten und wurden nur über die zur Verfügung gestellten Studienlisten der Firma Sanofi-Aventis [27] bzw. über eine Suche im Studienregister der Firma Novo Nordisk identifiziert [28;29].

### 5.1.2 Studienregister

Unter <http://www.clinicalstudyresults.org> fanden sich folgende für den Bericht weitere Informationen liefernde Dokumente (letzter Zugriff im August 2008):

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](http://www.novonordisk-trials.com). Dort fanden sich Hinweise auf folgende potenziell relevante Studien:

- NN304-1373: Rosenstock 2008 [37] als Publikation und Rosenstock 2004 [38] sowie Rosenstock 2006 [39] als Abstract- bzw. Posterpublikation genannt.
- NN304-1431: kein Publikationsort genannt.
- NN304-1476: Kobayashi 2007 [28] als Publikation genannt
- NN304-1477: Kobayashi 2007 [29] als Publikation genannt
- NN304-1530: Hermansen 2006 [40] als Publikation genannt
- NN304-1659: kein Publikationsort genannt.
- NN304-2175: kein Publikationsort genannt.

Unter <http://www.clinicaltrials.gov> fanden sich folgende für den Bericht weitere Informationen liefernde Dokumente (letzter Zugriff im August 2008):

A) zu Insulin Glargin:

- HOE901-4002: Riddle 2003 [35] als Publikationsort genannt.
- HOE901-4016: kein Publikationsort genannt.

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

- NN304-1373: kein Publikationsort genannt
- NN304-1431: kein Publikationsort genannt
- NN304-1476: kein Publikationsort genannt
- NN304-1477: kein Publikationsort genannt
- NN304-1530: kein Publikationsort genannt
- NN304-1659: kein Publikationsort genannt
- NN304-2175: kein Publikationsort genannt

Mit Ausnahme der japanischen Publikationen der Studien 1476 und 1477 wurden alle in den Registern genannten Vollpublikationen 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 im November 2007):

A) zu Insulin Glargin:

- Scientific Discussion zu Lantus von 2005 [41]; 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 [42]; Hinweis auf 2 potenziell relevante Phase-III-Studien. Studie 1336 wurde bereits in der Literaturrecherche identifiziert (Haak 2005 [43]). 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 im November 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 Insulinaloga**

### **5.1.4.1 Anfrage an die Hersteller langwirksamer Insulinaloga**

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 [44], im Weiteren „3002“ genannt
- HOE901/3006 [45], im Weiteren „3006“ genannt
- HOE901/3102 [46], im Weiteren „3102“ genannt
- HOE901/4001 [47], im Weiteren „4001“ genannt
- HOE901/4002 [48], im Weiteren „4002“ genannt
- HOE901/4012 [49], im Weiteren „4012“ genannt
- HOE901/4013 [50], im Weiteren „4013“ genannt
- HOE901/6001 [51], 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 Nachrecherche in bibliografischen Datenbanken (siehe Abschnitt 4.2.1) nachträglich eine Vollpublikation, Pan 2007 [52], 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).

Weiterhin wurde der Studienbericht der von der US-amerikanischen Zulassungsbehörde FDA geforderten 5-Jahres-Sicherheitsstudie 4016 angefragt. In ihrer Stellungnahme zum Vorbericht hatte die Firma Sanofi-Aventis darauf hingewiesen, dass die Studie abgeschlossen und der Studienbericht [53] fertiggestellt sei.

### **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 [54], im Weiteren „1336“ genannt
- NN304-1337 [55], im Weiteren „1337“ genannt
- NN304-1373 [56], im Weiteren „1373“ genannt
- NN304-1431 [57], im Weiteren „1431“ genannt
- NN304-1530 [58], im Weiteren „1530“ genannt
- NN304-1659 [59], im Weiteren „1659“ genannt
- NN304-2175 [60], 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 zunächst lediglich eine Abstractpublikation, Rosenstock 2006 [39], angegeben, die für eine Studienbewertung nicht ausreichend war. Daher wurde ebenfalls der Studienbericht angefragt. Zu dieser Studie wurde in der Nachrecherche in bibliografischen Datenbanken (siehe Abschnitt 4.2.1) nachträglich eine Vollpublikation, Rosenstock 2008 [37], ermittelt.

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.

Die durch die Suche in Studienregistern im August 2008 identifizierten japanischen Studien 1476 und 1477 waren in den von Novo Nordisk zur Verfügung gestellten Unterlagen nicht aufgeführt, obwohl die Studien laut Studienregister bereits 2005 abgeschlossen waren. Da die Existenz dieser Studien zum Zeitpunkt der Anfrage von Studienberichten dem IQWiG daher nicht bekannt war, wurden die Studienberichte zu diesen beiden Studien nicht 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, 4016 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 9 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, 1373 und 1530 lieferten zusätzliche relevante Informationen zu den Publikationen und wurden deshalb bei der Bewertung dieser Studien berücksichtigt.

Die bislang unpublizierten Studien 1337, 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 6), 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 G dargestellt.

### **5.1.6 Informationen aus der Anhörung**

Aus der Anhörung ergaben sich folgende für die Nutzenbewertung relevante Informationen:

- Auswertungen von Hypoglykämien (schwere, schwere tagsüber, schwere nächtliche, nicht schwere, nicht schwere tagsüber, nicht schwere nächtliche), adjustiert für den HbA1c-Wert auf Basis individueller Patientendaten als Zusatzinformationen zur gemeinsamen Betrachtung von Hypoglykämien und der langfristigen Blutzuckersenkung
- Die zum Zeitpunkt der Berichtserstellung unpublizierte Studie 4016 wurde auf Basis des Studienberichtes in die Nutzenbewertung aufgenommen
- Zusatzinformationen zum Studiendesign und dem angewendeten Therapieschema der Studie 3006 zum Vergleich Insulin Glargin vs. NPH-Insulin
- Zusatzinformationen zu den Zielgrößen „Hospitalisierungen“, „schwere Hypoglykämien“ und „schwere nächtliche Hypoglykämien“ für diverse Studien zum Vergleich Insulin Glargin vs. NPH-Insulin (Tabelle 30, Tabelle 37 und Tabelle 40)

Weitere im Rahmen der Stellungnahmen und der wissenschaftlichen Erörterung vorgebrachte Aspekte werden in Kapitel 6 „Diskussion“ aufgegriffen.

### 5.1.7 Resultierender Studienpool

Die Recherche in bibliografischen Datenbanken und Studienregistern sowie Anfragen an die Hersteller ergeben folgenden Pool relevanter Studien, wie er in Tabelle 3 bis Tabelle 5 dargestellt ist. Abbildung 2 zeigt zuvor die Aufteilung der Studien auf die verschiedenen Fragestellungen.

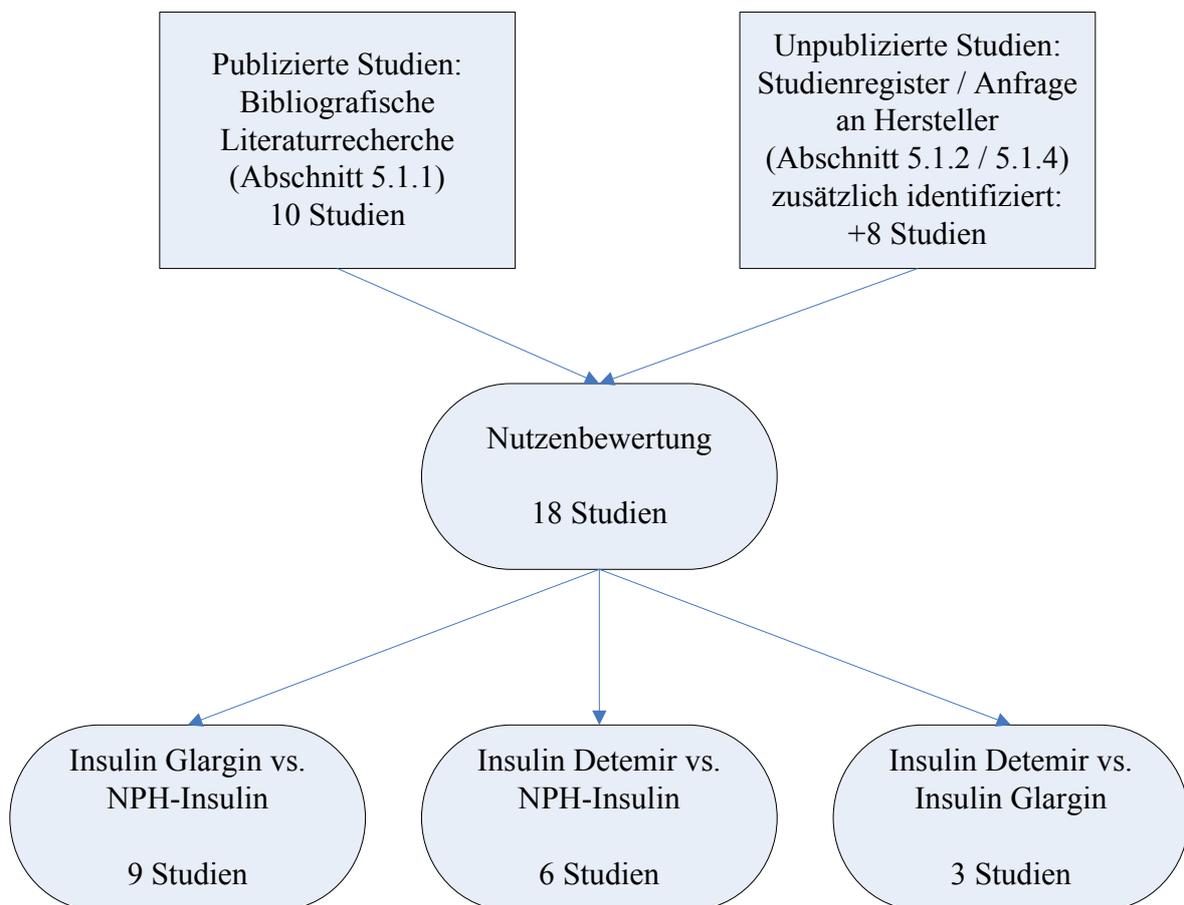


Abbildung 2: Studienpool zur Nutzenbewertung der langwirksamen Insulinanaloga bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2

Tabelle 3: Studienpool zur Fragestellung Insulin Glargin vs. NPH-Insulin

Studie	relevant	Vollpublikation vorhanden <sup>a</sup>		Einschluss in den Bericht
		Publikation <sup>b</sup>	Studienbericht	
<b>Glargin vs. NPH-Insulin</b>				
3002	ja	ja: Massi Benedetti 2003 [30], Yki-Järvinen 2000 <sup>e</sup> [31]	ja	ja
3006	ja	ja: Rosenstock 2001 [32], Fonseca 2004 <sup>d</sup> [33]	ja	ja
3102	ja	ja: Kawamori 2003 <sup>c</sup> [27]	ja	ja
4001	ja	ja: Fritsche 2003 [34]	ja	ja
4002	ja	ja: Riddle 2003 [35]	ja	ja
4012	ja	ja: Pan 2007 [52]	ja	ja
4013	ja	ja: Eliaschewitz 2006 [61]	ja	ja
4016	ja	nein	ja	ja
6001	ja	ja: Yki-Järvinen 2006 [62]	ja	ja
<p>a: Wie in Abschnitt 4.1.6 definiert.</p> <p>b: Hierunter sind öffentlich zugängliche Vollpublikationen in Fachzeitschriften zu verstehen.</p> <p>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.</p> <p>d: Subgruppenanalyse der Studie 3006. Die Publikation berichtet die Ergebnisse der Subgruppe der Patienten mit einmal täglich Verzögerungsinsulin aus der Gesamtgruppe. Diese Subgruppe ist für die Beantwortung der Fragestellung nicht relevant und wird deshalb nicht in die Nutzenbewertung eingeschlossen.</p> <p>e: Diese Publikation wurde nur über die zur Verfügung gestellten Studienlisten der Firma Sanofi-Aventis identifiziert.</p>				

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

Studie	relevant	Vollpublikation vorhanden <sup>a</sup>		Einschluss in den Bericht
		Publikation <sup>b</sup>	Studienbericht	
<b>Detemir vs. NPH-Insulin</b>				
1336	ja	ja: Haak 2005 [43]	ja	ja
1337	ja	nein	ja	ja
1476	ja	ja: Kobayashi 2007 [28]	nein <sup>c</sup>	ja
1477	ja	ja: Kobayashi 2007 [29]	nein <sup>c</sup>	ja
1530	ja	ja: Hermansen 2006 [40], Hermansen 2007 [63]	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. c: Als ergänzende Information ging jeweils die im Studienregister veröffentlichte Studiensynopse [64;65] in die Bewertung ein.				

Tabelle 5: Studienpool zur Fragestellung Insulin Detemir vs. Insulin Glargin

Studie	relevant	Vollpublikation vorhanden <sup>a</sup>		Einschluss in den Bericht
		Publikation <sup>b</sup>	Studienbericht	
<b>Detemir vs. Glargin</b>				
1373	ja	ja: Rosenstock 2008 [37]	ja	ja
1431	ja	nein	ja	ja
2175	ja <sup>c</sup>	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.

### **Auswertungen zur gemeinsamen Betrachtung von Hypoglykämien und der langfristigen Blutzuckersenkung auf Basis individueller Patientendaten**

Von den beiden Herstellerfirmen Sanofi-Aventis und Novo Nordisk wurden im Rahmen der Anhörung zum Vorbericht Auswertungen zur gemeinsamen Betrachtung von Hypoglykämien und der langfristigen Blutzuckersenkung zur Verfügung gestellt. Diese Daten gingen in die Nutzenbewertung ein. Von der Firma Sanofi-Aventis erfolgte die Übermittlung der IPD-Analysen nicht innerhalb der gesetzten Frist, sondern erst nach der internen Fertigstellung des Ergebnisteils. Eine Darstellung der Ergebnisse und des Einflusses dieser Ergebnisse auf das Fazit der Nutzenbewertung erfolgt separat in Abschnitt 5.5.1. Eine weitere Analyse der Firma Novo Nordisk wurde ebenfalls erst nach Fertigstellung des Ergebnisteils geliefert, sodass diese Ergebnisse nicht in den Abschnitten 5.2 und 5.3 besprochen werden. Eine Darstellung des Einflusses dieser korrigierten IPD-Analysen erfolgt separat in Abschnitt 5.5.3.

### **Umgang mit den beiden japanischen Studien 1476 und 1477**

Die beiden japanischen Studien 1476 und 1477 wurden erst nach der internen Fertigstellung des Ergebnisteils der vorliegenden Nutzenbewertung im Rahmen der letzten Nachrecherche in Studienregistern identifiziert. Deshalb werden diese Studien nicht in den Abschnitten 5.2 und 5.3 besprochen. Eine Darstellung der Ergebnisse dieser Studien und des Einflusses dieser Studien auf das Fazit der Nutzenbewertung erfolgt separat in Abschnitt 5.5.2.

## **5.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeflossenen Studien**

### **5.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen**

In Tabelle 7 bis Tabelle 18 sind Angaben zum Design der 16 eingeschlossenen Studien sowie zum jeweils eingeschlossenen Patientenkollektiv aufgeführt. Jeweils eine Publikation zu den Studien 3002 und 3006 berichtete Subgruppenergebnisse dieser Studien. Diese liefern aber für die vorliegende Nutzenbewertung keine relevanten Informationen, sodass sie nicht separat dargestellt wurden.

### **Studiendesign**

Alle 16 in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien wurden in einem offenen Parallelgruppendesign durchgeführt. In 13 Studien wurde die Gabe eines langwirksamen Insulinanalogons mit der Gabe eines auf Humaninsulin basierenden Verzögerungsinsulins (in allen Fällen NPH-Insulin) verglichen. 9 dieser 13 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 9 Studien, in denen Insulin Glargin mit NPH-Insulin verglichen wurde, die Änderung des HbA1c zwischen Studienbeginn und -ende. Bei einer weiteren 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. In der neunten Studie (4016) wurde als primärer Endpunkt der Anteil der Patienten mit einer Progression der Retinopathie von  $\geq 3$  Schritten auf der ETDRS Retinopathie-Skala untersucht. Insgesamt 4 dieser Studien waren Überlegenheitsstudien (3002, 3006, 4002 und 6001), während die anderen 5 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 9 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. In einer Studie (4016) wurde Insulin Glargin einmal täglich abends mit NPH-Insulin zweimal täglich morgens und abends verglichen. Schließlich lag noch eine Studie (3006) vor, in der die einmal tägliche Gabe von Insulin Glargin abends mit der ein- oder zweimal täglichen Gabe von NPH-Insulin verglichen wurde. Die Häufigkeit der NPH-Insulin-Gabe war dabei abhängig von der Häufigkeit der Gabe vor der Studie. Patienten, die vor der Studie einmal täglich NPH-Insulin erhalten hatten, erhielten auch während der Studie einmal täglich NPH-Insulin. Patienten, die vor Studienbeginn eine mehrmals tägliche Gabe NPH-Insulin benötigten, erhielten während der Studie zweimal täglich NPH-Insulin. Insofern

kann bei dieser Studie von einer optimierten (d. h. wie von der Fachinformation gefordert von einer individualisierten) Therapie in der NPH-Insulin-Gruppe bez. der Basalinsulingabe ausgegangen werden.

In 7 der 9 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 wurde ausschließlich präprandiales Humaninsulin als additive Behandlung eingesetzt. Anhand der vorliegenden Dokumente 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 [41]. In der Anhörung zum Vorbericht wurde allerdings darauf hingewiesen, dass diese zusätzliche Gabe von OAD ein Ausschlusskriterium dieser Studie war und nur 3 Patienten in der NPH-Insulin-Gruppe betraf, die als Protokollverletzer aus der Studie ausschieden. Einen Sonderfall stellt die Studie 4016 dar. Hier war als zusätzliche Blutzucker senkende Behandlung sowohl die Gabe von OAD als auch die Gabe von Normalinsulin möglich. Zunächst wurde die vor der Studie gegebene Behandlung mit OAD und / oder Normalinsulin fortgeführt. Im Studienverlauf konnten aber sowohl OAD als auch Normalinsulin in der Dosierung reduziert, abgesetzt oder zusätzlich eingeführt werden.

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 6 entnehmen kann, wurde hauptsächlich das Therapieschema Basalinsulin in Kombination mit OAD untersucht. Nur 5 von 16 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). Laut Informationen in der Anhörung zum Vorbericht ist das Behandlungsschema in der Studie 3006 eine intensivierte Insulintherapie. 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. In der Studie 4016 wurden verschiedene Therapieschemata angewendet – Basalinsulin in Kombination mit OAD oder eine intensivierte Insulintherapie –, weshalb sie sich keinem Therapieschema eindeutig zuordnen lässt. Vielmehr wurden die Patienten angepasst an den individuellen Krankheitsverlauf behandelt.

Tabelle 6: Übersicht über die in den relevanten Studien untersuchten Behandlungsschemata

	<b>Basalinsulin Monotherapie</b>	<b>Basalinsulin in Kombination mit OAD</b>	<b>Intensivierte Insulintherapie</b>	<b>Konventionelle Insulintherapie</b>	<b>Variables Behandlungs- schema nach individuellen Krankheits- verlauf</b>
Glargin vs. NPH-Insulin	0	7	1	0	1 <sup>a</sup>
Detemir vs. NPH-Insulin	0	2	2	0	0
Detemir vs. Glargin	0	1	2	0	0
a: In der Studie 4016 war im Studienverlauf ein Wechsel zwischen der basalunterstützten oralen Therapie und der intensivierten Insulintherapie möglich. OAD: Orale Antidiabetika.					

**Studiendauer**

Mit einer Beobachtungsdauer von 60 Monaten (Studie 4016 zum Vergleich Insulin Glargin vs. NPH-Insulin) war lediglich eine 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) oder 12 Monaten (52 Wochen, 3 Studien).

Tabelle 7: 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 <sup>a</sup>
<b>Glargin vs. NPH-Insulin</b>						
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
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

(Fortsetzung)

Tabelle 7 (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 <sup>a</sup>
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)<sup>b</sup></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 <sup>c</sup> weitere: Änderung des HbA1c von Studienbeginn bis -ende, Behandlungszufriedenheit (mittels DTSQs und DTSQc), Hypoglykämien (gesamt, schwerwiegende, nächtliche, schwere nächtliche), unerwünschte Ereignisse, Körpergewicht, BMI
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

(Fortsetzung)

Tabelle 7 (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 <sup>a</sup>
4013	parallel, offen	Nicht-Unterlegenheit	Screening: 4 Wochen Behandlungsphase: 24 Wochen	231 [G] <sup>d</sup> 250 [NPH] <sup>d</sup>	Südamerika und Mexiko	primär: Änderung des HbA1c von Studienbeginn bis -ende weitere: Behandlungszufriedenheit (mittels DTSQc), Hypoglykämien (gesamt, schwere, schwerwiegende, nächtliche), unerwünschte Ereignisse; Körpergewicht
4016	<i>parallel, offen</i>	<i>Nicht-Unterlegenheit</i>	<i>Screening: 1 bis 6 Wochen Behandlungsphase: 60 Monate</i>	<i>515 [G] 509 [NPH]</i>	<i>USA und Kanada</i>	primär: <i>Anteil Patienten mit Retinopathieprogression <math>\geq</math> 3 Schritte auf der ETDRS-Retinopathie-Skala</i> weitere: <i>Hypoglykämien (gesamt, schwere, schwerwiegende, nächtliche); Änderung des HbA1c von Studienbeginn bis -ende; unerwünschte Ereignisse; Körpergewicht</i>
6001	parallel, offen	Überlegenheit	Run-in: 4 Wochen Behandlungsphase: 36 Wochen	61 [G] <sup>d</sup> 49 [NPH] <sup>d</sup>	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 7 (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: 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.
- c: Bestätigt durch Plasmaglukose < 4,0 mmol/l oder Erfüllung des Kriterium einer schweren Hypoglykämie.
- d: 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 8: 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 <sup>a</sup>
<b>Detemir vs. NPH-Insulin</b>						
1336	parallel, offen	Nicht-Unterlegenheit	Screening: 3 Wochen Behandlungsphase: 26 Wochen	341 [D] <sup>b</sup> 165 [NPH] <sup>b</sup>	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<sup>c</sup></i>	<i>Run-in: 2 Wochen Behandlungsphase: 24 Wochen</i>	<i>309 [D]<sup>b</sup> 158 [NPH]<sup>b</sup></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 8 (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 <sup>a</sup>
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>
<p>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.</p> <p>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.</p>						

Tabelle 9: 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 <sup>a</sup>
<b>Detemir vs. Glargin</b>						
1373	<i>parallel, offen</i>	<i>Nicht-Unterlegenheit<sup>b</sup></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 / Fundusfotografie</i>
1431	<i>parallel, offen</i>	<i>Nicht-Unterlegenheit<sup>b</sup></i>	<i>Screening: bis zu 2 Wochen Behandlungsphase: 52 Wochen</i>	216 [D] <sup>c</sup> 107 [G] <sup>c</sup>	<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 / Fundusfotografie</i>
2175	<i>parallel, offen</i>	<i>Nicht-Unterlegenheit<sup>b</sup></i>	<i>Screening: bis zu 2 Wochen Behandlungsphase: 26 Wochen</i>	256 [D] <sup>c</sup> 131 [G] <sup>c</sup>	<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 9 (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 10: Diabetesbezogene Ein- / Ausschlusskriterien für Patienten: Insulin Glargin vs. NPH-Insulin

Studie	Diabetes-Diagnosestellung	Vorbehandlung	Zusätzliche wesentliche Ein- / Ausschlusskriterien
<b>Glargin vs. NPH-Insulin</b>			
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 <sup>2</sup> ; 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 <sup>2</sup> ; 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 $\alpha$ -Glukosidase-Hemmern und / oder Biguaniden)	E: Alter: 20 bis 70 Jahre; HbA1c 8,0% bis 12,0%; BMI < 30 kg/m <sup>2</sup> ; 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 10 (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 $\geq 3$ mg Glimepirid] alleine oder in Kombination mit Metformin oder Acarbose)	E: Alter: < 75 Jahre; HbA1c 7,5% bis 10,5%; BMI < 35 kg/m <sup>2</sup> ; 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 <sup>2</sup> ; keine Ketoazidose in der Anamnese A: bisherige Verwendung von Insulin über mindestens 1 Woche Dauer, ausgenommen im Rahmen eines Gestationsdiabetes; aktuelle Einnahme eines $\alpha$ -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 <sup>a</sup>	OAD ( <i>SH alleine oder in Kombination mit anderen OAD wie Metformin oder Acarbose</i> ), SH-Dosis äquivalent zu 3 mg Glimepirid	E: <i>Asiatische Männer und Frauen</i> ; Alter: 40 bis 80 Jahre; HbA1c 7,5 bis 10,5%; BMI 20 bis 35 kg/m <sup>2</sup> ; 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 $\leq 75$ Jahre; HbA1c 7,5 bis 10,5%; BMI $\leq 35$ kg/m <sup>2</sup> ; 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 10 (Fortsetzung): Diabetesbezogene Ein- / Ausschlusskriterien für Patienten: Insulin Glargin vs. NPH-Insulin

Studie	Diabetes-Diagnosestellung	Vorbehandlung	Zusätzliche wesentliche Ein- / Ausschlusskriterien
4016	k.A.	<i>OAD und / oder Insulin für mindestens 1 Jahr und in stabiler Dosierung für mindestens 3 Monate (keine Änderung des Basalinsulins um &gt; 10%)</i>	E: <i>T2DM seit mindestens 1 Jahr; Alter: 30 bis 70 Jahre; HbA1c 6,0% bis 12,0%</i> A: <i>Moderate oder schwerere Form der Retinopathie, erfasst durch einen Score von 53/&lt;53 oder höher auf der ETDRS-Retinopathie-Skala; diabetische Retinopathie, die chirurgisch behandelt ist oder eine chirurgische Behandlung innerhalb des ersten Jahres der Studie nötig machen kann; Gebrauch von Insulin Lispro oder Insulin Aspart innerhalb der letzten 3 Monate vor Studieneintritt; Bluthochdruck (systolisch &gt;150 mmHg oder diastolisch &gt; 95 mmHg zum Screening); gestörte Hypoglykämiewahrnehmung; Nachtarbeiter; gestörte Leber- oder Nierenfunktion</i>
6001	k.A.	Metformin (≥ 1,5 g) alleine oder in Kombination mit SH für mindestens 3 Monate	E: Alter: 35 bis 75 Jahre; HbA1c ≥ 8,0%; BMI 20 bis 40 kg/m <sup>2</sup> ; 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
<p>a: Diabetes-assoziierte Symptome plus Blutglukose ≥ 11,1 mmol/l oder FPG ≥ 7,0 mmol/l in Zufallsmessung oder Blutglukose ≥ 11,1 mmol/l nach 2 Stunden im OGT-Test.</p> <p>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: Orale Glukosetoleranztest.</p> <p><i>kursiv</i>: Angaben laut jeweiligem Studienbericht/Studienprotokoll; in öffentlich zugänglichen Publikationen keine oder unzureichende Angaben.</p>			

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

Studie	Diabetes-Diagnosestellung	Vorbehandlung	Zusätzliche wesentliche Ein- / Ausschlusskriterien
<b>Detemir vs. NPH-Insulin</b>			
1336	nach ADA <sup>a</sup>	Insulintherapie für mindestens 2 Monate, Anteil des Basalinsulins mindestens 30%	E: T2DM seit mindestens 1 Jahr; Alter: $\geq 35$ 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, $\alpha$ -Glukosidase-Hemmer)	E: T2DM seit mindestens 1 Jahr; Alter $\geq 35$ Jahre; HbA1c 8,0 bis 10,0%, falls Vorbehandlung mit $\geq 3$ OAD; HbA1c 8,0 bis 12,0%, falls Vorbehandlung mit $< 2$ OAD; BMI $\leq 40$ kg/m <sup>2</sup> 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, $\alpha$ -Glukosidase-Inhibitor allein oder in Kombination mit $\leq 2$ OAD) in höchster tolerierter Dosis oder mindestens die Hälfte der maximal empfohlenen Dosis	E: T2DM seit mindestens 1 Jahr; Alter $\geq 18$ Jahre; HbA1c 7,5 bis 10,0%; BMI $\leq 35$ kg/m <sup>2</sup> ; 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 $\geq 3$ OAD innerhalb der letzten 6 Monate; unkontrollierter Bluthochdruck

(Fortsetzung)

Tabelle 11 (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: $\geq 18$ Jahre; HbA1c 7,5 bis 11%; BMI 25 bis 40 kg/m <sup>2</sup> A: Behandlung mit jeglichem OAD (außer Metformin) in den letzten 6 Monaten vor Studieneinschluss; gestörte Leber-, Nieren- oder Herzfunktion; tägliche Insulindosis $\geq 2$ 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 12: Diabetesbezogene Ein- / Ausschlusskriterien für Patienten: Insulin Detemir vs. Insulin Glargin

Studie	Diabetes-Diagnosestellung	Vorbehandlung	Zusätzliche wesentliche Ein- / Ausschlusskriterien
<b>Detemir vs. Glargin</b>			
1373	k.A.	<i>OAD für mindestens 4 Monate (Metformin, Insulinsekretagoga, <math>\alpha</math>-Glukosidase-Inhibitor allein oder in Kombination mit <math>\leq 2</math> OAD) in höchster tolerierter Dosis oder mindestens die Hälfte der maximal empfohlenen Dosis</i>	E: <i>T2DM seit mindestens 1 Jahr; Alter <math>\geq 18</math> Jahre; HbA1c: 7,5 bis 10,0%; BMI <math>\leq 40</math> kg/m<sup>2</sup></i> A: <i>Laufende oder vorherige Behandlung mit Glitazonen; OAD-Kombination mit <math>\geq 3</math> 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</i>
1431	<i>klinische Beurteilung</i>	<i>Jegliche OAD-Behandlung oder jegliche Behandlung mit Insulin mit oder ohne OAD seit über 4 Monaten</i>	E: <i>T2DM seit mindestens 1 Jahr; Alter <math>\geq 18</math> Jahre<sup>a</sup>; HbA1c 7 bis 11%<sup>a</sup>; BMI <math>\leq 40</math> kg/m<sup>2</sup> <sup>a</sup></i> A: <i>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</i>
2175	<i>klinische Beurteilung</i>	<i>Jegliche OAD-Behandlung oder jegliche Behandlung mit Insulin mit oder ohne OAD seit mindestens 4 Monaten</i> <i>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: <i>T2DM seit mindestens 1 Jahr; Alter: <math>\geq 18</math> Jahre; HbA1c 7 bis 11%; BMI <math>\leq 40</math> kg/m<sup>2</sup></i> A: <i>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</i>

(Fortsetzung)

Tabelle 12 (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 13: Zielwerte und Therapieschemata der eingeschlossenen Studien zur Fragestellung Insulin Glargin vs. NPH-Insulin

Studie	Therapieziel <sup>a</sup>	Insulinapplikation		Sonstige Blutzucker senkende Behandlung
		Verzögerungs-insulin	kurzwirksames Insulin	
<b>Glargin vs. NPH-Insulin</b>				
3002	79-141 mg/dl FPG nüchtern	Glargin 1x tgl. abends NPH-Insulin 1x tgl. abends	keines	vorherige OAD-Behandlung, ggf. Dosisänderung <sup>b</sup> (SH, Metformin, Acarbose) <sup>c</sup>
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 <sup>d</sup>	präprandiales Humaninsulin war möglich <sup>e</sup>	keine <sup>f</sup>
3102	80-140 mg/dl nüchtern	Glargin 1x tgl. morgens <sup>g</sup> NPH-Insulin 1 x tgl. morgens <sup>g</sup>	keines	vorherige OAD-Behandlung in unveränderter Dosierung <sup>h</sup> (SH, $\alpha$ -GH, Biguanide) <sup>c</sup>
4001	$\leq 100$ mg/dl nüchtern	Glargin 1x tgl. morgens Glargin 1x tgl. abends NPH-Insulin 1x tgl. abends	keines	Glimepirid 3 mg morgens <sup>i</sup>
4002	$\leq 100$ mg/dl nüchtern	Glargin 1x tgl. abends NPH-Insulin 1x tgl. abends	keines	vorherige OAD-Behandlung in unveränderter Dosierung <sup>j</sup> (SH, Metformin, Glitazone) <sup>c</sup>
4012	$\leq 120$ mg/dl <sup>k</sup> , gemessen morgens vor der Einnahme von Glimepirid	Glargin 1x tgl. abends NPH-Insulin 1x tgl. abends	keines	Glimepirid 3 mg morgens

(Fortsetzung)

Tabelle 13 (Fortsetzung): Zielwerte und Therapieschemata der eingeschlossenen Studien zur Fragestellung Insulin Glargin vs. NPH-Insulin

Studie	Therapieziel <sup>a</sup>	Insulinapplikation		Sonstige Blutzucker senkende Behandlung
		Verzögerungs-insulin	kurzwirksames Insulin	
4013	≤ 100 mg/dl nüchtern	Glargin 1x tgl. abends NPH-Insulin 1x tgl. abends	keines	Glimepirid 4 mg morgens
4016	≤ 100 mg/dl FPG und HbA1c ≤ 7,0% ohne Auftreten von Hypoglykämien	Glargin 1x tgl. abends <sup>l</sup> NPH-Insulin 2x tgl.	präprandiales Humaninsulin war möglich <sup>e, m</sup>	vorherige OAD-Behandlung <sup>n</sup> (SH, Metformin, Pioglitazon, Miglitol, Rosiglitazon)
6001	72-100 mg/dl nüchtern	Glargin 1x tgl. abends NPH-Insulin 1x tgl. abends	keines	Metformin <sup>o</sup>

(Fortsetzung)

Tabelle 13 (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 10.
- 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: Eine Einnahme von OAD innerhalb der letzten 3 Monate vor Studienbeginn war in der Publikation und im Studienbericht als Ausschlusskriterium angegeben. Lt. Scientific Discussion der EMEA wurden jedoch auch OAD gegeben. Diese Diskrepanz wurde in den Stellungnahmen zum Vorbericht aufgelöst.
- g: 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.
- h: 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.
- i: Die Glimpeririddosis blieb während der gesamten Studiendauer unverändert.
- j: 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%).
- k: Dieses Therapieziel wurde gewählt aufgrund von zu wenigen Daten zur Sicherheit bei asiatischen Patienten.
- l: Im Laufe der Studie wurde die Zulassung von Insulin Glargin erweitert, sodass der Tageszeitpunkt der Injektion frei wählbar war. Wie viele Patienten einen Wechsel des Injektionszeitpunktes vornahmen, ist unklar.
- m: Nachdem die Titration von Basalinsulin optimiert war, war die zusätzliche Gabe von Normalinsulin möglich.
- n: Reduktion der Dosierung oder Absetzen von OAD war möglich. Nachdem die Titration von Basalinsulin optimiert war, war auch die zusätzliche Gabe von OAD möglich. Die in Deutschland nicht zugelassene Kombinationstherapie aus Insulin und Rosiglitazon wurde nur bei einem geringen Anteil Patienten eingesetzt (<1,0%).
- o: 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.  $\alpha$ -GH:  $\alpha$ -Glukosidase-Inhibitoren.

SH: Sulfonylharnstoff. tgl.: täglich. FBG: Nüchternblutglukose. FPG: Nüchternplasmaglukose.

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

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

Studie	Therapieziel <sup>a</sup>	Insulinapplikation		Sonstige Blutzucker senkende Behandlung
		Verzögerungs-insulin	kurzwirksames Insulin	
<b>Detemir vs. NPH-Insulin</b>				
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	<i>Detemir 1x tgl. abends</i> <i>NPH-Insulin 1x tgl. abends</i>	<i>keines</i>	<i>Metformin<sup>b</sup></i>
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, Insulinsekretagoga, α-Glukosidase-Inhibitoren)
1659	≤ 110 mg/dl Plasmaglukose vor dem Frühstück ≤ 180 mg/dl postprandial für Aspart	<i>Detemir 1x tgl. abends</i> <i>NPH-Insulin 1x tgl. abends</i>	<i>Aspart vor jeder Mahlzeit</i>	<i>keine</i>
<p>a: Angaben, sofern nicht anders angegeben, als Blutglukosekonzentrationen.  b: Metformin in der maximal wirksamen oder maximal tolerierten Dosierung.</p> <p>NPH: Neutrales Protamin Hagedorn. OAD: Orale Antidiabetika. tgl.: täglich.  <i>kursiv</i>: Angaben laut jeweiligem Studienbericht; in öffentlich zugänglichen Publikationen keine oder unzureichende Angaben.</p>				

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

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

## Studienpopulation

Die Zahl der eingeschlossenen Patienten lag in den Studien zum Vergleich Insulin Glargin vs. NPH-Insulin zwischen 110 (6001) und 1017 (4016). Insgesamt wurden in diese Studien etwa 5000 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 16 eingeschlossenen Studien waren 14 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 7 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/m<sup>2</sup>. In 3 der eingeschlossenen Studien war der BMI zu Studienbeginn geringer (ca. 26 kg/m<sup>2</sup>). Es handelte sich hierbei um Studien, die in Asien (3102, 4012) bzw. in Süd- und Mittelamerika (4013) durchgeführt wurden. In einer Studie (4016), die in den USA und Kanada durchgeführt wurde, war der durchschnittliche

BMI mit  $34 \text{ kg/m}^2$  zu Studienbeginn deutlich höher. 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 einer Studie zum Vergleich Insulin Glargin vs. NPH-Insulin (4016) und 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 (behandelten oder 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 mit einer Behandlungsdauer von bis zu einem Jahr 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. In der 5-Jahres-Studie 4016 zum Vergleich Insulin Glargin vs. NPH-Insulin brachen ca. 28 % der Patienten die Studie vorzeitig ab. 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 Behandlungsarmen. In den Studien 1373 und 2175 brachen deutlich mehr Patienten in der Detemir-Gruppe die Studie ab als in der Glargin-Gruppe.

Tabelle 16: Charakterisierung der Studienpopulation – Insulin Glargin vs. NPH-Insulin

Studie	N <sup>a</sup>	Alter (Jahre) <sup>b</sup>	Geschlecht w (%) m (%)		Diabetesdauer (Jahre) <sup>b</sup>	HbA1c (%) <sup>b</sup>	BMI (kg/m <sup>2</sup> ) <sup>b</sup>	Anzahl der Studienabbrecher
<b>Glargin vs. NPH-Insulin</b>								
3002								
Glargin	289 <sup>c</sup>	60 (9)	47	53	10 (6)	9,0 (1,2)	29 (4)	21 (7,2%)
NPH-Insulin	281 <sup>c</sup>	59 (9)	46	54	11 (6)	8,9 (1,1)	29 (4)	33 (11,6%)
3006								
Glargin	259 <sup>c</sup>	60 (10)	42	58	13 (8)	8,6 (1,2) <sup>d</sup>	31 (5)	29 (11,2%)
NPH-Insulin	259 <sup>c</sup>	59 (10)	38	62	14 (9)	8,5 (1,2) <sup>d</sup>	30 (5)	23 (8,8%)
3102								
Glargin	141 <sup>e</sup>	55 (9)	38	62	12 (7)	9,1 (1,1)	24 (3)	17 (10,2%)
NPH-Insulin	134 <sup>e</sup>	57 (8)	38	62	12 (6)	9,1 (1,0)	23 (3)	19 (11,3%)
4001								
Glargin morgens	236 <sup>f</sup>	61 (9)	48	52	11 (7)	9,1 (1,0)	29 (5)	11 (4,6%)
Glargin abends	227 <sup>f</sup>	60 (10)	42	58	10 (7)	9,1 (1,0)	29 (4)	17 (7,5%)
NPH-Insulin	232 <sup>f</sup>	62 (9)	48	52	10 (6)	9,1 (1,1)	29 (4)	27 (11,6%)
4002								
Glargin	367 <sup>c</sup>	55 (10)	45	55	8 (6)	8,6 (0,9)	33 (5)	38 (10,2%)
NPH-Insulin	389 <sup>c</sup>	56 (9)	44	56	9 (6)	8,6 (0,9)	32 (5)	35 (8,9%)
4012								
Glargin	220 <sup>c</sup>	56 (8)	61	31	9 (6)	9,0 (0,9)	25 (3)	13 (5,8%)
NPH-Insulin	223 <sup>c</sup>	57 (8)	56	44	9 (5)	9,1 (0,9)	25 (3)	10 (4,5%)

(Fortsetzung)

Tabelle 16 (Fortsetzung): Charakterisierung der Studienpopulation – Insulin Glargin vs. NPH-Insulin

Studie	N <sup>a</sup>	Alter (Jahre) <sup>b</sup>	Geschlecht w (%) m (%)		Diabetesdauer (Jahre) <sup>b</sup>	HbA1c (%) <sup>b</sup>	BMI (kg/m <sup>2</sup> ) <sup>b</sup>	Anzahl der Studienabbrecher
4013								
Glargin	231 <sup>c</sup>	56 (10)	57	43	10 (6)	9,1 (1,0)	27 (4)	13 (5,6%) <sup>g</sup>
NPH-Insulin	250 <sup>c</sup>	57 (10)	62	38	11 (6)	9,2 (0,9)	27 (4)	6 (2,4%) <sup>g</sup>
4016								
Glargin	513 <sup>c</sup>	55 (9)	46	54	11 (7)	8,4 (1,4)	34 (7)	141 (27,4%)
NPH-Insulin	504 <sup>c</sup>	55 (9)	46	54	11 (7)	8,3 (1,4)	34 (7)	145 (28,5%)
6001								
Glargin	61 <sup>c</sup>	56 (9)	38	62	9 (1) <sup>h</sup>	9,5 (0,1) <sup>h</sup>	31 (5)	1 (1,6%) <sup>i</sup>
NPH-Insulin	49 <sup>c</sup>	57 (9)	35	65	9 (1) <sup>h</sup>	9,6 (0,1) <sup>h</sup>	32 (5)	1 (2,0%) <sup>i</sup>
<p>a: Anzahl der randomisierten Patienten, sofern nicht anders angegeben.</p> <p>b: Mittelwerte, wenn nicht anders bezeichnet, ggf. gerundet, mit Angabe der Standardabweichung in Klammern.</p> <p>c: Anzahl der randomisierten und behandelten Patienten.</p> <p>d: Laut Studienbericht beruhen diese Angaben nur auf 246 [G] bzw. 255 [NPH] Patienten.</p> <p>e: Angaben für die Per-Protokoll-Population.</p> <p>f: Angaben für die exponierten Patienten, für die mindestens ein HbA1c-Wert nach Baseline vorlag.</p> <p>g: Darüber hinaus wurden 47 Patienten randomisiert, erhielten aber keine Studienmedikation. Angaben zur Gruppenzugehörigkeit dieser Patienten fanden sich nicht.</p> <p>h: Standardfehler.</p> <p>i: 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.</p> <p>w: weiblich. m: männlich. BMI: Body-Mass-Index.</p> <p><i>kursiv</i>: Angaben laut jeweiligem Studienbericht; in öffentlich zugänglichen Publikationen keine oder unzureichende Angaben.</p>								

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

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

Tabelle 18: Charakterisierung der Studienpopulation – Insulin Detemir vs. Insulin Glargin

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

## 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 19.

#### **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 Ia in Tabelle 19). 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 Ib in Tabelle 19). 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 Ic in Tabelle 19) 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 „Intensivierte Insulintherapie“**

Studie 3006 ist die einzige Studie, in der Normalinsulin als zusätzliche Blutzucker senkende Therapie im Rahmen einer intensivierten Insulintherapie eingesetzt wurde, und muss aus diesem Grund ebenfalls separat betrachtet werden (Schema II in Tabelle 19).

### **Behandlungsschemata der Studie 4016**

In dieser Studie wurde zunächst zu Studienbeginn sowohl die vor der Studie angewendete OAD-Behandlung als auch diejenige mit Normalinsulin fortgesetzt. Ein Teil der Patienten wurde mit einer Kombination aus Basalinsulin und OAD behandelt, ein weiterer Teil mit einer Kombination aus Basalinsulin und Normalinsulin und ein dritter Teil mit einer Kombination aus Basalinsulin, OAD und Normalinsulin. Erhielten Patienten Normalinsulin zu den Mahlzeiten, wurden sie im Rahmen einer intensivierten Insulintherapie behandelt. Dies waren zu Studienbeginn ca. 32 % der Patienten. Im Laufe der Studie war es einerseits möglich, die Dosierung der OAD-Behandlung zu reduzieren oder die OAD abzusetzen, andererseits auch, nach der Optimierung der Dosierung von Insulin Glargin oder NPH-Insulin, zusätzliche OAD oder zusätzlich Normalinsulin zu geben. Im Studienverlauf kam es zu einem stetigen Anstieg des Anteils der Patienten mit einer intensivierten Insulintherapie (mit oder ohne OAD). Zu Studienende waren dies ca. 69 % der Patienten.

In dieser Studie lag also eine Mischung verschiedener Behandlungsschemata vor. Die Patienten wurden ihrem individuellen Krankheitsverlauf angepasst behandelt. Darüber hinaus weist diese Studie mit 60 Monaten die mit großem Abstand längste Behandlungsdauer auf. Ein Einfluss auf den Behandlungseffekt kann bei keinem der Endpunkte ausgeschlossen werden. Aus diesen Gründen wurde diese Studie für alle Endpunkte separat betrachtet.

### **Umgang mit der Studie 4001 im Falle einer Therapieschema übergreifenden Auswertung**

Für einzelne Endpunkte ist es möglich und inhaltlich sinnvoll, alle Studien zum Vergleich Insulin Glargin vs. NPH-Insulin in einer Meta-Analyse zusammenzufassen. War dies der Fall, dann wurden im Falle dichotomer Endpunkte für die dreiarmlige Studie 4001 jeweils beide Insulin-Glargin-Arme zusammengefasst und in die jeweilige Meta-Analyse eingeschlossen. Dazu wurde jeweils die Anzahl der Patienten mit Ereignissen und die Gesamtzahl der in die Auswertung eingehenden Patienten der beiden Gruppen addiert. Im Falle stetiger Endpunkte war dies nicht möglich. Dann ging der Vergleich Insulin Glargin vs. NPH-Insulin, jeweils einmal täglich abends, in die Meta-Analyse ein, 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 19: Übersicht über die inhaltliche Vergleichbarkeit der Studien zur Fragestellung Insulin Glargin vs. NPH-Insulin

Therapie-schemata	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
<b>Kombinationsbehandlung mit OAD</b>										
Ia	4001(A) <sup>a</sup>	6	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/> b	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/> b	<input type="checkbox"/>
	4002	6	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/> c	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/> c	<input type="checkbox"/>
	4012	6	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/> b	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/> b	<input type="checkbox"/>
	4013	6	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/> b	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/> b	<input type="checkbox"/>
	6001	9	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/> d	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/> d	<input type="checkbox"/>
	3002	12	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/> c	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/> c	<input type="checkbox"/>
Ib	3102	6	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/> c	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ic	4001(M) <sup>a</sup>	6	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/> b	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Intensivierte Insulintherapie</b>										
II	3006	6	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

(Fortsetzung)

Tabelle 19 (Fortsetzung): Übersicht über die inhaltliche Vergleichbarkeit der Studien zur Fragestellung Insulin Glargin vs. NPH-Insulin

Therapie-schemata	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
<b>Kombination mit OAD oder intensivierte Insulintherapie</b>										
III	4016	60	<input type="checkbox"/> e	<input checked="" type="checkbox"/> e	<input checked="" type="checkbox"/> f	<input checked="" type="checkbox"/> g	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/> f	<input checked="" type="checkbox"/> g
<p>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.</p> <p>b: Sulfonylharnstoff.</p> <p>c: Kombination aus mehreren OAD, zum großen Teil Sulfonylharnstoffe.</p> <p>d: Metformin.</p> <p>e: Initial wurde bei allen Patienten dieser Behandlungsgruppe Insulin Glargin abends gegeben. Im Studienverlauf war durch eine Zulassungserweiterung der Tageszeitpunkt der Injektion frei wählbar. Wie viele Patienten einen Wechsel des Injektionszeitpunktes vornahmen, ist unklar.</p> <p>f: Sulfonylharnstoff, Metformin, Miglitol, Rosiglitazon (nur in den USA).</p> <p>g: Zu Studienende erhielten 345 (67,3%) [G] vs. 349 (69,2%) [NPH] Patienten Normalinsulin.</p> <p>h: NPH-Insulin wurde zweimal täglich gegeben, wenn NPH-Insulin bereits vor Studieneintritt mehrmals täglich gegeben worden war. Dies war bei &gt; 80% der Patienten der Fall.</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> : trifft zu. <input type="checkbox"/> : trifft nicht zu. <input checked="" type="checkbox"/> : trifft für einen Teil der Studienpopulation zu.</p> <p>OAD: Orale Antidiabetika. G: Insulin Glargin. NPH: Neutrales Protamin Hagedorn. ?: unklar.</p>										

### 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 20. 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 „Basalunterstützte orale Therapie“**

In den Studien 1337 und 1530 wurden die Patienten mit einer Kombination aus Verzögerungsinsulin und oralen Antidiabetika behandelt. Dennoch ist eine Zusammenfassung dieser beiden Studien nicht sinnvoll, da sich die Studien bez. der Injektionsfrequenz des Verzögerungsinsulins unterscheiden. In Studie 1337 wurden Insulin Detemir und NPH-Insulin jeweils einmal täglich abends angewendet (Schema Ia in Tabelle 20), in Studie 1530 hingegen jeweils zweimal täglich (Schema Ib in Tabelle 20).

#### **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 20). In Studie 1659 wurde die einmal täglich abendliche Gabe von Basalinsulin während der ganzen Studie beibehalten (Schema IIb in Tabelle 20).

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

Therapie-schemata	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
<b>Kombinationsbehandlung mit OAD</b>										
Ia	1337	6	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<sup>a</sup> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ib	1530	6	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<sup>c</sup> <input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<sup>c</sup> <input type="checkbox"/>
<b>Intensivierte Insulintherapie</b>										
IIa	1336	6	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
IIb	1659	6	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<p>a: Metformin in der maximal wirksamen oder maximal tolerierten Dosierung.</p> <p>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.</p> <p>c: Die bei Studieneinschluss bestehende orale antidiabetische Therapie (Metformin, Insulinsekretagoga, <math>\alpha</math>-Glukosidase-Inhibitoren) wurde in unveränderter Dosierung über den ganzen Studienverlauf beibehalten.</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> : trifft zu. <input type="checkbox"/> : trifft nicht zu. <input checked="" type="checkbox"/> : trifft für einen Teil der Studienpopulation zu.</p> <p>OAD: Orale Antidiabetika. NPH: Neutrales Protamin Hagedorn.</p>										

### **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 21. 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 1373 wurden Insulin Detemir und Insulin Glargin im Rahmen einer basalunterstützten oralen Therapie (Kombination aus Basalinsulin und OAD) verabreicht (Schema I in Tabelle 21), 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 21). 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 als die der Studie 2175.

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

Therapie-schemata	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
<b>Kombinationsbehandlung mit OAD</b>										
I	1373	12	<input type="checkbox"/> a	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/> b	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/> b	<input type="checkbox"/>
<b>Intensivierte Insulintherapie</b>										
II	2175	6	<input type="checkbox"/> c	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> d	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> d	<input checked="" type="checkbox"/>
	1431	12	<input type="checkbox"/> c	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> d	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> d	<input checked="" type="checkbox"/>
<p>a: Initial wurde Insulin Detemir einmal täglich abends gegeben. Eine Umstellung auf eine zweimalige Gabe erfolgte nach Entscheidung des Prüfarztes.</p> <p>b: Beibehaltung der vorherigen OAD-Behandlung (Metformin, Insulinsekretagoga, <math>\alpha</math>-Glukosidase-Inhibitoren) als Mono- oder Kombinationstherapie, in der höchsten tolerierten Dosierung oder mindestens die Hälfte der maximal empfohlenen Dosierung.</p> <p>c: Initial wurde Insulin Detemir einmal täglich abends gegeben. Eine Umstellung auf eine zweimalige Gabe erfolgte bei unzureichender Blutzuckerkontrolle.</p> <p>d: Abbruch der Behandlung mit Insulinsekretagoga und <math>\alpha</math>-Glukosidase-Inhibitoren. Sonstige vorherige OAD-Behandlung konnte fortgeführt werden (Metformin, Glitazone).</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> : trifft zu. <input type="checkbox"/> : trifft nicht zu. <input type="checkbox"/> : trifft für einen Teil der Studienpopulation zu.</p> <p>OAD: Orale Antidiabetika.</p>										

### 5.2.3 Studien- und Publikationsqualität

Eine Übersicht über Kriterien der Studien- respektive Publikationsqualität geben Tabelle 22 bis Tabelle 24. Der größte Teil der Studien (14 von 16) 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. In der Studie 4016 wurden die Endpunkte bez. der diabetischen Retinopathie mittels Fundusfotografie von 2 unabhängigen, verblindeten Bewertern erhoben. Diskrepanzen in der Bewertung wurden durch einen dritten, erfahrenen Bewerter aufgelöst. 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 5.3.4.5). 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 4016, 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. Im Studienbericht der Studie 4016 wurde für die Fallzahlplanung auf das Studienprotokoll verwiesen, das nicht für die Bewertung vorlag. Demzufolge ist für diese Studie unklar, ob eine adäquate Fallzahlplanung erfolgte.

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

3,3 %, 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 [66], 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 [67]. 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, 4016, 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 [67;68]. 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 [69]. 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 14 der 16 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 5.3.4.5). 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 22: 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					
<b>Glargin vs. NPH-Insulin</b>									
3002	adäquat / adäquat	nein	nein	bez. Laborparameter zu vermuten (zentrales Labor); sonst unklar	adäquat	ja / nicht vollständig	ja	nein	leichte Mängel <sup>a</sup>
3006	adäquat / adäquat <sup>b</sup>	nein	nein	bez. Laborparameter zu vermuten (zentrales Labor); sonst unklar	<i>adäquat</i>	ja / nicht vollständig	ja	nein	leichte Mängel <sup>a</sup>
3102	<i>adäquat / unklar</i>	nein	nein	unklar <sup>c</sup>	adäquat	ja / nicht vollständig	nein <sup>d</sup>	nein	grobe Mängel <sup>e</sup>
4001	adäquat / <i>adäquat</i>	nein	nein	bez. Laborparameter zu vermuten (zentrales Labor); sonst unklar <sup>f</sup>	adäquat	ja / <i>nicht vollständig</i>	ja	nein	leichte Mängel <sup>a</sup>

(Fortsetzung)

Tabelle 22 (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					
4002	adäquat / adäquat	nein	nein	bez. Laborparameter zu vermuten (zentrales Labor); sonst unklar	adäquat	ja / nicht vollständig	ja	nein	leichte Mängel <sup>a</sup>
4012	adäquat / adäquat	nein	nein	unklar <sup>c</sup>	adäquat	ja / nicht vollständig	ja	nein	leichte Mängel <sup>a</sup>
4013	adäquat / adäquat	nein	nein	bez. HbA1c-Wert-Messung ja; sonst unklar <sup>f</sup>	adäquat	ja / ja	nein <sup>g</sup>	nein	grobe Mängel <sup>h</sup>
4016	adäquat / adäquat	nein	nein	bez. primärem Endpunkt und HbA1c-Wert-Messung ja; sonst unklar	unklar	ja / nicht vollständig	ja	nein	leichte Mängel <sup>ai</sup>
6001	adäquat / adäquat	nein	nein	unklar <sup>c</sup>	adäquat	ja / nicht vollständig	ja	nein	leichte Mängel <sup>a</sup>

(Fortsetzung)

Tabelle 22 (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 [41].
- c: Keine Erwähnung eines zentralen Labors.
- d: Angaben nur für die Per-Protokoll-Population. Die Nichtberücksichtigungsrate beträgt 17,9%.
- e: Die Bewertung „grobe Mängel“ beruht vor allem auf der unklaren Zuteilungsverdeckung bei offenem Studiendesign und fehlenden Daten zur ITT-Population.
- f: Laut Studienbericht fand in diesen Studien ein verblindetes, nachträgliches Review der Symptome der symptomatischen Hypoglykämien statt.
- g: Nichtberücksichtigungsrate 10,2%.
- h: 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 23: 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					
<b>Detemir vs. NPH-Insulin</b>									
1336	<i>adäquat / adäquat</i>	nein	nein	<i>bez. Laborparameter zu vermuten (zentrales Labor); sonst nein</i>	<i>adäquat</i>	<i>ja / ja</i>	<i>ja</i>	<i>nein</i>	leichte Mängel <sup>a</sup>
1337	<i>adäquat / adäquat</i>	<i>nein</i>	<i>nein</i>	<i>bez. Laborparameter zu vermuten (zentrales Labor); sonst nein</i>	<i>unklar<sup>b</sup></i>	<i>ja / nicht vollständig</i>	<i>ja</i>	<i>nein</i>	leichte Mängel <sup>a</sup>
1530	<i>adäquat / adäquat</i>	nein	nein	<i>bez. Laborparameter zu vermuten (zentrales Labor); sonst nein</i>	<i>unklar<sup>c</sup></i>	<i>ja / ja</i>	<i>ja</i>	<i>nein</i>	leichte Mängel <sup>a</sup>

(Fortsetzung)

Tabelle 23 (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	Behandelnder	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 <sup>a</sup>
<p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>ITT: Intention-to-Treat.</p> <p><i>kursiv</i>: Angaben laut jeweiligem Studienbericht; in öffentlich zugänglichen Publikationen keine oder unzureichende Angaben.</p>									

Tabelle 24: 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					
<b>Detemir vs. Glargin</b>									
1373	<i>adäquat / adäquat</i>	<i>nein</i>	<i>nein</i>	<i>bez. Laborparameter zu vermuten (zentrales Labor); sonst unklar</i>	<i>unklar<sup>a</sup></i>	<i>ja / ja</i>	<i>ja</i>	<i>nein</i>	<i>leichte Mängel<sup>b</sup></i>
1431	<i>adäquat / adäquat</i>	<i>nein</i>	<i>nein</i>	<i>bez. Laborparameter zu vermuten (zentrales Labor); sonst unklar</i>	<i>adäquat</i>	<i>ja / ja</i>	<i>ja</i>	<i>nein</i>	<i>leichte Mängel<sup>b</sup></i>
2175	<i>adäquat / adäquat</i>	<i>nein</i>	<i>nein</i>	<i>bez. Laborparameter zu vermuten (zentrales Labor); sonst nein</i>	<i>adäquat</i>	<i>ja / nicht vollständig</i>	<i>ja</i>	<i>nein</i>	<i>leichte Mängel<sup>b</sup></i>

(Fortsetzung)

Tabelle 24 (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.

In den Studienberichten zu allen Studien fanden sich Angaben zu kardialen Ereignissen im Rahmen der Sicherheitsevaluation. Diese haben jedoch aufgrund der relativ kurzen Beobachtungsdauer der meisten eingeschlossenen Studien (bis zu einem Jahr) eine sehr geringe Aussagekraft. Die 5-Jahres-Studie 4016 kann hier jedoch relevante Informationen liefern. Im Folgenden werden Angaben der Studie 4016 zu kardialen Störungen („cardiac disorders“, System Organ Class gemäß MedDRA) dargestellt (Tabelle 25). Es zeigten sich weder bei den Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse noch bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen auffällige Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergab sich kein Hinweis auf einen Vorteil einer der beiden Therapieoptionen und damit kein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Insulin Glargin oder NPH-Insulin in Bezug auf die Zielgröße kardiale Morbidität.

Tabelle 25: Kardiale Störungen in der 5-Jahres-Studie 4016 zum Vergleich Insulin Glargin vs. NPH-Insulin

Studie	Patienten mit kardialen Störungen (gemäß MedDRA-Kodierung)	
	unerwünschte Ereignisse	schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
4016	<p>100/514 (19,5%) [G] vs. 101/503 (20,1%) [NPH]; RR: 0,97; 95%-KI [0,76; 1,24]<sup>a</sup> <i>p</i> = 0,8026<sup>b</sup></p>	<p>69/514 (13,4%) [G] vs. 59/503 (11,7%) [NPH]; RR: 1,14; 95%-KI [0,83; 1,58]<sup>a</sup> <i>p</i> = 0,4153<sup>b</sup></p>
<p>a: Relatives Risiko und Konfidenzintervall aus eigener Berechnung. b: Eigene Berechnung mittels <math>\chi^2</math>-Test.</p> <p>[G]: Insulin Glargin. [NPH]: NPH-Insulin. RR: Relatives Risiko. KI: Konfidenzintervall. <i>kursiv</i>: Angaben laut Studienbericht.</p>		

Zu der Teilzielgröße „Vorstufen der Erblindung“ und der Zielgröße „Gesamtsterblichkeit“ fanden sich in mehreren Studien für die Nutzenbewertung relevante Informationen. Dabei fanden sich für die Vorstufen der Erblindung spezielle Auswertungen im Rahmen der Sicherheitsevaluation. Für die Zielgröße „Gesamtsterblichkeit“ wurde auf die Angaben zu im Verlaufe der Studie aufgetretene Todesfällen, die im Rahmen der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse erhoben wurden, 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 Insulin Glargin die Empfehlung aussprach, eine auf diesen Parameter ausgerichtete Studie durchzuführen. Die zum Zeitpunkt der Berichtsentwicklung unpublizierte Studie (4016) wurde auf Basis des Studienberichts in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen. Aufgrund ihrer besonderen Bedeutung wurden die Vorstufen der Erblindung als Teil der Zielgröße „Erblindung“ in den Berichtsplan 2.0 aufgenommen und werden 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 Fundusfotografie) 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 wird eine Gesamtaussage über alle Therapieschemata hinweg getroffen.

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

Die Ergebnisse zu Veränderungen des Augenhintergrundes für den Vergleich Insulin Glargin vs. NPH-Insulin sind in Tabelle 26 dargestellt. In den Auswertungen zu Augenhintergrundveränderungen traten je nach Untersuchung zum Teil sehr hohe Nichtberücksichtigungsraten von ca. 10 % bis zu ca. 40 % auf. Insgesamt sind aus diesem Grund die Ergebnisse anfällig für Verzerrungen. In Tabelle 26 ist jeweils die Zahl der Patienten dargestellt, auf die sich die Ereignisse beziehen.

Informationen über eine Progression der Retinopathie oder über die Ausbildung eines Makulaödems, jeweils ermittelt durch eine Untersuchung des Augenhintergrunds mittels Fundusfotografie oder ophthalmologischer Untersuchung, fanden sich für die Studien 3002, 3006, 4016 und 6001. Darüber hinaus fanden sich für die Studien 3002, 3006, 4001, 4002, 4012 und 4016 Angaben zu unerwünschten Ereignissen am Auge.

Die 5-Jahres-Studie 4016 war auf die Untersuchung der Retinopathieprogression ausgelegt. Die Progression der Retinopathie um 3 oder mehr Schritte auf der ETDRS-Retinopathie-Skala war der primäre Endpunkt, wobei die Nichtunterlegenheit von Insulin Glargin gegenüber NPH-Insulin gezeigt werden sollte bei einer Nichtunterlegenheitsschranke von 10 % absoluter Unterschied in der Progressionsrate. Deshalb und aufgrund der erheblich höheren Behandlungsdauer und der größeren Zahl eingeschlossener Patienten standen die Ergebnisse dieser Studie im Vergleich zu den übrigen Studien deutlich im Vordergrund.

Da die Ergebnisse der Studien mit einer Behandlungsdauer bis zu einem Jahr die Ergebnisse der Langzeitstudie nicht infrage stellen konnten und eine metaanalytische Zusammenführung der Ergebnisse der Kurz- und Langzeitstudien als nicht sinnvoll angesehen wurde, wurde auch auf die Durchführung von Meta-Analysen verzichtet.

#### *Unerwünschte Ereignisse am Auge*

Lediglich in Studie 4016 zeigte sich ein numerisch auffälliger Unterschied bez. unerwünschter Ereignisse am Augenhintergrund, und zwar zuungunsten von Insulin Glargin. Dieser Unterschied war aber nicht statistisch signifikant.

### *Progression der Retinopathie*

In der Studie 4016 wurde, bezogen auf den primären Endpunkt „Progression der Retinopathie um  $\geq 3$  Schritte auf der ETDRS-Retinopathie-Skala“, die Nichtunterlegenheit von Insulin Glargin gegenüber NPH-Insulin gezeigt. Der Punktschätzer des Effektes lag zugunsten von Insulin Glargin. In der Studie 3002 wurde in der Fundusfotografie ein Fortschreiten der Retinopathie um 3 oder mehr Schritte auf der Retinopathie-Skala nach der ETDRS numerisch, aber statistisch nicht signifikant häufiger in der Gruppe mit NPH-Insulin diagnostiziert. Ein statistisch signifikanter Unterschied zeigte sich bei diesem Parameter hingegen in der Studie 3006, und zwar zuungunsten von Insulin Glargin ( $p = 0,0234$ ; eigene Berechnung mittels  $\chi^2$ -Test). Beim Anteil der Patienten, die im Studienverlauf einen Retinopathie-Schwerelevel  $\geq 61$  entwickelt hatten, trat in Studie 3006 ebenfalls ein numerisch auffälliger, aber nicht statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Insulin Glargin auf.

Weiterhin fanden sich in den Studien 3002 und 4016 Angaben zu dem Anteil der Patienten, die im Studienverlauf eine proliferative Retinopathie entwickelt hatten. Hier zeigten sich in Studie 3002 keine auffälligen Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. In Studie 4016 hingegen entwickelten unter Insulin Glargin auffällig mehr Patienten eine proliferative diabetische Retinopathie (PDR). Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant. Weiterhin kam es in der Studie 3002 bei numerisch, aber statistisch nicht signifikant mehr Patienten unter NPH-Insulin zu einer Ausbildung einer nicht proliferativen diabetischen Retinopathie. Im Studienbericht zur Studie 6001 fanden sich Angaben zum Anteil der Patienten, bei denen nach der Behandlungsphase eine Retinopathie vorlag, und zum Anteil der Patienten, bei denen es zum Fortschreiten der Retinopathie im Studienverlauf kam. Für beide Endpunkte zeigten sich keine auffälligen Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

### *Ausbildung eines Makulaödems*

Angaben zur Ausbildung eines Makulaödems fanden sich für die Studien 3002, 3006 und 4016. Lediglich in Studie 3002 zeigten sich in der Fundusfotografie ein unter Insulin Glargin numerisch auffällig, aber statistisch nicht signifikant 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 und insbesondere in der 5-Jahres-Studie 4016 zeigten sich keine auffälligen Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

### *Zusammenfassende Bewertung der Ergebnisse in den Studien zum Vergleich Insulin Glargin vs. NPH-Insulin zu Veränderungen des Augenhintergrundes*

Zusammenfassend konnten die Ergebnisse der Studie 4016 die unklaren Ergebnisse aus den Studien mit einer Behandlungsdauer von bis zu einem Jahr im Wesentlichen aufklären. Bezogen auf den primären Endpunkt wurde Nichtunterlegenheit von Insulin Glargin

gegenüber NPH-Insulin gezeigt. Da jedoch unter Insulin Glargin mehr Patienten unerwünschte Ereignisse am Augenhintergrund und mehr Patienten eine PDR entwickelten, ließ sich daraus kein Hinweis auf das Fehlen eines Schadens ableiten. Insgesamt ergibt sich aber kein Hinweis auf einen Schaden durch Insulin Glargin hinsichtlich der Veränderungen des Augenhintergrundes.

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)
<b>Glargin vs. NPH-Insulin</b>		
3002	<p><i>UE in Zusammenhang mit diabetischer Retinopathie:</i> 9 (3,1%) [G] vs. 7 (2,5%) [NPH]; p = 0,6525<sup>a</sup></p> <p><b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse:</b> <i>Retinale Gefäßstörung:</i> 0 (0,0%) [G] vs. 1 (0,4%) [NPH]</p>	<p><b>Retinopathie-Progression:</b> <i>Ophthalmologische Untersuchung:</i> Progression zu PDR: 2/273 (0,7%) [G] vs. 0/253 (0%) [NPH]; p = 0,1726<sup>a</sup> Progression zu non-PDR: 23/273 (8,4%) [G] vs. 33/253 (13,0%) [NPH]; p = 0,0862<sup>a</sup> <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</p> <p><b>Makulaödem, neu entwickeltes CSME:</b> <i>Ophthalmologische Untersuchung:</i> 5/273 (1,8%) [G] vs. 6/253 (2,4%) [NPH]; p = 0,6654<sup>a</sup> <i>Fundusfotografie:</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]</p>

(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	<p><i>Unerwünschte Ereignisse an der Retina: 57/259 (22,0%) [G] vs. 64/259 (24,7%) [NPH] p = 0,4673<sup>a</sup></i></p> <p><i>Retinale Gefäßstörungen: 43 (16,6%) [G] vs. 48 (18,5%) [NPH]; p = 0,5637<sup>a</sup></i></p> <p><i>Retinaödem: 7 (2,7%) [G] vs. 6 (2,3%) [NPH]</i></p> <p><i>Retinale Blutung: 7 (2,7%) [G] vs. 8 (3,1%) [NPH]</i></p> <p><i>Retinale Störung: 4 (1,5%) [G] vs. 4 (1,5%) [NPH]</i></p> <p><i>Retinadegeneration: 1 (0,4%) [G] vs. 2 (0,8%) [NPH]</i></p> <p><i>Störung des Glaskörpers: 2 (0,8%) [G] vs. 2 (0,8%) [NPH]</i></p> <p><i>Hauptgründe: Mikroaneurysmen, proliferative oder nicht-proliferative Retinopathie</i></p> <p><b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse:</b></p> <p><i>Retinale Gefäßstörung: 2 (0,8%) [G] vs. 2 (0,8%) [NPH]</i></p> <p><i>Retinaödem: 1 (0,4%) [G] vs. 1 (0,4%) [NPH]</i></p> <p><i>Retinale Blutung: 2 (0,8%) [G] vs. 1 (0,4%) [NPH]</i></p>	<p><b>Retinopathie-Progression:</b></p> <p><i>Fundusfotografie:</i></p> <p><i>Retinopathie Schwerelevel <math>\geq 61</math> entwickelt in Behandlungsphase: 9/218 (4,1%) (Baseline 23/218) [G] vs. 5/226 (2,2%) (Baseline 16/226) [NPH]; p = 0,2865</i></p> <p><i>Progression um 3 Schritte auf der Retinopathie-Skala: 16/213 (7,5%) [G] vs. 6/220 (2,7%) [NPH]; p = 0,0281</i></p> <p><b>Makulaödem, neu entwickeltes CSME:</b></p> <p><i>Fundusfotografie:</i></p> <p><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></p>
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	<p><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 = 0,5277<sup>b</sup> [G] abends vs. [NPH]: p = 0,5284<sup>b</sup></p> <p><b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse:</b> <i>Störungen der Retina:</i> 1 (0,4%) [G] morgens vs. 0 (0,0%) [G] abends vs. 1 (0,4%) [NPH]</p>	k.A.
4002	<p><i>Gesamt:</i> 5 (1,4%) [G] vs. 3 (0,8%) [NPH]; p = 0,4968<sup>b</sup> <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]</p>	k.A.
4012	<p><i>Störungen der Retina:</i> 5 (2,3%) [G] vs. 2 (0,9%) [NPH]; p = 0,2596<sup>b</sup></p>	k.A.
4013	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)
4016	Gesamt: 55 (10,7%) [G] vs. 40 (8,0%) [NPH]; p = 0,1322 <sup>a</sup>	<p><b>Retinopathie-Progression:</b>  Fundusfotografie:  Progression um 3 Schritte auf der Retinopathie-Skala:  63/502 (12,5%) [G] vs.  71/487 (14,6%) [NPH];  Differenz der Progressionsrate:  -2,1%; 95%-KI [-6,29%; 2,09%]</p> <p>Entwicklung einer PDR im Studienverlauf:  25/496 (5,0%) [G] vs.  16/483 (3,3%) [NPH];  p = 0,2095<sup>c</sup></p> <p><b>Makulaödem, neu entwickeltes CSME:</b>  68/493 (13,8%) [G] vs.  68/481 (14,1%) [NPH];  p = 0,8818<sup>c</sup></p>
6001	k.A.	<p>Retinopathie zu Studienende (36 Wochen Behandlungsphase):  11 (18,0%) [G] vs. 7 (14,3%) [NPH]; p = 0,5957<sup>a</sup></p> <p>Fortschreiten der Retinopathie im Studienverlauf:  5 (8,2%) [G] vs. 4 (8,2%) [NPH]<sup>d</sup></p>

(Fortsetzung)

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

- a: p-Wert aus eigener Berechnung mittels  $\chi^2$ -Test.
- b: Eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [23]).
- c: Cochrane-Mantel Haenszel Test, adjustiert für gepooltes Zentrum.
- 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. KI: Konfidenzintervall.

*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 Fundusfotografie 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  $\chi^2$ -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)
<b>Detemir vs. NPH-Insulin</b>		
1336 <sup>a</sup>	<p><i>Störungen der Retina:</i> 20 (5,9%) [D] vs. 10 (6,1%) [NPH]; p = 0,9176<sup>b</sup></p> <p><b><u>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse:</u></b></p> <p><i>Ablösung der Retina:</i> 1 (0,3%) [D] vs. 0 (0,0%) [NPH]</p> <p><i>Retinaödem:</i> 0 (0,0%) [D] vs. 1 (0,6%) [NPH]</p>	<p>Veränderung von „normal / clinically insignificant“ zu „clinically significant“:</p> <p>14 (4%) [D] vs. 3 (2%) [NPH]<sup>c</sup>; p = 0,1841<sup>b</sup></p>
1337 <sup>a</sup>	<p><i>Störungen der Retina:</i> 5 (1,6%) [D] vs. 1 (0,6%) [NPH]; p = 0,4213<sup>d</sup></p> <p><i>Retinaödem:</i> 0 (0,0%) [D] vs. 1 (0,6%) [NPH]</p> <p><i>Visus abnormal:</i> 6 (1,9%) [D] vs. 4 (2,5%) [NPH]; p = 0,6769<sup>b</sup></p>	<p>Veränderung von „normal“ zu „abnormal“:</p> <p>11 (3,6%) [D] vs. 5 (3,2%) [NPH]; p = 0,8242<sup>b</sup></p>
1530	<p><i>Störungen der Retina:</i> 0 (0,0%) [D] vs. 1 (0,4%) [NPH]</p> <p><i>Störungen des Visus:</i> 1 (0,4%) [D] vs. 1 (0,4%) [NPH]</p>	k.A.
1659	<p><i>Diabetische Retinopathie:</i> 1 (0,8%) [D] vs. 0 (0%) [NPH]</p> <p><i>Maculaödem:</i> 1 (0,8%) [D] vs. 0 (0%) [NPH]</p> <p><b><u>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse:</u></b></p> <p><i>Netzhautablösung:</i> 0 (0%) [D] vs. 1 (0,7%) [NPH]</p>	k.A.
<p>a: 2:1-Randomisierung.</p> <p>b: Eigene Berechnung mittels <math>\chi^2</math>-Test.</p> <p>c: Absolute Patientenzahlen wurden anhand der Prozentangaben berechnet. p-Wert aus eigener Berechnung mittels <math>\chi^2</math>-Tests.</p> <p>d: Eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [23]).</p> <p>[D]: Detemir. [NPH]: Neutrales Protamin Hagedorn Insulin. k.A.: keine Angaben.</p> <p><i>kursiv:</i> Angaben laut jeweiligem Studienbericht; in öffentlich zugänglichen Publikationen keine oder unzureichende Angaben.</p>		

### **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 Fundusfotografien. 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 Hinweis auf einen 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 / Fundusfotografie)
<b>Detemir vs. Glargin</b>		
1373	<p><i>Störungen des Visus:</i> 31 (10,7%) [D] vs. 38 (13,1%) [G]; p = 0,3694<sup>a</sup></p> <p><i>Störungen der Retina:</i> 9 (3,1%) [D] vs. 11 (3,8%) [G] p = 0,6490<sup>a</sup></p>	<p><i>Befund „abnormal“ nach 52 Wochen:</i> 4 (1,4%)<sup>b</sup> [D] vs. 7 (2,4%)<sup>b</sup> [G]; p = 0,3611<sup>a</sup></p> <p><i>Veränderung von „clinically significant“ zu „normal/clinically insignificant“:</i> 2 (0,7%) [D] vs. 9 (3,1%) [G]; p = 0,0331<sup>a</sup></p>
1431 <sup>c</sup>	<p><i>Diabetische Retinopathie:</i> 2 (0,9%) [D] vs. 3 (2,9%) [G]; p = 0,2141<sup>d</sup></p>	<p><i>Veränderung von „normal / clinically insignificant“ zu „clinically significant“:</i> 1 (0,5%) [D] vs. 1 (1,0%) [G]; p = 0,7323<sup>d</sup></p> <p><i>Veränderung von „clinically significant“ zu „normal / clinically insignificant“:</i> 7 (3,3%) [D] vs. 2 (1,9%) [G]; p = 0,5934<sup>d</sup></p>
2175 <sup>c</sup>	<p><i>Diabetische Retinopathie:</i> 3 (1,2%) [D] vs. 0 (0,0%) [G]; p = 0,2372<sup>d</sup></p>	<p><i>Veränderung von „normal“ zu „abnormal“:</i> 2 (0,8%) [D] vs. 2 (1,6%) [G]; p = 0,5824<sup>d</sup></p> <p><i>Veränderung von „abnormal“ zu „normal“:</i> 11 (4,5%) [D] vs. 8 (6,5%) [G]; p = 0,4101<sup>a</sup></p>
<p>a: Eigene Berechnung mittels <math>\chi^2</math>-Test.  b: Prozentzahlen aus absoluten Zahlen berechnet.  c: 2:1-Randomisierung.  d: Eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [23]).</p> <p>[D]: Detemir. [G]: Glargin.  <i>kursiv:</i> Angaben aus dem Studienbericht.</p>		

**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 (%)]
<b>Glargin vs. NPH-Insulin</b>		
3002	1 (0,3%)	7 (2,1%) <sup>a,b</sup>
3006	2 (0,8%)	3 (1,2%) <sup>c,d</sup>
3102	0 (0%)	0 (0%)
4001	0 (0%) morgens 2 (0,9%) abends	1 (0,4%)
4002	0 (0%) <sup>g</sup>	0 (0%)
4012	1 (0,5%) <sup>c</sup>	0 (0%)
4013	0 (0%)	0 (0%)
4016	14 (2,7%)	11 (2,2%)
6001	0 (0%)	0 (0%)
<b>Detemir vs. NPH-Insulin</b>		
1336	2 (0,6%) <sup>c,h,i</sup>	0 (0%) <sup>h,i</sup>
1337	3 (1,0%) <sup>i</sup>	0 (0%) <sup>i</sup>
1530	0 (0%)	2 (0,8%)
1659	0 (0%)	0 (0%)
<b>Detemir vs. Glargin</b>		
	<b>Detemir [N (%)]</b>	<b>Glargin [N (%)]</b>
1373	1 (0,3%)	1 (0,3%)
1431	1 (0,5%) <sup>i</sup>	1 (1,0%) <sup>i</sup>
2175	0 (0%)	0 (0%)

(Fortsetzung)

Tabelle 29 (Fortsetzung): Todesfälle in den relevanten Studien

- 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  $\chi^2$ -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.
- kursiv*: Angaben laut jeweiligem Studienbericht; in öffentlich zugänglichen Publikationen keine oder unzureichende Angaben.

### Insulin Glargin vs. NPH-Insulin

Zunächst muss zwischen den Studien zum Vergleich Insulin Glargin vs. NPH-Insulin, die eine relativ kurze Behandlungsdauer haben, und der Studie 4016 mit einer Behandlungsdauer von 5 Jahren unterschieden werden. In den ersten 8 Studien mit einer Behandlungsdauer von bis zu einem Jahr traten insgesamt 17 Todesfälle auf, 6 in der Insulin-Glargin-Gruppe und 11 in der NPH-Insulin-Gruppe. Das Auftreten von Todesfällen in den Studien wird 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 ( $p = 0,029$ ; eigene Berechnung mittels  $\chi^2$ -Test). 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 3). Um die Ergebnisse aller Studien in die Meta-Analyse einfließen lassen zu können, wurde hier die

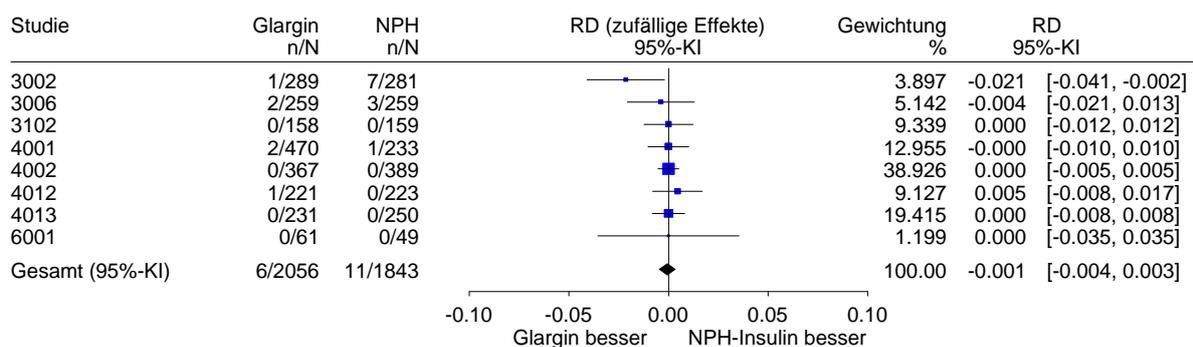
absolute Differenz der Raten als Distanzmaß verwendet. Auch bei Verwendung eines relativen Effektmaßes sowie bei Verwendung eines Modells mit festen Effekten im Sinne von Sensitivitätsanalysen zeige sich kein qualitativ unterschiedliches Ergebnis (siehe Anhang E). Demnach zeigt sich hier kein Hinweis auf einen Vor- oder Nachteil einer der Therapieoptionen.

In der 5-Jahres-Studie 4016 zeigte sich ebenfalls kein auffälliger Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen bez. der Todesfälle.

In der Gesamtschau wird das Ergebnis der Studie 3002 als Zufallbefund angesehen, aus dem sich in Anbetracht der Ergebnisse der anderen Studien, insbesondere der Langzeitstudie 4016, 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



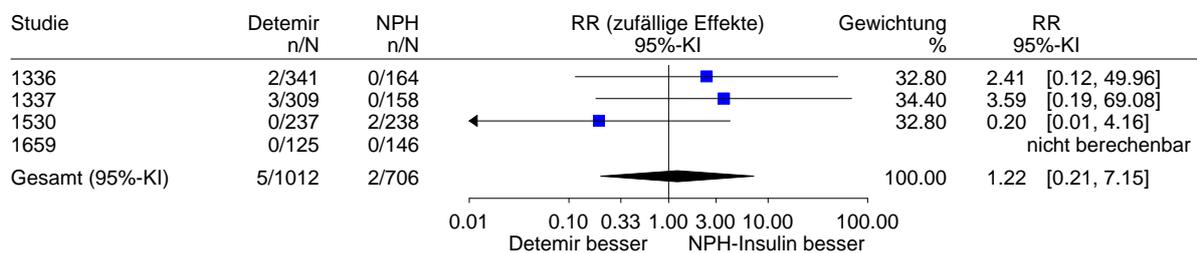
Heterogenität:  $Q=7.74$ ,  $df=7$  ( $p=0.356$ ),  $I^2=9.5\%$   
Gesamteffekt:  $Z\text{ Score}=-0.29$  ( $p=0.768$ ),  $\tau^2=0.000$

Abbildung 3: Meta-Analyse Insulin Glargin vs. NPH-Insulin; Todesfälle gesamt; Studien mit einer Beobachtungsdauer von höchstens 1 Jahr

### 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 4) ergibt sich insgesamt kein Nachweis eines Vorteils bez. der Gesamtsterblichkeit für Insulin Detemir oder NPH-Insulin.

Detemir vs. NPH-Insulin  
Todesfälle  
Distanzmaß: Relatives Risiko



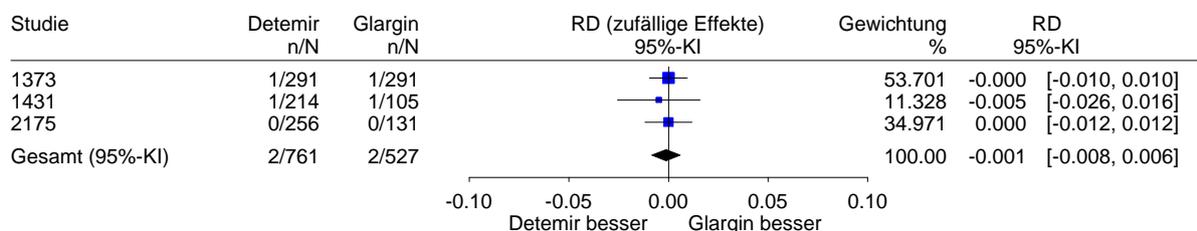
Heterogenität:  $Q=2.07$ ,  $df=2$  ( $p=0.355$ ),  $I^2=3.3\%$   
Gesamteffekt: Z Score=0.22 ( $p=0.822$ ),  $\tau^2=0.081$

Abbildung 4: 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 5).

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 5: 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. Von der Firma Sanofi-Aventis wurden für die übrigen Studien im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zum Vorbericht ergänzende Daten zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen, die zu Hospitalisierungen führten, genannt. Statt als Anteil der Patienten mit mindestens einem Ereignis wurden diese allerdings als Gesamtzahl der

Ereignisse angegeben. Die Ergebnisse sind deshalb nur bedingt mit den Ergebnissen der anderen Studien zu vergleichen. In fast keiner Studie zeigten sich jedoch numerische Auffälligkeiten zwischen den Behandlungsgruppen. Lediglich in den Studien 4012 und 4013 zeigten sich bei der Zahl der Ereignisse – einmal zugunsten und einmal zuungunsten von Insulin Glargin – numerisch auffällige Unterschiede. Insgesamt lässt sich kein Vorteil einer Behandlungsoption ableiten.

Zusammenfassend liegen nur wenige Informationen zur Zielgröße „Hospitalisierungen“, vor vor allem für die Studien mit Insulin Detemir. Aus diesen ergibt sich insgesamt kein Hinweis auf einen Vorteil für eine der untersuchten Behandlungsoptionen.

Tabelle 30: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, die zur Hospitalisierung führten

Studie	SUE, die zu Hospitalisierungen führten	
	Anteil Patienten mit mindestens einem Ereignis [N (%)]	Anzahl Ereignisse
<b>Glargin vs. NPH-Insulin</b>		
3002	32 (11,1%) [G] vs. 32 (11,4%) [NPH]	k.A.
3006	24 (9,3%) [G] vs. 23 (8,9%) [NPH]	k.A.
3102	k.A.	4 [G] vs. 5 [NPH]
4001	k.A.	18 [G] abends vs. 15 [G] morgens vs. 13 [NPH]
4002	14 (3,8%) [G] vs. 18 (4,6%) [NPH]	k.A.
4012	k.A.	5 [G] vs. 12 [NPH]
4013	k.A.	8 [G] vs. 4 [NPH]
4016	k.A.	k.A.
6001	k.A.	3 [G] vs. 6 [NPH]

(Fortsetzung)

Tabelle 30 (Fortsetzung): Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, die zur Hospitalisierung führten

Studie	SUE, die zu Hospitalisierungen führten	
	Anteil Patienten mit mindestens einem Ereignis [N (%)]	Anzahl Ereignisse
<b>Detemir vs. NPH-Insulin</b>		
1336	k.A.	k.A.
1337	k.A.	k.A.
1530	k.A.	k.A.
1659	k.A.	k.A.
<b>Detemir vs. Glargin</b>		
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 [70;71]. 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 von Hypoglykämien (Definitionen siehe Abschnitt 5.3.4.2) in Abhängigkeit von der langfristigen Blutzuckersenkung, gemessen anhand des HbA1c-Werts, beurteilt werden. In den folgenden 5 Abschnitten werden daher zunächst gesondert die Ergebnisse bezüglich des Ausmaßes der langfristigen Blutzuckersenkung (Abschnitt 5.3.4.1), bezüglich des Auftretens schwerer / schwerwiegender (Abschnitt 5.3.4.3) und schwerer nächtlicher Hypoglykämien (Abschnitt 5.3.4.4) beschrieben. Darauf folgt die Beschreibung der nicht schweren (Abschnitt 5.3.4.6) und nicht schweren nächtlichen (Abschnitt 5.3.4.7) Hypoglykämien, bei denen eine Kombination aus Hypoglykämie-assoziierten Symptomen und einer bestätigenden Blutzuckermessung unterhalb eines bestimmten Wertes vorlag. Schließlich folgt eine gemeinsame Betrachtung der beschriebenen Hypoglykämien und der langfristigen Blutzuckersenkung (Abschnitt 5.3.4.8).

#### **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 von Hypoglykämien verschiedener Definition in den Interventionsstudien.

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.

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

In fast allen Publikationen (außer bei Pan 2007 [Studie 4012]) 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 den Studien 4002 und 4016 war die HbA1c-Wert-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 (%) zu Studienbeginn und -ende sowie Veränderungen und Gruppenunterschiede: Insulin Glargin vs. NPH-Insulin

Studie	Beginn [MW (SD); N] <sup>a</sup>	6 Monate [MW (SD); N] <sup>a</sup>	12 Monate [MW (SD); N] <sup>a</sup>	60 Monate [MW (SD); N] <sup>a</sup>	HbA1c-Änderung (Beginn bis Ende) [MW (SD); N] <sup>a</sup>	Gruppenunterschied der HbA1c-Änderung (Glargin – NPH-Insulin) <sup>b</sup>
<b>Glargin vs. NPH-Insulin</b>						
3002						
Glargin	9,06 (0,08) <sup>c,d</sup> ; 280	-	8,6 <sup>e</sup> ; 280	-	-0,46 (0,079) <sup>c,f</sup>	-0,08%; 95%-KI: [-0,28; 0,12] <sup>f</sup> <i>p</i> = 0,4152
NPH-Insulin	8,88 (0,08) <sup>c,d</sup> ; 266	-	8,5 <sup>e</sup> ; 266	-	-0,38 (0,080) <sup>c,f</sup>	
3006						
Glargin	8,58 (1,2); 246	8,2 <sup>g</sup> (1,2); 246	-	-	-0,41 (0,065) <sup>c</sup>	0,17% (0,09) <sup>c</sup> ; 95%-KI: [0,00; 0,35] <i>p</i> = 0,0554 <sup>f</sup>
NPH-Insulin	8,52 (1,2); 255	7,9 <sup>g</sup> (1,2); 255	-	-	-0,59 (0,064) <sup>c</sup>	
3102 <sup>i</sup>						
Glargin	9,07 (1,05); 141	7,97 (1,02); 141 <sup>j</sup>	-	-	-1,10 (0,93)	-0,05% <sup>k</sup> ; 95%-KI: [-0,237; 0,166] <i>p</i> = 0,6301
NPH-Insulin	9,11 (0,98); 134	8,06 (1,05); 134 <sup>j</sup>	-	-	-1,05 (0,91)	
4001						
G morgens	9,14 (0,99); 229 <sup>j</sup>	7,89 (1,20); 229 <sup>j</sup>	-	-	-1,24	GM vs. NPH: -0,40%; 95%-KI: [-0,61; -0,19] GA vs. NPH: -0,11% 95%-KI: [-0,32; 0,10]
G abends	9,06 (1,00); 216 <sup>j</sup>	8,13 (1,26); 216 <sup>j</sup>	-	-	-0,96	
NPH-Insulin	9,08 (1,02); 220 <sup>j</sup>	8,21 (1,30); 220 <sup>j</sup>	-	-	-0,84	
4002						
Glargin	8,6 (0,9); 367	7,0; 355	-	-	-1,65 (0,039) <sup>c,f</sup>	-0,03% (0,053) <sup>c</sup> <i>p</i> = 0,6118 <sup>f</sup>
NPH-Insulin	8,6 (0,9); 389	7,0; 380	-	-	-1,62 (0,038) <sup>c,f</sup>	

(Fortsetzung)

Tabelle 31 (Fortsetzung): HbA1c (%) zu Studienbeginn und -ende sowie Veränderungen und Gruppenunterschiede: Insulin Glargin vs. NPH-Insulin

Studie	Beginn [MW (SD); N] <sup>a</sup>	6 Monate [MW (SD); N] <sup>a</sup>	12 Monate [MW (SD); N] <sup>a</sup>	60 Monate [MW (SD); N] <sup>a</sup>	HbA1c-Änderung (Beginn bis Ende) [MW (SD); N] <sup>a</sup>	Gruppenunterschied der HbA1c-Änderung (Glargin – NPH-Insulin) <sup>b</sup>
4012						
Glargin	9,02 (0,9); 220 <sup>j</sup>	7,9 (1,2); 218 <sup>j</sup>	-	-	-0,98; N = 220 <sup>f</sup>	-0,22%; 90%-KI: [-0,38; -0,05] p = 0,0319 <sup>f</sup>
NPH-Insulin	9,05 (0,8); 223 <sup>j</sup>	8,2 (1,2); 221 <sup>j</sup>	-	-	-0,79; N = 223 <sup>f</sup>	
4013						
Glargin	9,03 (1,09); 213	7,65 (1,30); 213	-	-	-1,38 (1,32)	0,029%; 90%-KI: [-0,153; 0,210] p = 0,795 <sup>l</sup>
NPH-Insulin	9,21 (0,99); 237	7,78 (1,29); 237	-	-	-1,44 (1,33)	
4016						
Glargin	8,41 (1,38); 512	-	-	7,80 (1,33); 498	-0,55 (0,06) <sup>c</sup> ; 497	0,21%; 95%KI [0,062; 0,354] p = 0,0053 <sup>m</sup>
NPH-Insulin	8,31 (1,38); 504	-	-	7,56 (1,31); 487	-0,76 (0,06) <sup>c</sup> ; 487	
6001						
		<b>9 Monate:</b>				
Glargin	9,13 (0,15) <sup>c</sup> ; 61	[MW (SD); N] <sup>a</sup>		-	-1,95 (1,19)	0,026%; 95%-KI: [-0,32; 0,37] <sup>m</sup>
NPH-Insulin	9,26 (0,15) <sup>c</sup> ; 49	7,14 (0,12) <sup>c</sup> ; 61		-	-2,12 (1,13)	
		7,16 (0,14) <sup>c</sup> ; 49				

(Fortsetzung)

Tabelle 31 (Fortsetzung): HbA1c (%) zu Studienbeginn und -ende sowie Veränderungen und Gruppenunterschiede: Insulin Glargin vs. NPH-Insulin

- a: Angaben wie beschrieben, wenn nicht anders bezeichnet; Werte ggf. gerundet.  
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 geringer.  
i: Angaben nur für Per-Protokoll-Population.  
j: Behandlungsdauer 28 Wochen.  
k: Berechnet aus den Angaben der HbA1c-Werte zu Studienende.  
l: Adjustiert für Land und HbA1c-Baselinewert.  
m: 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“*

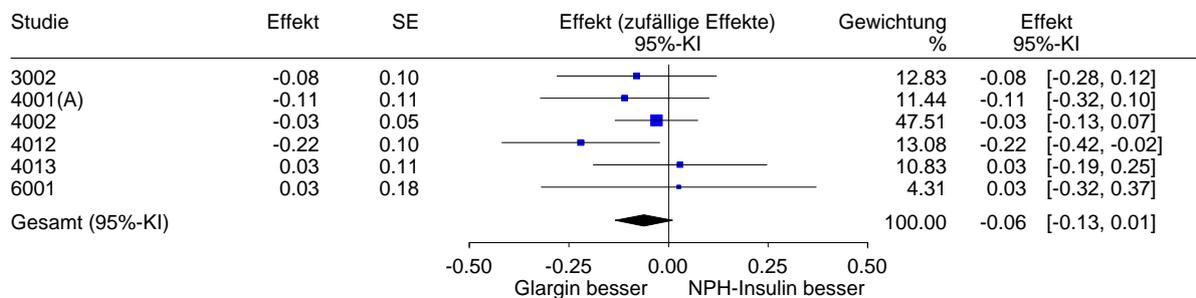
Bezogen auf die Einzelstudien des Pools der Studien zum Vergleich Insulin Glargin vs. NPH-Insulin, jeweils einmal täglich abends und in Kombination mit OAD, zeigen sich bei den 3 Überlegenheitsstudien 3002, 4002 und 6001 keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. In 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 Auswertpopulation (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 6). 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 7). 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 8). 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 9). 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

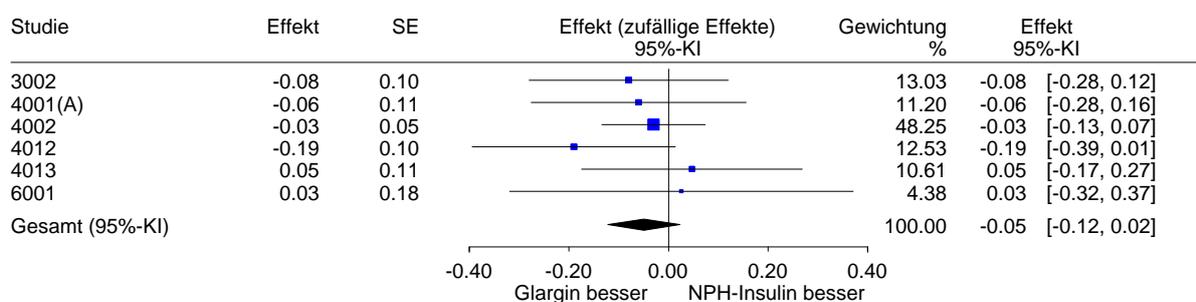


Heterogenität:  $Q=3.96$ ,  $df=5$  ( $p=0.555$ ),  $I^2=0\%$   
Gesamteffekt: Z Score=-1.69 ( $p=0.092$ ),  $\tau^2=0.000$

Abbildung 6: 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

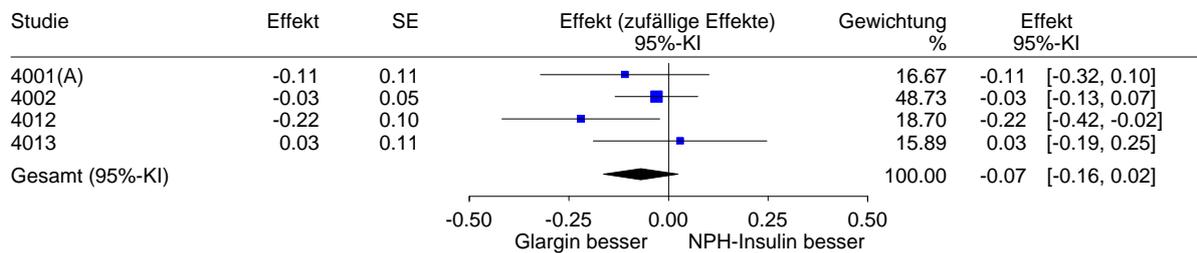


Heterogenität:  $Q=2.97$ ,  $df=5$  ( $p=0.704$ ),  $I^2=0\%$   
Gesamteffekt: Z Score=-1.34 ( $p=0.181$ ),  $\tau^2=0.000$

Abbildung 7: 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.

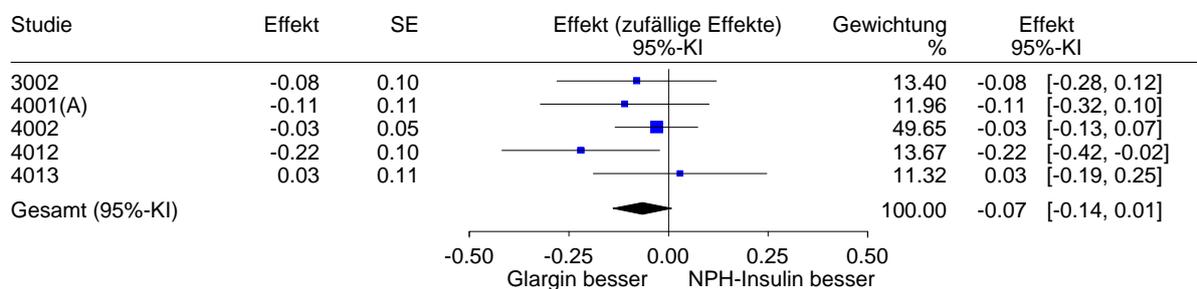
Glargin vs. NPH-Insulin  
Veränderung HbA1c (%) im Verlauf  
Distanzmaß: absolute Differenz



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 8: 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 9: 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 Glimepirid 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 %-Konfidenzintervalls für den Gruppenunterschied lag zum Teil innerhalb und zum Teil außerhalb des klinischen Irrelevanzbereiches.

#### *Therapieschema „Intensivierte Insulintherapie“*

In der Studie 3006 wurde NPH-Insulin gemäß der vor der Studie eingesetzten Injektionsfrequenz angewendet. Patienten, die vor der Studie einmal täglich NPH-Insulin erhalten hatten, erhielten während der Studie auch einmal täglich NPH-Insulin oder einmal täglich Insulin Glargin. Patienten, die jedoch vor der Studie eine mehrfach tägliche NPH-Injektion benötigten, erhielten während der Studie zweimal täglich NPH-Insulin oder einmal täglich Insulin Glargin. Aufgrund dessen kann in dieser Studie von einem Einsatz von NPH-Insulin im Sinne einer optimierten Anwendung ausgegangen werden. In dieser Studie 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.

#### *Ergebnisse der Studie 4016*

In der Studie 4016 wurde Insulin Glargin einmal täglich abends mit NPH-Insulin zweimal täglich morgens und abends, jeweils im Rahmen einer basalunterstützten Oraltherapie oder intensivierten Insulintherapie, verglichen. In dieser Studie war die Änderung des HbA1c-Wertes von Studienbeginn bis –ende ein sekundärer Endpunkt. In beiden Gruppen kam es über die Behandlungsdauer von 5 Jahren zu einer Absenkung des HbA1c-Wertes. Die Absenkung war unter NPH-Insulin stärker ausgeprägt; der Unterschied war statistisch signifikant, jedoch nicht klinisch relevant. Das 95 %-Konfidenzintervall lag vollständig innerhalb des Irrelevanzbereichs.

## **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 zweimal 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 <sup>a</sup>	6 Monate <sup>a</sup>	HbA1c-Änderung (Beginn bis Ende) <sup>a</sup>	Gruppenunterschied zu Studienende (Detemir – NPH-Insulin) <sup>b</sup>
<b>Detemir vs. NPH-Insulin</b>				
1336				
Detemir	7,89 (1,34); N = 341	7,63 (0,069) <sup>c</sup> ; N = 315	-0,2	0,157%; 95%-KI: [0,003; 0,312]
NPH-Insulin	7,77 (1,32); N = 164	7,48 (0,081) <sup>c</sup> ; 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] <sup>d</sup>
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) <sup>c,e</sup> ; N = 230 <sup>f</sup>	-1,84	0,126%; 95%-KI: [-0,002; 0,254] <sup>e</sup>
NPH-Insulin	8,51 (0,76); N = 238	6,46 (0,063) <sup>c,e</sup> ; N = 232 <sup>f</sup>	-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] p = 0,8562 <sup>g</sup>
NPH-Insulin	8,78 (0,96); N = 146	7,81(1,02); N = 146	-0,99 (0,082); N = 145	

(Fortsetzung)

Tabelle 32 (Fortsetzung): 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.

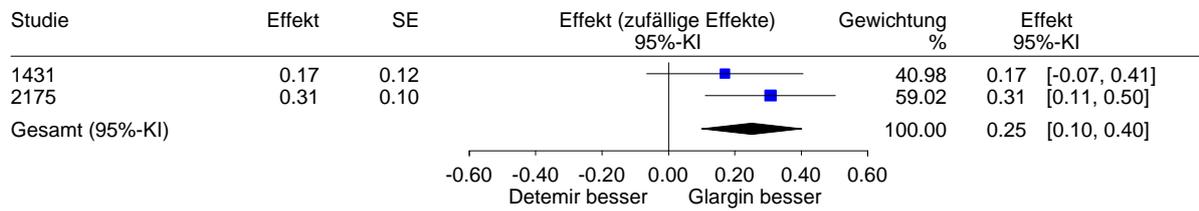
### *Therapieschema „Orale Antidiabetika in Kombination mit Basalinsulin“*

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 10). 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 10: 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 <sup>a</sup>	12 Monate <sup>a</sup>	HbA1c-Änderung (Beginn bis Ende) <sup>a</sup>	Gruppenunterschied zu Studienende (Detemir – Glargin) <sup>b</sup>
<b>Detemir vs. Glargin</b>				
1373				
Detemir <sup>c</sup>	8,64 (0,78); N = 291	7,16 (0,08) <sup>d</sup> ; N = 268 <sup>e</sup>	-1,45	0,05%; 95%-KI: [-0,11; 0,21] <sup>d</sup>
Glargin	8,62 (0,77); N = 291	7,12 (0,08) <sup>d</sup> ; N = 275 <sup>e</sup>	-1,45	
1431				
Detemir	8,6 (1,0); N = 214	7,2 (0,1) <sup>d</sup> ; N = 196	-1,52	0,17%; 95%-KI [-0,07; 0,40] <sup>f</sup>
Glargin	8,8 (1,1); N = 105	7,0 (0,1) <sup>d</sup> ; N = 97	-1,68	
2175				
Detemir	8,4 (1,0); N = 254	7,33 (0,1) <sup>d</sup> ; N = 251	-1,07 <sup>g</sup>	0,307; 95%-KI [0,1023; 0,5109] p = 0,0035 <sup>h</sup>
Glargin	8,4 (1,0); N = 131	7,02 (0,1) <sup>d</sup> ; N = 128	-1,38 <sup>g</sup>	

(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 gegenüber der Blutzucker senkenden Behandlung verblindet. In offenen Studien ist eine geringe Anfälligkeit für subjektive Einflussnahme auf einen Endpunkt eine notwendige Bedingung für ein niedriges Verzerrungspotenzial des Behandlungseffektes. In Tabelle 34 bis Tabelle 36 ist die in den jeweiligen Studien angewandte Definition eines hypoglykämischen Ereignisses dargestellt und hinsichtlich ihrer Anfälligkeit für systematische Verzerrung bewertet.

Das Verzerrungspotenzial der ermittelten Ergebnisse bei Hypoglykämien hängt in hohem Maße davon ab, ob und in welchem Umfang die Definition für ein hypoglykämisches Ereignis Spielraum für gewollte oder ungewollte Einflussnahme lässt. Dies gilt umso mehr, wenn die Symptome unspezifisch sind und die Hypoglykämie nicht derart schwerwiegend ist, dass eine spezifische Behandlung durch Dritte erforderlich wird.

Alle Angaben zu Hypoglykämien in den eingeschlossenen Studien beruhen auf Angaben von Patienten, die ihre Symptome jeweils unterschiedlich wahrnehmen können. Aus diesem Grund ist eine Definition für Hypoglykämien allein auf Grundlage von Symptomen nicht ausreichend messsicher, um die patientenrelevante Zielgröße „Hypoglykämien“ abzubilden. Dabei besteht die Gefahr, dass viele Ereignisse fälschlicherweise als Hypoglykämie eingestuft werden. Eine Maßnahme zur Verminderung der subjektiven Einflussnahme ist eine bestätigende Blutzuckermessung unterhalb eines bestimmten Wertes, die unmittelbar beim Erleben von Hypoglykämie-assoziierten Symptomen durchgeführt wird (bestätigte Hypoglykämie). Dadurch wird die Wahrscheinlichkeit erhöht, dass die mitunter unspezifischen Symptome tatsächlich einer Hypoglykämie zugesprochen werden können. Auch bei einer Blutzuckermessung allein besteht die Gefahr einer Messunsicherheit, z. B. dann, wenn die Ergebnisse der Blutzuckerselbstmessung in ein Tagebuch übertragen wurden, da es zu Übertragungsfehlern kommen kann [72]. Analog zu den Vorschlägen der ADA Hypoglycemia Working Group [73] werden daher in den folgenden Abschnitten zu nicht schweren Hypoglykämien nur diejenigen Hypoglykämien berücksichtigt, bei denen eine Kombination aus Hypoglykämie-assoziierten Symptomen und einer bestätigenden Blutzuckermessung vorlag.

Bei der Definition schwerer Hypoglykämien ist das Kriterium „Fremdhilfe erforderlich“ als anamnestische Angabe allein ebenfalls für eine subjektive Einflussnahme anfällig, da hierunter z. B. auch die Gabe von Traubenzucker durch eine andere Person bei unspezifischer Symptomatik verstanden werden könnte. Diejenigen Hypoglykämien, die z. B. eine intravenöse Glukosegabe zur Folge haben, unterliegen hingegen sicherlich einer höheren Messsicherheit. Es fanden sich jedoch nur in einer Studie (3002) Angaben dazu. Weiterhin lässt die Definition für schwere Hypoglykämien, die gleichzeitig mindestens ein Kriterium für

schwerwiegende unerwünschte Ereignisse\* erfüllen, weniger Spielraum für eine subjektive Interpretation. In fast allen Studien fanden sich Angaben zu solchen Ereignissen. 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.

Trotz allem kann eine niedrige Anfälligkeit für subjektive Einflussnahme eines Endpunktes nicht per se vor einer systematischen Verzerrung des Behandlungseffektes schützen. Diese ist neben den üblichen Parametern der Studienqualität nur ein weiterer Faktor, der das Verzerrungspotenzial beeinflusst. Auf das Verzerrungspotenzial der Endpunkte wird in den jeweiligen Abschnitten eingegangen.

---

\* Allgemein gebräuchliche Definition [74]:

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.

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

Studie	Definition	Anfälligkeit für systematische Verzerrung
<b>Glargin vs. NPH-Insulin</b>		
3002	<p><u>symptomatisch</u>: Hypoglykämie-assoziierte Symptome und Blutzuckerselbstmessung &lt; 50 mg/dl<sup>a</sup></p> <p><u>asymptomatisch</u>: Blutzuckerselbstmessung &lt; 50 mg/dl ohne Hypoglykämie-assoziierte Symptome</p> <p><u>schwer<sup>b</sup></u>: Hypoglykämie-assoziierte Symptome und Fremdhilfe erforderlich und Blutzucker &lt; 50 mg/dl oder sofortige Erholung nach oraler Kohlenhydrataufnahme, Gabe von Glukose i.v. oder Glukagon</p> <p><u>schwerwiegend</u>: hypoglykämische Ereignisse, die gleichzeitig mindestens ein Kriterium für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse erfüllten</p> <p><u>nächtlich</u>: während des Schlafes, nach abendlicher Insulininjektion und vor dem Aufstehen, d.h. vor der morgendlichen Blutzuckermessung und vor der morgendlichen Insulininjektion<sup>c</sup>, ohne zwingende Bestätigung durch Blutzuckerselbstmessung</p>	möglich, da auf Patientenangaben beruhend; für schwerwiegende Hypoglykämien und Glukagon/i.v.-Glukose weniger wahrscheinlich
3006	<p><u>symptomatisch</u>: wie Studie 3002<sup>d</sup></p> <p><u>asymptomatisch</u>: wie Studie 3002</p> <p><u>schwer<sup>b</sup></u>: wie Studie 3002</p> <p><u>schwerwiegend</u>: wie Studie 3002</p> <p><u>nächtlich</u>: während des Schlafes, nach abendlicher Injektion und vor dem Aufstehen, d.h. vor der morgendlichen Blutzuckermessung und vor der morgendlichen Injektion<sup>c</sup></p>	möglich, da auf Patientenangaben beruhend; für schwerwiegende Hypoglykämien und Glukagon/i.v.-Glukose weniger wahrscheinlich
3102	<p><u>generell</u>: Hypoglykämie-assoziierte Symptome<sup>f</sup></p> <p><u>schwer<sup>b</sup></u>: Fremdhilfe erforderlich und Blutzuckermessung &lt; 50 mg/dl oder Erholung nach oraler Zuckerezufuhr, Gabe von Glukose oder Glukagon i.v.</p> <p><u>schwerwiegend</u>: wie Studie 3002</p> <p><u>nächtlich</u>: während des Schlafes nach abendlicher Injektion und vor dem Aufstehen am Morgen (18.00 – 9.00 Uhr)</p>	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	<p><u>generell</u>: symptomatische oder asymptomatische Hypoglykämie und Blutzuckerselbstmessung &lt; 75 mg/dl<sup>g, h</sup></p> <p><u>leicht</u>: Blutzuckerselbstmessung 50-75 mg/dl</p> <p><u>moderat</u>: Blutzuckerselbstmessung &lt; 50 mg/dl</p> <p><u>schwer<sup>b, i</sup></u>: wie Studie 3002</p> <p><u>schwerwiegend</u>: wie Studie 3002</p> <p><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></p> <p><i>nicht schwere Hypoglykämie: jede Hypoglykämie, die nicht die Kriterien der schweren Hypoglykämie erfüllt</i></p>	möglich, da auf Patientenangaben beruhend; für schwerwiegende Hypoglykämien und Glukagon/i.v.-Glukose weniger wahrscheinlich
4002	<p><u>generell</u>: Hypoglykämie-assoziierte Symptome sowohl mit als auch ohne <i>Plasmaglukose</i> &lt; 72 mg/dl</p> <p><u>schwer<sup>b</sup></u>: Hypoglykämie-assoziierte Symptome, Fremdhilfe erforderlich und <i>Plasmaglukose</i> &lt; 56 mg/dl oder sofortige Erholung nach oraler Kohlenhydratzufuhr, Gabe von Glukose i.v. oder Glukagon</p> <p><u>schwerwiegend</u>: wie Studie 3002</p> <p><u>nächtlich</u>: wie generell, nach der abendlichen Insulininjektion und vor dem Frühstück, <i>der morgendlichen Plasmaglukosemessung und der morgendlichen OAD-Einnahme</i></p>	möglich, da auf Patientenangaben beruhend; für schwerwiegende Hypoglykämien und Glukagon/i.v.-Glukose weniger wahrscheinlich
4012	<p><u>generell</u>: <i>symptomatische oder asymptomatische Hypoglykämien, beobachtet durch den Untersucher<sup>j</sup>, berichtet durch den Patienten oder bestätigt durch Blutzuckermessung</i></p> <p><u>leicht</u>: wie Studie 4001</p> <p><u>moderat</u>: wie Studie 4001</p> <p><u>schwer<sup>b</sup></u>: wie Studie 3002</p> <p><u>schwerwiegend</u>: wie Studie 3002</p> <p><u>nächtlich</u>: wie generell, zwischen Schlafengehen nach der Abendinjektion und Aufstehen am Morgen</p>	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
4013	<p><u>generell</u>: symptomatische<sup>k</sup> oder asymptomatische Hypoglykämie und Blutzuckerselbstmessung &lt; 75 mg/dl<sup>h,1</sup></p> <p><u>leicht</u>: wie Studie 4001</p> <p><u>moderat</u>: wie Studie 4001</p> <p><u>schwer<sup>b</sup></u>: wie Studie 3002</p> <p><u>schwerwiegend</u>: wie Studie 3002</p> <p><u>nächtlich</u>: wie Studie 4012</p>	möglich, da auf Patientenangaben beruhend; für schwerwiegende Hypoglykämien und Glukagon/i.v.-Glukose weniger wahrscheinlich
4016	<p><u>klinisch bedeutsam</u>: Hypoglykämie-assoziierte Symptome und Fremdhilfe erfordernd oder Plasmaglukose <math>\leq 36</math> mg/dl</p> <p><u>symptomatisch</u>: Hypoglykämie-assoziierte Symptome, die durch Plasmaglukosemessung &lt; 72 mg/dl bestätigt werden konnten</p> <p><u>schwer<sup>b</sup></u>: Hypoglykämie-assoziierte Symptome und Fremdhilfe erfordernd und Plasmaglukose &lt; 56 mg/dl oder sofortige Erholung nach oraler Kohlenhydrataufnahme, Gabe von Glukose i.v. oder Glukagon</p> <p><u>schwerwiegend</u>: wie Studie 3002<sup>m</sup></p> <p><u>nächtlich</u>: jede Hypoglykämie, die während des Schlafes auftrat (zwischen Abendinjektion und vor dem Aufstehen am Morgen)</p>	möglich, da auf Patientenangaben beruhend; für schwerwiegende Hypoglykämien und Glukagon/i.v.-Glukose weniger wahrscheinlich
6001	<p><u>generell</u>: Hypoglykämie-assoziierte Symptome, die durch Blutzuckerselbstmessung <math>\leq 50</math> mg/dl bestätigt werden konnten</p> <p><u>schwer<sup>b</sup></u>: wie Studie 3002</p> <p><u>nächtlich</u>: 1. Plasmaglukose &lt; 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)</p>	möglich, auch für schwere Hypoglykämien, da auf Patientenangaben beruhend; für 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

- 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.
- m: Laut Studienbericht wurde jede schwere symptomatische Hypoglykämie als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis gewertet. Laut der Ergebnisse zu schweren und schwerwiegenden Hypoglykämien ist dies jedoch nicht möglich (siehe Tabelle 37).
- k.A.: keine Angaben. i.m.: intramuskulär. i.v.: intravenös. s.c.: subkutan. ZNS: zentrales Nervensystem.
- kursiv*: 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
<b>Detemir vs. NPH-Insulin</b>		
1336	<p><u>symptomatisch</u>: Hypoglykämie-assoziierte Symptome <i>ohne</i> Blutzuckerbestätigung oder Blutzuckerselbstmessung <math>\leq 50 \text{ mg/dl}^a</math></p> <p><u>leicht</u>: Hypoglykämie-assoziierte Symptome, keine Fremdhilfe erforderlich und Blutzuckerselbstmessung <math>&lt; 50 \text{ mg/dl}</math> oder jede asymptomatische Blutzuckerselbstmessung <math>&lt; 50 \text{ mg/dl}^a</math></p> <p><u>schwer<sup>b</sup></u>: schwere ZNS-Symptome im Zusammenhang mit einem hypoglykämischen Ereignis, Fremdhilfe erforderlich und Blutzuckerselbstmessung <math>&lt; 50 \text{ mg/dl}</math> oder sofortige Erholung nach oraler Kohlenhydratzufuhr, Gabe von Glukose i.v. oder Glukagon<sup>a</sup></p> <p><u>schwerwiegend</u>: hypoglykämische Ereignisse, die gleichzeitig mindestens einem Kriterium für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse entsprechen</p> <p><u>nächtlich</u>: jedes hypoglykämische Ereignis zwischen 23.00 und 6.00 Uhr auftretend</p>	möglich, da auf Patientenangaben beruhend; für schwerwiegende Hypoglykämien und Glukagon/i.v.-Glukose weniger wahrscheinlich
1337	<p><u>symptomatisch</u>: Hypoglykämie-assoziierte Symptome <i>ohne</i> Blutzuckerbestätigung</p> <p><u>leicht</u>: wie Studie 1336</p> <p><u>schwer<sup>b</sup></u>: wie Studie 1336</p> <p><u>schwerwiegend</u>: wie Studie 1336</p> <p><u>nächtlich</u>: wie Studie 1336</p>	möglich, da auf Patientenangaben beruhend; für schwerwiegende Hypoglykämien und Glukagon/i.v.-Glukose weniger wahrscheinlich
1530	<p><u>symptomatisch</u>: Hypoglykämie-assoziierte Symptome mit oder ohne Plasmaglukoseselbstmessung <math>\geq 56 \text{ mg/dl}^c</math></p> <p><u>leicht</u>: keine Fremdhilfe erforderlich und Plasmaglukoseselbstmessung <math>&lt; 56 \text{ mg/dl}^{c,d}</math></p> <p><u>schwer<sup>b</sup></u>: schwere ZNS-Symptome im Zusammenhang mit einem hypoglykämischen Ereignis, Fremdhilfe bei Nahrungsaufnahme, Gabe von Glukose i.v. oder Glukagon erforderlich</p> <p><u>schwerwiegend</u>: wie Studie 1336</p> <p><u>nächtlich</u>: wie Studie 1336</p>	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	<p><u>symptomatisch</u>: <i>Selbsthilfe möglich und Plasmaglukosesebstmessung &gt; 56 mg/dl oder nicht verfügbar</i></p> <p><u>leicht</u>: <i>Selbsthilfe möglich und Plasmaglukosesebstmessung &lt; 56 mg/dl</i></p> <p><u>schwer</u><sup>b</sup>: <i>Fremdhilfe bei Nahrungsaufnahme, Gabe von Glukose i.v. oder Glukagon wegen schwerer ZNS-Symptome im Zusammenhang mit Hypoglykämie-assoziierten Symptomen</i></p> <p><u>schwerwiegend</u>: wie Studie 1336</p> <p><u>nächtlich</u>: wie Studie 1336</p>	möglich, da auf Patientenangaben beruhend; für schwerwiegende Hypoglykämien und Glukagon/i.v.-Glukose weniger wahrscheinlich
<p>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.</p> <p>i.v.: intravenös. ZNS: zentrales Nervensystem.  <i>kursiv</i>: Angaben laut jeweiligem Studienbericht; in öffentlich zugänglichen Publikationen keine oder unzureichende Angaben.</p>		

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

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

### 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 das 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 die 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 sie, 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.

#### **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 Studien 3002 und 4016 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 der 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 <sup>a</sup>			Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden hypoglykämischen Ereignis <sup>b</sup>
	Patienten mit mindestens einem Ereignis	Ereignisse / Patientenjahr	Ereignisse absolut	
<b>Glargin vs. NPH-Insulin</b>				
3002	5 (1,7%) [G] vs. 3 (1,1%) [NPH]; <i>p</i> = 0,5010 Glukose i.v.: 1 (0,2%) [G] vs. 2 (0,4%) [NPH]; <i>p</i> : k.A.	k.A.	5 [G] vs. 3 [NPH]; <i>p</i> : k.A.	2 (0,9%) [G] vs. 2 (1,0%) [NPH] <sup>c</sup> ; <i>p</i> = 0,9775 <sup>d</sup>
3006	1 (0,4%) [G] vs. 6 (2,3%) [NPH]; <i>p</i> = 0,0581	k.A.	3 [G] vs. 6 [NPH]; <i>p</i> : k.A.	2 (0,8%) [G] vs. 6 (2,3%) [NPH]; <i>p</i> = 0,1681
3102	2 (1,4%) [G] vs. 0 (0%) [NPH] <sup>e</sup> ; <i>p</i> = 0,1547 <sup>d</sup>	k.A.	2 [G] vs. 0 [NPH] <sup>e</sup> ; <i>p</i> : k.A.	0 (0,0%) [G] vs. 0 (0,0%) [NPH]
4001 <sup>f</sup>	5 (2,1%) [G] morgens vs. 4 (1,8%) [G] abends vs. 6 (2,6%) [NPH] <sup>g</sup> ; G morgens vs. NPH: <i>p</i> = 0,7386 <sup>d</sup> G abends vs. NPH: <i>p</i> = 0,5500 <sup>d</sup>	5,5 [G] morgens vs. 3,8 [G] abends vs. 12,2 [NPH] <sup>h</sup> ; <i>p</i> : k.A.	6 [G] morgens vs. 5 [G] abends vs. 13 [NPH] <sup>i</sup> ; <i>p</i> = 0,512	3 (1,3%) [G] morgens vs. 1 (0,4%) [G] abends vs. 0 (0,0%) [NPH]; G morgens vs. NPH: <i>p</i> = 0,0849 <sup>d</sup> G abends vs. NPH: <i>p</i> = 0,3105 <sup>d</sup>

(Fortsetzung)

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

Studie	Schwere Hypoglykämien <sup>a</sup>			Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden hypoglykämischen Ereignis <sup>b</sup>
	Patienten mit mindestens einem Ereignis	Ereignisse / Patientenjahr	Ereignisse absolut	
4002	9 (2,5%) [G] vs. 7 (1,8%) [NPH]; <i>p</i> = 0,5563	k.A.	14 [G] vs. 9 [NPH]; <i>p</i> : k.A.	9 (2,5%) [G] vs. 7 (1,8%) [NPH]; <i>p</i> = 0,5563
4012	5 (2,3%) [G] vs. 16 (7,2%) [NPH]; <i>p</i> = 0,0155	k.A.	5 [G] vs. 28 [NPH]; <i>p</i> = 0,0257	0 (0,0%) [G] vs. 2 (0,9%) [NPH]; <i>p</i> = 0,1582 <sup>d</sup>
4013	6 (2,6%) [G] vs. 11 (4,4%) [NPH]; <i>p</i> = 0,303	0,1 [G] vs. 0,2 [NPH]; <i>p</i> = 0,369	7 [G] vs. 18 [NPH]; <i>p</i> = 0,291	0 (0,0%) [G] vs. 0 (0,0%) [NPH] <sup>i</sup>
4016	40 (7,8%) [G] vs. 60 (11,9%) [NPH]; <i>p</i> = 0,0208	k.A.	88 [G] vs. 120 [NPH]; <i>p</i> : k.A.	33 (6,4%) [G] vs. 46 (9,1%) [NPH]; <i>p</i> = 0,1046 <sup>d</sup>
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] <sup>i</sup>

(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  $\chi^2$ -Test.
- e: 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.
- f: 2 Definitionen für schwere Hypoglykämien.
- g: 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:  $p = 0,013$ .
- h: Angaben beziehen sich auf Ereignisse pro 100 Patientenjahren.
- i: Laut der anderen Definition für schwere Hypoglykämien kam es zu folgender Anzahl an Ereignissen: 14 [G] morgens vs. 5 [G] abends vs. 23 [NPH];  $p = 0,118$ .
- j: 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“*

Für die Patienten mit mindestens einem schweren hypoglykämischen Ereignis zeigte sich, bezogen auf die Einzelstudien, in Studie 4012 ein statistisch signifikanter Unterschied, und zwar zugunsten 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 zugunsten der Behandlung mit Insulin Glargin. Zwischen den Studien zeigte sich eine moderate Heterogenität ( $I^2 = 30,5\%$ ; Abbildung 11). Daraufhin wurden verschiedene mögliche Einflüsse auf die Heterogenität der Meta-Analyse untersucht. Um den Einfluss der Studiendauer abzuschätzen, wurde eine weitere Meta-Analyse der 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 12). 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.

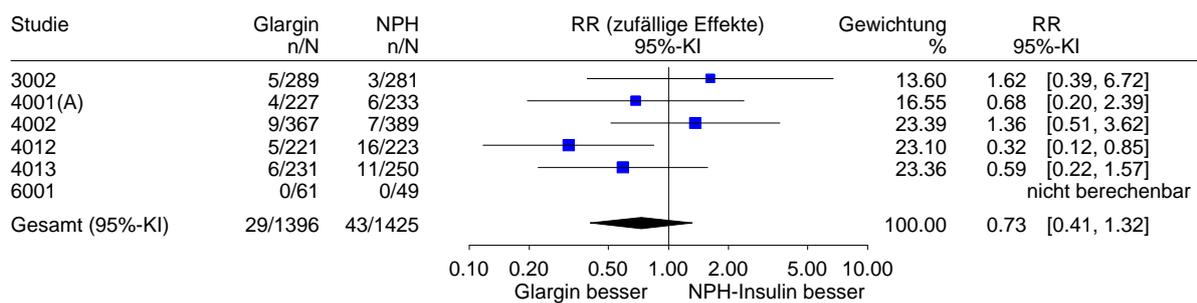
Die Ergebnisse der Ereignisraten pro Patientenjahr zeigten in der Studie 4001 eine numerische Auffälligkeit zugunsten der beiden Behandlungsgruppen unter Insulin Glargin. Angaben zur Signifikanz fanden sich nicht. In den anderen Studien fanden sich entweder keine Angaben zu diesem Parameter (Studie 3002, 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 zuungunsten von Insulin Glargin fand, zeigten die übrigen Studien numerisch auffällige Unterschiede zugunsten von Insulin Glargin. Ein statistisch signifikanter Unterschied wurde bezüglich der Gesamtzahl der schweren Hypoglykämien zugunsten von Insulin Glargin für die Studie 4012 berichtet. Dies bestätigt das Ergebnis dieser Studie zum Endpunkt „Patienten mit mindestens einem schweren hypoglykämischen Ereignis“. Zur 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 13).

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.

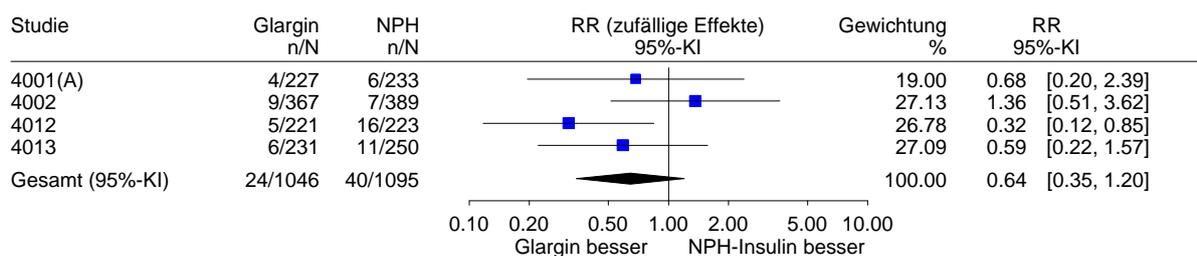
Glargin vs. NPH-Insulin  
Anteil Patienten mit schweren Hypoglykämien  
Distanzmaß: Relatives Risiko



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

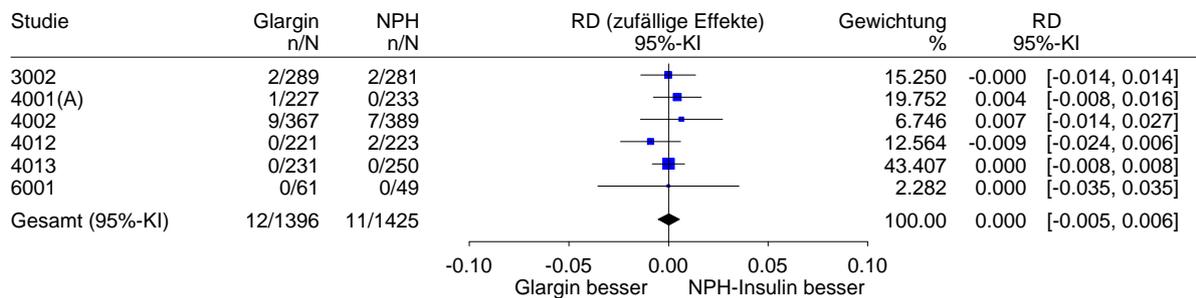
Glargin vs. NPH-Insulin  
Anteil Patienten mit schweren Hypoglykämien  
Distanzmaß: Relatives Risiko



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 12: 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 13: 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 der 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 „Intensivierte Insulintherapie“*

In der 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.

#### *Ergebnisse der Studie 4016*

In der Studie 4016 zeigte sich bez. des Anteils der Patienten mit mindestens einer schweren Hypoglykämie ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Insulin Glargin. Beim

Anteil der Patienten mit mindestens einer schwerwiegenden Hypoglykämie zeigte sich ebenfalls ein numerisch auffälliger Unterschied zugunsten von Insulin Glargin, der aber statistisch nicht signifikant war.

### **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 CSZ-Test zeigte bez. schwerer Hypoglykämien einen Wert von  $p = 0,069$ , bez. schwerwiegender Hypoglykämien von  $p = 0,025$ .

#### *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, allerdings bei insgesamt 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 der schweren / schwerwiegenden Hypoglykämien.

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

Studie	Schwere Hypoglykämien <sup>a</sup>			Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden hypoglykämischen Ereignis <sup>b</sup>
	Patienten mit mindestens einem Ereignis	Ereignisse / Patientenjahr	Ereignisse absolut	
<b>Detemir vs. NPH-Insulin</b>				
1336 <sup>c</sup>	6 (1,8%) [D] vs. 3 (1,9%) [NPH]; p = 0,9558 <sup>d</sup>	k.A.	7 [D] vs. 8 [NPH]; p: k.A.	0 (0,0%) [D] vs. 2 (1,2%) [NPH]; p = 0,041 <sup>e</sup>
1337 <sup>c</sup>	0 (0%) [D] vs. 1 (0,6%) [NPH]; p = 0,1615 <sup>d</sup>	k.A.	0 [D] vs. 2 [NPH]; p: k.A.	0 (0,0%) [D] vs. 1 (0,6%) [NPH]; p = 0,1615 <sup>d</sup>
1530	1 (0,4%) [D] vs. 6 (2,5%) [NPH]; p = 0,069 <sup>d</sup>	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 = 0,025 <sup>d</sup>
1659	0 (0%) [D] vs. 2 (1,4%) [NPH]; p = 0,1890 <sup>d</sup>	k.A.	0 [D] vs. 3 [NPH]; p: k.A.	0 (0%) [D] vs. 0 (0%) [NPH]
<p>a: „Schwer“: wie in der Studie definiert.  b: „Schwerwiegend“: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis im Rahmen der Sicherheitsevaluation.  c: 2:1-Randomisierung.  d: Eigene Berechnung mittels <math>\chi^2</math>-Test.  e: Eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [23]).  [D]: Detemir. [NPH]: Neutrales Protamin Hagedorn Insulin.  <i>kursiv</i>: Angaben laut jeweiligem Studienbericht; in öffentlich zugänglichen Publikationen keine oder unzureichende Angaben.</p>				

## **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 und zur Gesamtzahl der schweren hypoglykämischen Ereignisse sowie für die Studie 2175 die Rate der hypoglykämischen Ereignisse pro Patientenjahr.

Tabelle 39 zeigt die Ergebnisse in der Übersicht.

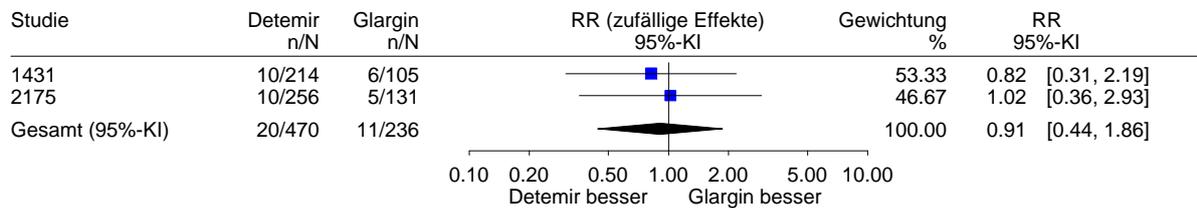
### *Therapieschema „Orale Antidiabetika in Kombination mit Basalinsulin“*

In der 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 war. Für den Anteil der Patienten mit mindestens einer schweren Hypoglykämie zeigte diese ebenfalls keinen statistisch signifikanten oder numerisch auffälligen Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (Abbildung 14). 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 zuungunsten von Insulin Detemir (Abbildung 15).

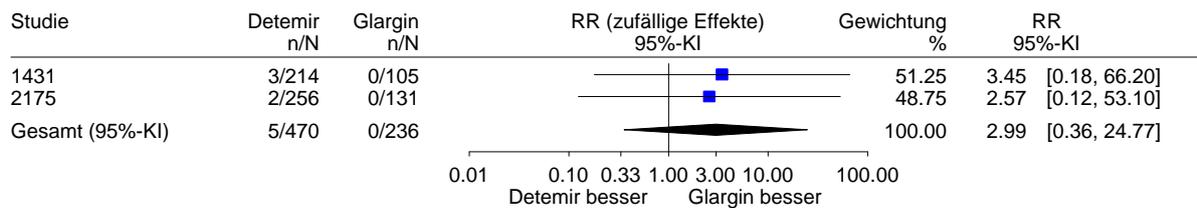
Detemir vs. Glargin  
Anteil Patienten mit schweren Hypoglykämien  
Distanzmaß: Relatives Risiko



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 14: 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 15: 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 <sup>a</sup>			Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden hypoglykämischen Ereignis <sup>b</sup>
	Patienten mit mindestens einem Ereignis	Ereignisse / Patientenjahr	Ereignisse absolut	
<b>Detemir vs. Glargin</b>				
1373	5 (1,7%) [D] vs. 8 (2,7%) [G]; p = 0,4001 <sup>c</sup>	0,0 [D] vs. 0,0 [G]; p: k.A.	9 [D] vs. 8 [G]; p: k.A.	2 (0,7%) [D] vs. 3 (1,0%) [G]; p = 0,6533 <sup>c</sup>
1431 <sup>d</sup>	10 (4,7%) [D] vs. 6 (5,7%) [G]; p = 0,6888 <sup>c</sup>	k.A.	17 [D] vs. 6 [G]; RR: 1,40; 95%-KI: [0,41; 4,76]; p=0,588 <sup>e</sup>	3 (1,4%) [D] vs. 1 (1,0%) [G]; p = 0,7346 <sup>c</sup>
2175 <sup>d</sup>	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 <sup>f</sup>	11 [D] vs. 7 [G]; p: k.A.	2 (0,8%) [D] vs. 0 (0,0%) [G]; p = 0,3105 <sup>c</sup>

(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  $\chi^2$ -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 für alle Studien bis auf die Studie 4001 Angaben zum Anteil der Patienten mit mindestens einem Ereignis. Diese stammten zumeist aus den Studienberichten, zum Teil auch aus Informationen aus der Anhörung oder aus spezifischen Anfragen. Darüber hinaus fanden sich für die meisten Studien auch Angaben zur Gesamtzahl der schweren nächtlichen Hypoglykämien. Die Definitionen für nächtliche Hypoglykämien waren in den Studien zum Teil 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 den Studien 4012, 4013, 4016 und 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.

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
<b>Glargin vs. NPH-Insulin</b>				
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.
3102	zwischen 18.00 und 9.00 Uhr auftretend	2 (1,4%) [G] vs. 0 (0%) [NPH]; $p = 0,4985$	k.A.	2 <sup>a</sup> [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.
4012	zwischen Schlafengehen abends und Aufstehen am Morgen auftretend	0 (0%) [G] vs. 0 (0%) [NPH]	k.A.	k.A.
4013	zwischen Schlafengehen abends und Aufstehen am Morgen auftretend	4 (1,7%) [G] vs. 6 (2,4%) [NPH]; $p = 0,5297^b$	k.A.	5 [G] vs. 11 [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
4016	<i>zwischen Schlafengehen abends und Aufstehen am Morgen auftretend</i>	27 (5,3%) [G] vs. 32 (6,3%) [NPH]; p = 0,4588 <sup>c</sup>	0,023 [G] vs. 0,029 [NPH]; p: k.A.	49 [G] vs. 61 [NPH]; p: k.A.
6001	zwischen Schlafengehen abends und Aufstehen am Morgen auftretend	0 (0%) [G] vs. 0 (0%) [NPH]	k.A.	k.A.
<p>a: Ein Ereignis fand zwischen 18.00 und 19.00 Uhr und eines zwischen 07.00 und 08.00 Uhr statt.  b: Eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [23]).  c: Eigene Berechnung mittels <math>\chi^2</math>-Test.</p> <p>[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.</p>				

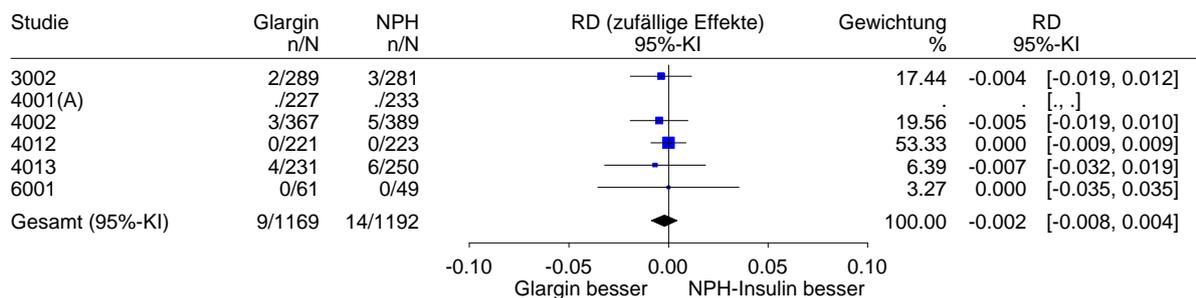
### Therapieschema „Orale Antidiabetika in Kombination mit einer einmal täglichen Basalinsulingabe“

In keiner der Einzelstudien zeigte sich ein auffälliger Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Die Ergebnisse beruhen jedoch jeweils auf wenigen Ereignissen. Eine Meta-Analyse dieser Studien zeigte ebenfalls keinen statistisch signifikanten oder numerisch auffälligen Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (Abbildung 16).

Glargin vs. NPH-Insulin

Anteil Patienten mit schweren nächtlichen Hypoglykämien

Distanzmaß: Relatives Risiko



Heterogenität:  $Q=0.82$ ,  $df=5$  ( $p=0.976$ ),  $I^2=0\%$

Gesamteffekt: Z Score=-0.63 ( $p=0.531$ ),  $\tau^2=0.000$

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 lagen für 19,5 % der Patienten keine Informationen vor.

Abbildung 16: 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 „Intensivierte Insulintherapie“

In der 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.

#### *Ergebnisse der Studie 4016*

In der 5-Jahres-Studie 4016 wurde Insulin Glargin einmal täglich abends mit NPH-Insulin im Rahmen einer basalunterstützten oralen Therapie oder einer intensivierten Insulintherapie verglichen. Hier traten aufgrund der im Vergleich zu den übrigen Studien längeren Behandlungsdauer insgesamt höhere Ereignisraten auf. Es zeigten sich für keinen der Parameter numerisch auffällige oder statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

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

Für alle 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
<b>Detemir vs. NPH-Insulin</b>				
1336 <sup>a</sup>	zwischen 23.00 und 06.00 Uhr auftretend	2 (0,6%) [D] vs. 1 (0,6%) [NPH]; p = 0,9746 <sup>b</sup>	k.A.	2 [D] vs. 3 [NPH]; p: k.A.
1337 <sup>a</sup>	zwischen 23.00 und 06.00 Uhr auftretend	0 (0,0%) [D] vs. 1 (0,6%) [NPH]; p = 0,1615 <sup>b</sup>	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 <sup>b</sup>	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 <sup>b</sup>	k.A.	0 [D] vs. 1 [NPH]; p: k.A.
<p>a: 2:1-Randomisierung. b: Eigene Berechnung mittels <math>\chi^2</math>-Test.</p> <p>[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.</p>				

## 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 zu den „Ereignissen insgesamt“. Zusätzlich dazu fanden sich für die 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.

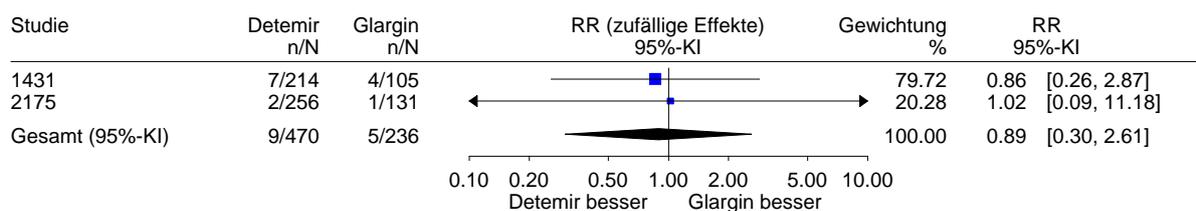
Tabelle 41 zeigt die Ergebnisse in der Übersicht.

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 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 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
<b>Detemir vs. Glargin</b>				
1373	<i>zwischen 23.00 und 06.00 Uhr auftretend</i>	3 (1,0%) [D] vs. 4 (1,4%) [G]; $p = 0,7038^a$	0,0 [D] vs. 0,0 [G]; $p$ : k.A.	5 [D] vs. 4 [G]; $p$ : k.A.
1431 <sup>b</sup>	<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.
<p>a: Eigene Berechnung mittels <math>\chi^2</math>-Test.  b: 2:1-Randomisierung.  c: Cox-Regression für wiederkehrende Ereignisse mit Gamma-Frailty-Modell.  d: Poisson-Regression.</p> <p>[D]: Detemir. [G]: Glargin. k.A.: keine Angaben.  <i>kursiv</i>: Angaben laut Studienbericht.</p>				

#### **5.3.4.5 Gemeinsame Betrachtung von schweren / schwerwiegenden Hypoglykämien und der langfristigen Blutzuckersenkung**

Wie bereits zu Beginn des Abschnitts 5.3.4 erwähnt, lässt sich das Auftreten von Hypoglykämien nur unter Berücksichtigung der langfristigen Blutzuckersenkung sinnvoll beurteilen. Daher wurde innerhalb der jeweiligen Behandlungsschemata eine gemeinsame Bewertung bezüglich der Blutzuckersenkung und des Auftretens von schweren / schwerwiegenden Hypoglykämien bzw. schweren nächtlichen Hypoglykämien vorgenommen.

Zunächst erfolgte die gemeinsame Betrachtung auf Basis der in den vorhergehenden Abschnitten dargestellten Ergebnisse zum HbA1c-Wert (Abschnitt 5.3.4.1) und zu den schweren / schwerwiegenden bzw. schweren nächtlichen Hypoglykämien (Abschnitte 5.3.4.3 und 5.3.4.4), also auf Basis aggregierter Daten. Die Beurteilung der Ergebnisse wurde dabei aus Sicht des Auftretens von Hypoglykämien durchgeführt, da dies die patientenrelevante Komponente der Zielgröße darstellt. Ein auffälliger Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen beim Auftreten von Hypoglykämien bei vergleichbarer langfristiger Blutzuckersenkung wurde als gewichtiger angesehen als ein Unterschied in Bezug auf die langfristige Blutzuckersenkung bei vergleichbarem Auftreten von Hypoglykämien. Letzteres hingegen konnte allenfalls zu einem Hinweis auf eine Über- oder Unterlegenheit einer Therapieoption führen, da sich aus diesem Ergebnis nicht zwangsläufig folgern ließ, dass es bei gleicher langfristiger Blutzuckersenkung (z. B. durch eine höhere Insulintagesdosis) zu einem vermehrten Auftreten von Hypoglykämien kommen würde.

Im Rahmen des Anhörungsverfahrens zum Vorbericht erklärten sich die Herstellerfirmen bereit, für die vorliegende Nutzenbewertung Datenauswertungen auf Basis individueller Patientendaten (IPD) zur gemeinsamen Betrachtung von Hypoglykämien und der langfristigen Blutzuckersenkung, gemessen am HbA1c-Wert, anzufertigen und dem IQWiG zur Verfügung zu stellen. Eine entsprechende Anfrage zu den Auswertungen erfolgte im Anschluss an die wissenschaftliche Erörterung vom 17.06.2008. Eine Übermittlung von Ergebnissen innerhalb der gesetzten Frist erfolgte jedoch nur von der Firma Novo Nordisk. Die angefragten Daten waren vollständig. Die Anfragen umfassten Auswertungen der Hypoglykämieraten mittels multipler logistischer Regression, jeweils adjustiert für die Änderung des HbA1c-Wertes von Studienbeginn bis -ende oder den HbA1c-Wert zu Studienende. Diese Ergebnisse flossen als die aggregierten Daten ergänzende Information in die Nutzenbewertung ein.

Die Ergebnisse zu den von der Firma Sanofi-Aventis und der Firma Novo Nordisk zur Verfügung gestellten IPD-Analysen finden sich in tabellarischer Form in Anhang F.

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

Die Bewertungen der gemeinsamen Betrachtung erfolgten für den Vergleich Insulin Glargin vs. NPH-Insulin an dieser Stelle nur anhand aggregierter Daten, da die Firma Sanofi-Aventis die angefragten Auswertungen auf Basis von individuellen Patientendaten (IPD) erst nach der internen Finalisierung der Ergebnistabellen zur Verfügung gestellt hatte. Der Einfluss dieser Analysen auf das Fazit der vorliegenden Nutzenbewertung wird deshalb gesondert in Abschnitt 5.5.1 dargestellt.

An dieser Stelle erfolgt zunächst eine Gegenüberstellung der Ergebnisse der langfristigen Blutzuckersenkung, gemessen am HbA1c, und jeweils der Ergebnisse zu schweren / schwerwiegenden Hypoglykämien und zu schweren nächtlichen Hypoglykämien, wobei jeweils eine zusammenfassende Bewertung im Sinne einer gemeinsamen Betrachtung vorgenommen wird.

Zur besseren Übersicht sind die in den Abschnitten 5.3.4.1, 5.3.4.3 und 5.3.4.4 einzeln besprochenen Komponenten der Zielgröße und die oben beschriebene vorgenommene gemeinsame Betrachtung in Tabelle 43 schematisch dargestellt.

Tabelle 43: Schematische Darstellung der gemeinsamen Betrachtung von schweren / schwerwiegenden Hypoglykämien und der langfristigen Blutzuckersenkung anhand aggregierter Daten (AD) für den Vergleich Insulin Glargin vs. NPH-Insulin nach Therapieschema

Therapieschema	Studien	Langfristige Blutzuckersenkung (HbA1c)	Schwere / schwerwiegende Hypoglykämien		Schwere Hypoglykämien tagsüber		Schwere nächtliche Hypoglykämien	
			Hypoglykämien	Gemeinsame Betrachtung	Hypoglykämien	Gemeinsame Betrachtung	Hypoglykämien	Gemeinsame Betrachtung
[G] 1x abends vs. [NPH] 1x abends; + OAD	3002, 4001(A), 4002, 4012, 4013, 6001	G = NPH	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	[[G+]]	-	-	k.A.	?
[G] 1x abends vs. [NPH] 2x; + Normalinsulin	3006	G = NPH	(G > NPH)	(↔)	-	-	(G ~ NPH)	(↔)

(Fortsetzung)

Tabelle 43 (Fortsetzung): Schematische Darstellung der gemeinsamen Betrachtung von schweren / schwerwiegenden Hypoglykämien und der langfristigen Blutzuckersenkung anhand aggregierter Daten (AD) für den Vergleich Insulin Glargin vs. NPH-Insulin nach Therapieschema

Therapieschema	Studien	Langfristige Blutzuckersenkung (HbA1c)	Schwere / schwerwiegende Hypoglykämien		Schwere Hypoglykämien tagsüber		Schwere nächtliche Hypoglykämien	
			Hypoglykämien	Gemeinsame Betrachtung	Hypoglykämien	Gemeinsame Betrachtung	Hypoglykämien	Gemeinsame Betrachtung
[G] 1x abends vs. [NPH] 2x; + OAD und/oder + Normalinsulin	4016	G = NPH	G > NPH	[G+]	-	-	G ~ NPH	↔
<p>Zeichenerklärung: 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 &gt; NPH bzw. G &lt; NPH: statistisch signifikanter Unterschied zugunsten bzw. zuungunsten von Insulin Glargin. (G &gt; NPH): numerisch auffälliger, aber statistisch nicht signifikanter Unterschied zugunsten 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. [G+]: Hinweis auf einen Vorteil von Insulin Glargin.</p> <p>G: Insulin Glargin. NPH: NPH-Insulin. OAD: Orale Antidiabetika. 1x: einmal täglich. 2x: zweimal täglich. k.A.: keine Angaben.</p>								

*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 zeigte sich ebenfalls ein ähnliches Bild. Für dieses Behandlungsschema ergibt sich somit zusammenfassend 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 damit 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. Zu schweren nächtlichen Hypoglykämien fanden sich keine Angaben in den vorhandenen Unterlagen, weshalb keine gemeinsame Betrachtung möglich war.

*Therapieschema „Intensivierte Insulintherapie“*

Für den Vergleich Insulin Glargin einmal täglich abends vs. NPH-Insulin zweimal täglich abends, jeweils in möglicher Kombination mit Normalinsulin, zeigten sich bei vergleichbarer langfristiger Blutzuckersenkung keine auffälligen Unterschiede bez. schwerer und schwerwiegender Hypoglykämien sowie schwerer nächtlicher Hypoglykämien bei insgesamt geringer Ereignisrate. Somit ergab sich für diese Zielgröße kein Hinweis auf einen Vorteil einer der Therapieoptionen für dieses Therapieschema.

*Ergebnisse der Studie 4016*

Für den Vergleich von Insulin Glargin einmal täglich abends vs. NPH-Insulin zweimal täglich, jeweils im Rahmen einer basalunterstützten Therapie mit OAD oder einer intensivierten Insulintherapie, zeigte sich eine vergleichbare langfristige Blutzuckersenkung

über den Studienverlauf. Demgegenüber standen zum einen statistisch signifikant weniger schwere Hypoglykämien unter Insulin Glargin. Zum anderen fanden sich bei den schweren nächtlichen Hypoglykämien keine auffälligen Unterschiede. Insgesamt ergab sich daraus in der Gesamtbeurteilung ein Hinweis auf einen Vorteil von Insulin Glargin.

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

Die gemeinsame Betrachtung erfolgte für den Vergleich Insulin Detemir vs. NPH-Insulin auf Basis zweier verschiedener Herangehensweisen. Zum einen wurden aggregierte Daten zu schweren / schwerwiegenden bzw. schweren nächtlichen Hypoglykämien und zur langfristigen Blutzuckersenkung, gemessen am HbA1c-Wert herangezogen. Zum anderen wurden die von der Firma Novo Nordisk auf Basis von IPD erstellten Analysen berücksichtigt. Diese umfassten unter anderem Auswertungen zu schweren Hypoglykämien gesamt, zu schweren Hypoglykämien tagsüber und schweren nächtlichen Hypoglykämien, mittels multipler logistischer Regression, adjustiert für die Änderung des HbA1c-Wertes von Studienbeginn bis -ende bzw. den HbA1c-Wert zu Studienende. Die Daten wurden jeweils separat für die verschiedenen Therapieschemata ausgewertet. Diese Auswertungen stellten bereits eine gemeinsame Betrachtung dar und wurden den Ergebnissen auf Basis aggregierter Daten gegenübergestellt. Anhand dieser Gegenüberstellungen wurde dann eine Gesamtbewertung auf Basis aggregierter und individueller Patientendaten vorgenommen.

In Tabelle 44 sind zunächst die Ergebnisse zu den schweren / schwerwiegenden Hypoglykämien und dem HbA1c-Wert sowie die Bewertung der gemeinsamen Betrachtung auf Basis aggregierter Daten schematisch dargestellt. In Tabelle 45 werden diese den Analysen auf Basis von IPD gegenübergestellt und eine Gesamtbeurteilung wird abgegeben.

Die Ergebnisse zu den von der Firma Novo Nordisk zur Verfügung gestellten IPD-Analysen finden sich in tabellarischer Form in Anhang F. Die im Text angegebenen Odds Ratios und 95 %-Konfidenzintervalle beziehen sich jeweils auf die logistischen Regressionsmodelle, bei denen für die HbA1c-Änderung im Studienverlauf adjustiert wurde. Die Ergebnisse, adjustiert für den HbA1c-Wert zu Studienende, unterschieden sich jeweils qualitativ nicht.

Tabelle 44: Schematische Darstellung der gemeinsamen Betrachtung von schweren / schwerwiegenden Hypoglykämien und der langfristigen Blutzuckersenkung anhand aggregierter Daten (AD) für den Vergleich Insulin Detemir vs. NPH-Insulin nach Therapieschema

Therapieschema	Studien	Langfristige Blutzuckersenkung (HbA1c)	Schwere / schwerwiegende Hypoglykämien		Schwere Hypoglykämien tagsüber		Schwere nächtliche Hypoglykämien	
			Hypoglykämien	Gemeinsame Betrachtung	Hypoglykämien	Gemeinsame Betrachtung	Hypoglykämien	Gemeinsame Betrachtung
[D] 1x a vs. [NPH] 1x a; + OAD	1337	D < NPH	(D ~ NPH)	[[D-]]	-	-	(D ~ NPH)	[[D-]]
[D] 2x vs. [NPH] 2x; + OAD	1530	D = NPH	D > NPH	[D+]	-	-	(D ~ NPH)	(↔)
[D] 1x o. 2x vs. [NPH] 1x o. 2x; + Aspart	1336	D = NPH	?	?	-	-	(D ~ NPH)	(↔)
[D] 1x a vs. [NPH] 1x a; + Aspart	1659	D = NPH	(D ~ NPH)	(↔)	-	-	(D ~ NPH)	(↔)
Zeichenerklärung siehe Tabelle 46.								

Tabelle 45: Schematische Darstellung der Gegenüberstellung der gemeinsamen Betrachtung von schweren / schwerwiegenden Hypoglykämien und der langfristigen Blutzuckersenkung anhand aggregierter Daten (AD) und IPD, inklusiv einer Gesamtbeurteilung für den Vergleich Insulin Detemir vs. NPH-Insulin nach Therapieschema

Therapieschema	Studien	Schwere / schwerwiegende Hypoglykämien			Schwere Hypoglykämien tagsüber			Schwere nächtliche Hypoglykämien		
		AD	IPD	Gesamt	AD	IPD	Gesamt	AD	IPD	Gesamt
[D] 1x a vs. [NPH] 1x a; + OAD	1337	[[D-]]	(↔)	(↔)	-	(↔)	(↔)	[[D-]]	(↔)	(↔)
[D] 2x vs. [NPH] 2x; + OAD	1530	[D+]	(↔)	±	-	(↔)	(↔)	(↔)	(↔)	(↔)
[D] 1x o. 2x vs. [NPH] 1x o. 2x; + Aspart	1336	?	(↔)	(↔)	-	(↔)	(↔)	(↔)	(↔)	(↔)
[D] 1x a vs. [NPH] 1x a; + Aspart	1659	(↔)	(↔)	(↔)	-	(↔)	(↔)	(↔)	(↔)	(↔)
Zeichenerklärung siehe Tabelle 46.										

Tabelle 46: Zeichenerklärungen zu Tabelle 44 und Tabelle 45

D = NPH	statistisch nicht signifikanter und / oder klinisch irrelevanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen bez. der langfristigen Blutzuckersenkung.
D ~ 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	statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Insulin Detemir.
[[D-]]	eingeschränkter Hinweis auf einen Nachteil von Insulin Detemir.
[D+]	Hinweis auf einen Vorteil von Insulin Detemir.
?	Ergebnisse sind unklar aufgrund unzureichender Datenlage.
±	Ergebnisse unklar aufgrund heterogener oder nicht robuster Ergebnisse.
(↔)	Kein Hinweis auf eine Über- oder Unterlegenheit einer der beiden Behandlungsoptionen auf der Grundlage einer sehr unpräzisen Schätzung.

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

In der Studie 1337, in der Insulin 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 ergab in der gemeinsamen Betrachtung allein auf Basis der aggregierten Daten einen eingeschränkten Hinweis auf einen Nachteil der Behandlung mit Insulin Detemir für dieses Therapieschema. In den IPD-Analysen waren die Odds Ratios jeweils nicht berechenbar aufgrund von 0 Ereignissen in der Detemir-Gruppe gegenüber einem Ereignis in der NPH-Insulin-Gruppe. Es ist daher unklar, ob die signifikant und auch relevant geringere Senkung des HbA1c-Wertes unter Insulin Detemir auf Basis von IPD einen relevanten Einfluss auf das Ergebnis bez. schwerer oder schwerer nächtlicher Hypoglykämien hatte. In der Gesamtbeurteilung ergab sich auf Basis der aggregierten Daten jeweils ein eingeschränkter Hinweis auf einen Nachteil von Insulin Detemir.

Darüber hinaus zeigte sich bei den schweren Hypoglykämien tagsüber, die allein auf Basis der IPD-Analysen in die Bewertung eingingen, ebenfalls kein Hinweis auf einen Vorteil einer der beiden Therapieoptionen.

*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 und ein numerisch auffälliger Unterschied zugunsten von Insulin Detemir bez. schwerer Hypoglykämien. Dies ergab in der gemeinsamen Betrachtung allein auf Basis aggregierter Daten einen Hinweis auf einen Vorteil von Insulin Detemir im Vergleich zu NPH-Insulin in Bezug auf dieses Behandlungsschema und die schweren / schwerwiegenden Hypoglykämien. Demgegenüber zeigte sich in der IPD-Analyse schwerer Hypoglykämien kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (OR 0,2; 95 %-KI [0,02; 1,72]). In der Gesamtbeurteilung blieb die Bewertung der gemeinsamen Betrachtung aufgrund widersprüchlicher Ergebnisse unklar.

Bei schweren nächtlichen Hypoglykämien und schweren Hypoglykämien tagsüber zeigte sich bei geringen Raten in der gemeinsamen Betrachtung weder auf Basis aggregierter Daten noch auf Basis der IPD-Analyse ein Hinweis auf einen Vorteil einer der beiden Therapieoptionen.

*Therapieschema „Intensivierte Insulintherapie“*

In der Studie 1336 zeigten sich für schwere Hypoglykämien bei vergleichbarer HbA1c-Senkung und insgesamt geringen Raten weder auf Basis aggregierter Daten noch auf Basis der IPD-Analysen (OR 0,99; 95 %-KI [0,24; 4,02]) auffällige Unterschiede. Lediglich bei schwerwiegenden Hypoglykämien zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Insulin Detemir bei jedoch sehr geringen Raten. Dieses Ergebnis kann aber die Ergebnisse der IPD-Analysen nicht infrage stellen. Somit ergab sich in der gemeinsamen Betrachtung von schweren / schwerwiegenden Hypoglykämien kein Hinweis auf einen Vorteil einer der beiden Therapieoptionen. Die gemeinsame Betrachtung schwerer Hypoglykämien tagsüber (OR 0,83; 95 %-KI [0,19; 3,51]) oder schwerer nächtlicher Hypoglykämien (OR 1,02; 95 %-KI [0,09; 11,38]) und der langfristigen Blutzuckersenkung auf Basis der IPD-Analysen zeigte ebenfalls keinen auffälligen Unterschied.

In der Studie 1659 zeigten sich bei bei vergleichbarer Senkung des HbA1c-Wertes und insgesamt geringen Raten schwerer und schwerer nächtlicher Hypoglykämien keine auffälligen Unterschiede, sodass sich auf Basis aggregierter Daten kein Hinweis auf einen Vorteil einer der beiden Behandlungsoptionen ergab. In den IPD-Analysen waren die Odds Ratios aufgrund fehlender Ereignisse in einer Behandlungsgruppe nicht berechenbar, deshalb konnten sie keine Zusatzinformationen liefern.

**Insulin Detemir vs. Insulin Glargin**

Für die Studien zum Direktvergleich der beiden langwirksamen Insulinaloga lagen neben aggregierten Daten Auswertungen auf Basis von individuellen Patientendaten vor. Diese lagen in derselben Form wie für den Vergleich Insulin Detemir vs. NPH-Insulin vor. Aus diesem Grund folgte die Bewertung der gemeinsamen Betrachtung für den Direktvergleich denselben Kriterien.

In Tabelle 47 sind zunächst die gemeinsamen Betrachtungen von Hypoglykämien und des HbA1c-Werts für die verschiedenen Therapieschemata auf Grundlage der aggregierten Daten dargestellt. In Tabelle 48 werden diese mit den Auswertungen auf Basis von IPD zu einer fazitrelevanten Gesamtbeurteilung zusammengeführt.

*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 in der gemeinsamen Betrachtung von schweren Hypoglykämien (schwere / schwerwiegende gesamt, tagsüber, nächtlich) und der langfristigen Blutzuckersenkung weder auf Basis aggregierter Daten noch auf Basis von IPD-Analysen Hinweise auf einen Vorteil eines der beiden Insulinaloga (schwere Hypoglykämien: OR 0,85; 95 %-KI [0,25; 2,81]; schwere nächtliche

Hypoglykämien: OR 1,03; 95 %-KI [0,21; 5,15]). Es ergab sich somit auch insgesamt kein Beleg für einen Vorteil eines der beiden Insulinanaloga.

*Therapieschema „Intensivierte Insulintherapie“*

In den Studien 1431 und 2175 zeigten sich auf Basis aggregierter Daten keine auffälligen Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen bei insgesamt geringen Raten schwerer / schwerwiegender sowie schwerer nächtlicher Hypoglykämien. Dem gegenüber steht eine statistisch signifikant, aber klinisch irrelevant geringere Senkung des HbA1c-Wertes unter Insulin Detemir. Bei der Analyse auf Basis von IPD zeigte sich kein auffälliger Unterschied zwischen den Behandlungsoptionen (schwere Hypoglykämien: OR 0,90; 95 %-KI [0,42; 1,92]; schwere nächtliche Hypoglykämien: OR 0,85; 95 %-KI [0,28; 2,61]). In der gemeinsamen Betrachtung ergab sich dadurch kein Hinweis auf eine Über- oder Unterlegenheit eines der beiden langwirksamen Insulinanaloga.

Tabelle 47: Schematische Darstellung der gemeinsamen Betrachtung von schweren / schwerwiegenden Hypoglykämien und der langfristigen Blutzuckersenkung anhand aggregierter Daten (AD) für den Vergleich Insulin Detemir vs. NPH-Insulin nach Therapieschema

Therapieschema	Studien	Langfristige Blutzuckersenkung (HbA1c)	Schwere / schwerwiegende Hypoglykämien		Schwere Hypoglykämien tagsüber		Schwere nächtliche Hypoglykämien	
			Hypoglykämien	Gemeinsame Betrachtung	Hypoglykämien	Gemeinsame Betrachtung	Hypoglykämien	Gemeinsame Betrachtung
[D] 1x oder 2x vs. [G] 1x abends; + OAD	1373	D = G	D ~ G	↔	-	-	D ~ G	↔
[D] 1x o. 2x vs. [G] 1x a; + 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.  
 -: keine Daten vorhanden.  
 ↔: Kein Hinweis auf eine Über- oder Unterlegenheit einer der beiden Behandlungsoptionen.

D: Insulin Detemir. G: Insulin Glargin. OAD: Orale Antidiabetika. 1x: einmal täglich. 2x: zweimal täglich.

Tabelle 48: Schematische Darstellung der Gegenüberstellung der gemeinsamen Betrachtungen von schweren / schwerwiegenden Hypoglykämien und der langfristigen Blutzuckersenkung anhand aggregierter Daten (AD) und IPD, inklusive einer Gesamtbeurteilung für den Vergleich Insulin Detemir vs. Insulin Glargin nach Therapieschema

Therapieschema	Studien	Schwere / schwerwiegende Hypoglykämien			Schwere Hypoglykämien tagsüber			Schwere nächtliche Hypoglykämien		
		AD	IPD	Gesamt	AD	IPD	Gesamt	AD	IPD	Gesamt
[D] 1x o. 2x vs. [G] 1x abends; + OAD	1373	↔	↔	↔	-	↔	↔	↔	↔	↔
[D] 1x o. 2x vs. [G] 1x abends; + Aspart (+ OAD)	1431, 2175	↔	↔	↔	-	↔	↔	↔	↔	↔

-: keine Daten vorhanden.  
 ↔: Kein Hinweis auf eine Über- oder Unterlegenheit einer der beiden Behandlungsoptionen.

D: Insulin Detemir. G: Insulin Glargin. OAD: Orale Antidiabetika. 1x: einmal täglich. 2x: zweimal täglich. o: oder

### 5.3.4.6 Nicht schwere Hypoglykämien

#### *Messsicherheit nicht schwerer Hypoglykämien*

Nicht schwere Hypoglykämien sind im Gegensatz zu schweren Hypoglykämien in der Regel nicht derart schwerwiegend, dass eine spezifische Behandlung von Dritten erforderlich ist. Sie werden in klinischen Studien im Allgemeinen definiert durch Hypoglykämie-assoziierte Symptome, die entweder durch eine gleichzeitige Blutzuckermessung unterhalb eines bestimmten Wertes bestätigt werden müssen oder nicht. Eine andere Möglichkeit der Erfassung von Hypoglykämien ist die alleinige Erhebung der Blutzuckermessung ohne die gleichzeitige Erfassung von Symptomen. Hypoglykämie-assoziierte Symptome sind zumeist unspezifisch und werden individuell unterschiedlich in Art und Schweregrad wahrgenommen. Aus diesem Grund sind solche Ereignisse nicht ausreichend messsicher für die Zielgröße „Hypoglykämien“. Auch solche Hypoglykämien, die allein über eine Blutzuckermessung definiert sind, werden als nicht ausreichend messsicher angesehen.

Aus diesen Gründen ist als Definition für eine nicht schwere Hypoglykämie eine Kombination aus Hypoglykämie-assoziierten Symptomen und einer bestätigenden Blutzuckermessung unterhalb eines bestimmten Wertes erforderlich. Wird der Grenzwert für die bestätigende Blutzuckermessung dabei möglichst niedrig gewählt, um die Objektivierbarkeit zu optimieren und die Messsicherheit zu erhöhen, läuft man Gefahr, nur noch geringe Ereignisraten in den Gruppen und dadurch eine geringe Trennschärfe für den relativen Behandlungseffekt zu erhalten. Durch einen zu hoch angesetzten Grenzwert für die bestätigende Blutzuckermessung kommt es hingegen zu einer erniedrigten Messsicherheit für die nicht schweren Hypoglykämien. Für die Bewertung wurden primär Ereignisse mit einer höheren Blutzuckerschwelle herangezogen (z. B.  $< 70$  mg/dl). Die niedrigere Messsicherheit wurde in Kauf genommen, da hierdurch mehr Ereignisse erfasst wurden. Zusätzlich wurden Ereignisse mit einer niedrigen Blutzuckerschwelle (z. B.  $< 36$  mg/dl) und damit höheren Messsicherheit für Sensitivitätsanalysen herangezogen.

#### *Verzerrungspotenzial nicht schwerer Hypoglykämien*

Wie bereits in Abschnitt 5.3.4.2 erwähnt, ist auch die relativ hohe Messsicherheit eines Endpunktes nicht unbedingt mit einem niedrigen Verzerrungspotenzial verbunden. Das Verzerrungspotenzial wird auch bei der Kombination aus Hypoglykämie-assoziierten Symptomen und einer bestätigenden Blutzuckermessung durch andere Aspekte des Studiendesigns und der Studiendurchführung beeinflusst.

Alle eingeschlossenen Studien wurden in einem durchweg offenen Design durchgeführt. Eine mögliche Maßnahme zur Minimierung des Verzerrungspotenzials durch gezielte Einflussnahme ist z. B. die verblindete Erhebung der Endpunkte vonseiten einer unabhängigen Stelle. Für die Studien 4001 und 4013 zum Vergleich Insulin Glargin vs. NPH-Insulin fand zwar vor der statistischen Analyse eine gegenüber der Behandlungsgruppe

verblindete Bewertung der Symptome anhand der Case Report Forms statt. Dieses Vorgehen wurde jedoch nicht als ausreichend angesehen, um die Anfälligkeit für systematische Verzerrungen des Endpunktes hinreichend zu minimieren. 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. Darüber hinaus fanden sich für beide Studien keine Ergebnisse zu nicht schweren Hypoglykämien, die als ausreichend messsicher angesehen wurden. Aus diesem Grund waren auch die Ergebnisse dieser beiden Studien potenziell verzerrt.

Eine weitere mögliche Quelle für eine systematische Verzerrung des Behandlungseffektes besteht gerade in unverblindeten Studien darin, dass die Patienten in einer Behandlungsgruppe ungleich häufiger ihren Blutzucker messen als in der anderen Gruppe und allein dadurch die Wahrscheinlichkeit in dieser Gruppe höher ist, einen erniedrigten Blutzucker zu messen. Diese Verzerrungsmöglichkeit konnte nicht beurteilt werden, da sich für keine der eingeschlossenen Studien Angaben dazu fanden, wie oft die Patienten jeweils ihren Blutzucker gemessen hatten.

Insgesamt wurde daher dem Endpunkt „nicht schwere Hypoglykämien“ in allen eingeschlossenen Studien ein hohes Verzerrungspotenzial zugesprochen. Vor allem das durchweg offene Studiendesign trägt zu diesem erhöhten Verzerrungspotenzial bei. Ist ein Effekt bei einem mit einem hohen Verzerrungspotenzial behafteten Endpunkt sehr klein, ist die Wahrscheinlichkeit hoch, dass dieser unter Umständen nur auf systematische Verzerrung zurückzuführen ist. Bei einem größeren Behandlungseffekt sinkt diese Wahrscheinlichkeit. Ab einer bestimmten Höhe des Behandlungseffektes ist der Unterschied zwischen den Studienarmen so groß, dass er vermutlich nicht allein durch Bias zu erklären ist und mit hoher Wahrscheinlichkeit zumindest zum Teil auf einem wahren Unterschied zwischen den zu untersuchenden Behandlungen beruht. Bei der Beurteilung der Ergebnisse zu nicht schweren Hypoglykämien kam der Größe des Behandlungseffektes daher eine besondere Bedeutung zu.

In verschiedenen empirischen Arbeiten, zuletzt größtenteils zusammengefasst in der Arbeit von Wood et al. [75], wurde gezeigt, dass ein offenes Studiendesign bei subjektiven Endpunkten im Mittel zu einer Verzerrung zugunsten der zu untersuchenden Intervention führt. In dieser Arbeit, in die 309 Studien aus 32 Meta-Analysen eingegangen sind, führte der Vergleich der Odds Ratios aus verblindeten und offenen Studien zu einem Ratio of Odds Ratios von 0,75 (95 %-Konfidenzintervall [0,61; 0,82]), was als mittlere Verzerrung durch fehlende Verblindung angesehen wurde. Diese mittlere Verzerrung wird im Folgenden für nicht schwere und nicht schwere nächtliche Hypoglykämien im Sinne einer adjustierten Entscheidungsgrenze angewendet, um für mögliche systematische Verzerrung in den Studien zu kontrollieren. Nur wenn die obere Grenze des 95 %-Konfidenzintervalls für das Odds Ratio des Behandlungsunterschiedes unterhalb von 0,75 lag, so wurde der Behandlungseffekt

als so groß angesehen, dass er nicht allein durch Bias erklärt werden kann. Da in der Arbeit von Wood und Kollegen das Odds Ratio als Distanzmaß gewählt wurde, wurde im vorliegenden Bericht für die nicht schweren Hypoglykämien ebenfalls dieses als Distanzmaß herangezogen.

#### *Darstellung nicht schwerer Hypoglykämien in den Evidenztabellen*

Für die nachfolgenden Tabellen wurden aus den vorhandenen Unterlagen diejenigen Ergebnisse zu nicht schweren Hypoglykämien extrahiert, die jeweils die geringste Anfälligkeit für subjektive Einflussnahme boten. Dabei wurde nach folgender Hierarchie vorgegangen, die sich an dem Konsens der ADA Hypoglycemia Working Group [73] orientiert:

- a) Kombination aus Hypoglykämien-assoziierten Symptomen und bestätigender Blutzuckermessung unterhalb eines bestimmten Wertes (= bestätigte symptomatische Hypoglykämie)
- b) Blutzuckermessung unterhalb eines bestimmten Wertes mit oder ohne Hypoglykämie-assoziierte Symptome (= biochemische Hypoglykämie)
- c) Hypoglykämie-assoziierte Symptome mit oder ohne bestätigende Blutzuckermessung (= symptomatische Hypoglykämie).

In den nachfolgenden Tabellen werden für die Hypoglykämien nach a) die Ergebnisse zum jeweils höchsten und niedrigsten verfügbaren Blutzuckergrenzwert dargestellt. Dies schließt somit zum einen eine Definition mit hoher Messsicherheit ein (niedriger Blutzuckergrenzwert), zum anderen eine solche, in der bei hohen Ereignisraten bezogen auf den relativen Behandlungseffekt eine ausreichend hohe Trennschärfe zwischen den Behandlungsgruppen herrscht (hoher Blutzuckergrenzwert). Lagen in den vorhandenen Unterlagen zu den eingeschlossenen Studien lediglich Informationen zu Hypoglykämien gemäß b) oder c) vor, wurden diese lediglich der Übersicht und der Vollständigkeit halber dargestellt. Aufgrund der hohen Messunsicherheit und des damit verbundenen stark erhöhten Verzerrungspotenzials wurden sie als nicht aussagekräftig angesehen und nicht im Fazit der vorliegenden Nutzenbewertung berücksichtigt.

Weiterhin wurde für die einzelnen Studienergebnisse jeweils das Odds Ratio und das zugehörige Konfidenzintervall berechnet. Gingen Studien in eine Meta-Analyse ein, wurde für die Einzelstudien auf diese Berechnung verzichtet.

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

Zu den meisten Studien zum Vergleich Insulin Glargin vs. NPH-Insulin (3002, 3006, 4002, 4012, 4016, 6001) fanden sich Angaben zu bestätigten symptomatischen Hypoglykämien. Für die Studie 3102 zum Vergleich Insulin Glargin vs. NPH-Insulin, jeweils einmal täglich

morgens und in Kombination mit OAD, fanden sich lediglich solche Hypoglykämien, die über Hypoglykämie-assoziierte Symptome definiert wurden. Aus den im Studienbericht der Studie 4001 angegebenen Definitionen für nicht schwere Hypoglykämien war nicht eindeutig ersichtlich, ob eine solche immer von einer bestätigenden Blutzuckermessung begleitet war. Aus diesem Grund wurde eine entsprechende Anfrage an die Firma Sanofi-Aventis gestellt. Diese ergab, dass jede nicht schwere Hypoglykämie (symptomatisch oder asymptomatisch) durch eine Blutzuckermessung bestätigt werden konnte oder nicht. Eine ähnliche Anfrage bez. der Studie 4013 ergab, dass symptomatische Hypoglykämien als solche definiert wurden, die in adäquater Form im Case Report Form beschrieben wurden. Da sich in den Studienberichten keine differenzierten Angaben fanden, konnten für die Studien 3102, 4001 und 4013 daher nur symptomatische, nicht bestätigte Hypoglykämien dargestellt werden.

Die in den übrigen Studien gewählten Blutzuckergrenzwerte unterscheiden sich zum Teil stark zwischen den Studien und reichen von  $< 36$  mg/dl (Studien 3002, 3006, 4002 und 4016) bis  $\leq 75$  mg/dl (Studie 4012).

Angaben zu nicht schweren Hypoglykämien finden sich in Tabelle 49.

Tabelle 49: Durch Blutzuckermessung bestätigte symptomatische Hypoglykämien in den Studien zur Fragestellung Insulin Glargin vs. NPH-Insulin

Studie	Symptome / Blutzucker- grenzwert	Patienten mit Ereignissen N (%)	Ereignisse / Patientenjahr	Ereignisse <sup>a</sup>
<b>Glargin vs. NPH-Insulin</b>				
3002	<i>ja / &lt; 36 mg/dl</i>	6 (2,1) [G] vs. 8 (2,8) [NPH]; $p = 0,5471^b$	k.A.	7 [G] vs. 8 [NPH]; p: k.A.
	<i>ja / &lt; 50 mg/dl</i>	39 (13,5) [G] vs. 46 (16,4) [NPH]; $p = 0,3117^b$	k.A.	80 [G] vs. 100 [NPH]; p: k.A.
3006	<i>ja / &lt; 36 mg/dl</i>	17 (6,6) [G] vs. 27 (10,4) [NPH]; $p = 0,0553b$ ; OR: 0,60 95%-KI [0,32; 1,14] <sup>c</sup>	k.A.	42 [G] vs. 62 [NPH] p: k.A.
	<i>ja / &lt; 50 mg/dl</i>	76 (29,3) [G] vs. 95 (36,7) [NPH]; $p = 0,0624 b$ ; OR: 0,72 95%-KI [0,50; 1,04] <sup>c</sup>	k.A.	454 [G] vs. 468 [NPH]; p: k.A.

(Fortsetzung)

Tabelle 49 (Fortsetzung): Durch Blutzuckermessung bestätigte symptomatische Hypoglykämien in den Studien zur Fragestellung Insulin Glargin vs. NPH-Insulin

Studie	Symptome / Blutzucker- grenzwert	Patienten mit Ereignissen N (%)	Ereignisse / Patientenjahr	Ereignisse <sup>a</sup>
3102	ja / nein	55 (39,0) [G] vs. 55 (41,0) [NPH] <sup>d</sup>	3,88 [G] vs. 4,24 [NPH] <sup>e</sup> ; <i>p</i> = 0,9106	293 [G] vs. 313 [NPH] <sup>d</sup>
4001	ja / nein	98 (43,2) [G] A vs. 133 (56,1) [G] M vs. 135 (57,9) [NPH]; [G] A vs. [NPH]: <i>p</i> = 0,001 [G] M vs. [NPH]: <i>p</i> = 0,697	k.A.	467 [G] A vs. 710 [G] M vs. 583 [NPH]; <i>p</i> : k.A.
4002	ja / < 36 mg/dl <sup>f</sup>	18 (4,9) [G] vs. 30 (7,7) [NPH]; <i>p</i> = 0,1151 <sup>b</sup>	k.A.	21 [G] vs. 37 [NPH]; <i>p</i> : k.A.
	ja / < 72 mg/dl <sup>f</sup>	248 (67,6) [G] vs. 282 (72,5) [NPH]; <i>p</i> = 0,1312 <sup>b</sup>	k.A.	1540 [G] vs. 2157 [NPH]; <i>p</i> : k.A.
4012	ja / ≤ 75 mg/dl	85 (38,5) [G] vs. 125 (56,1) [NPH]; <i>p</i> = 0,0002	k.A.	282 [G] vs. 558 [NPH] <i>p</i> : k.A.
4013	ja / nein	122 (52,8) [G] vs. 157 (62,8) [NPH]; <i>p</i> = 0,042 <sup>b</sup>	k.A.	503 [G] vs. 810 [NPH]; <i>p</i> = 0,028
4016	ja / < 36 mg/dl	185 (36,1) [G] vs. 222 (44,0) [NPH]; OR: 0,72 95%-KI [0,56; 0,92] <sup>c</sup>	0,225 [G] vs. 0,541 [NPH]; <i>p</i> : k.A.	545 [G] vs. 1136 [NPH]; <i>p</i> : k.A.
	ja / < 70 mg/dl	381 (74,3) [G] vs. 394 (78,2) [NPH]; OR: 0,81 95%-KI [0,60; 1,08] <sup>c</sup>	4,763 [G] vs. 6,391 [NPH]; <i>p</i> : k.A.	10188 [G] vs. 13425 [NPH]; <i>p</i> : k.A.
6001	ja / ≤ 50 mg/dl	45 (73,8) [G] vs. 40 (81,6) [NPH]; <i>p</i> = 0,4415 <sup>b</sup>	6,03 [G] vs. 8,65 [NPH] <sup>g</sup> ; „n.s.“	247 [G] vs. 284 [NPH]; <i>p</i> : k.A.

(Fortsetzung)

Tabelle 49 (Fortsetzung): Durch Blutzuckermessung bestätigte symptomatische Hypoglykämien in den Studien zur Fragestellung Insulin Glargin vs. NPH-Insulin

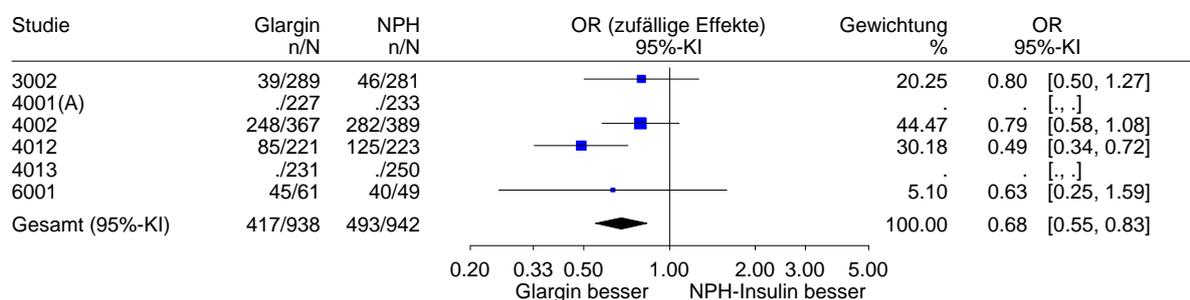
- a: Angaben als absolute Ereignisse über die gesamte Studiendauer, wenn nicht anders angegeben.  
b: CMH-Test, stratifiziert nach gepooltem Zentrum.  
c: Odds Ratio und zugehöriges 95%-Konfidenzintervall aus eigener Berechnung.  
d: Unklar, ob sich  $p = 0,8056$  auf die Patienten mit Ereignissen oder die Ereignisse selbst bezieht.  
e: Berechnet aus den Angaben im Studienbericht, die sich auf Ereignisse pro 4 Patientenwochen bezogen.  
f: Angaben als Plasmaglukose.  
g: Angaben zu Blutzuckergrenzwert  $< 72$  mg/dl.

[G]: Glargin. [NPH]: NPH-Insulin. k.A.: keine Angaben. RR: Relatives Risiko. KI: Konfidenzintervall.  
*kursiv*: Angaben laut jeweiligem Studienbericht; in öffentlich zugänglicher Publikation keine oder unzureichende Angaben.

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

Insgesamt fanden sich für 4 der 6 Studien Angaben zu bestätigten nicht schweren Hypoglykämien (Studien 3002, 4002, 4012 und 6001). Bezogen auf die Einzelstudien zeigte sich nur für die Studie 4012 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Die Studien wurden in einer Meta-Analyse zusammengefasst. Dabei wurden zunächst die jeweils höchsten Blutzuckergrenzwerte gewählt ( $< 50$  mg/dl oder ca.  $< 70$  mg/dl). Hier zeigte sich zwar ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Insulin Glargin, die obere Grenze des 95 %-Konfidenzintervalls des Odds Ratios lag mit 0,83 jedoch nicht unterhalb der festgelegten adjustierten Grenze von 0,75 (Abbildung 18). Der Effekt wurde daher als zu klein angesehen, um nicht allein durch Bias erklärt zu werden. Im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse wurden in einer Meta-Analyse die Ergebnisse der Studien zu den jeweils niedrigsten angegebenen Blutzuckergrenzwerten unterhalb von 70 mg/dl (36 mg/dl und 50 mg/dl) zusammengefasst (Abbildung 19). Hier zeigte sich ein ähnliches Odds Ratio bei jedoch unpräziserer Schätzung. Dies ist auf die geringere Anzahl der hypoglykämischen Ereignisse in den Studien und die geringere Anzahl der Studien in der Meta-Analyse zurückzuführen. Insgesamt wurde diese Sensitivitätsanalyse als robust angesehen.

Glargin vs. NPH-Insulin  
Anteil Patienten mit bestätigten symptomatischen Hypoglykämien  
Distanzmaß: Odds Ratio

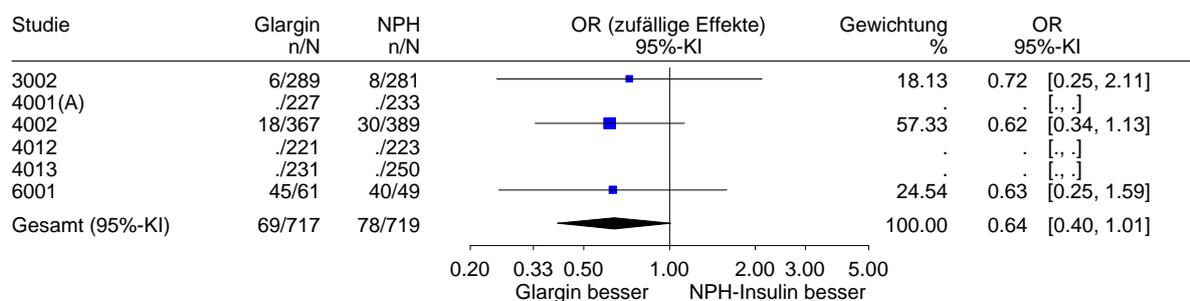


Heterogenität:  $Q=4.25$ ,  $df=5$  ( $p=0.514$ ),  $I^2=0\%$   
Gesamteffekt: Z Score=-3.67 ( $p=0.000$ ),  $\tau^2=0.000$

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.

Abbildung 18: Meta-Analyse Insulin Glargin vs. NPH-Insulin einmal täglich abends, jeweils in Kombination mit OAD; Anteil Patienten mit nicht schweren Hypoglykämien, bestätigt durch eine Blutzuckermessung < 50 mg/dl, < 72 mg/dl oder < 75 mg/dl

Glargin vs. NPH-Insulin  
Anteil Patienten mit bestätigten symptomatischen Hypoglykämien  
Distanzmaß: Odds Ratio



Heterogenität:  $Q=0.06$ ,  $df=5$  ( $p=1.000$ ),  $I^2=0\%$   
Gesamteffekt: Z Score=-1.92 ( $p=0.055$ ),  $\tau^2=0.000$

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.

Abbildung 19: Meta-Analyse Insulin Glargin vs. NPH-Insulin einmal täglich abends, jeweils in Kombination mit OAD; Anteil Patienten mit nicht schweren Hypoglykämien, bestätigt durch eine Blutzuckermessung < 36 mg/dl oder < 50 mg/dl (Sensitivitätsanalyse)

Für die Studie 4001(M) zum Vergleich Insulin Glargin einmal täglich morgens vs. NPH-Insulin einmal täglich abends und die Studie 3102 zum Vergleich Insulin Glargin vs. NPH-Insulin, jeweils einmal täglich morgens, fanden sich nur Angaben zu solchen nicht schweren Hypoglykämien, zu denen zwar Hypoglykämie-assoziierte Symptome, aber nicht zwingend eine bestätigende Blutzuckermessung vorlag. Aus diesem Grund wurden die Ergebnisse dieser Studien als nicht ausreichend ergebnissicher angesehen und gehen nicht in das Fazit der vorliegenden Nutzenbewertung ein.

#### *Therapieschema „Intensivierte Insulintherapie“*

Für die Studie 3006 fanden sich Angaben zu bestätigten nicht schweren Hypoglykämien, jeweils zum Blutzuckergrenzwert  $< 36$  mg/dl und  $< 50$  mg/dl. In dieser Studie zum Vergleich Insulin Glargin einmal täglich abends vs. NPH-Insulin ein- oder zweimal täglich, jeweils in Kombination mit Normalinsulin zu den Mahlzeiten im Rahmen einer intensivierten Insulintherapie, zeigten sich sowohl für den Blutzuckergrenzwert  $< 36$  mg/dl als auch für den Grenzwert  $< 50$  mg/dl numerische Unterschiede zugunsten von Insulin Glargin. Keiner der Unterschiede war jedoch statistisch signifikant.

#### *Ergebnisse der Studie 4016*

Im Studienbericht der Studie 4016 fanden sich keine Angaben zu durch Blutzuckermessung bestätigten symptomatischen Hypoglykämien. Deshalb wurde eine Anfrage an die Firma Sanofi-Aventis gestellt, die eine entsprechende Auswertung zur Verfügung stellte. Sowohl bei einem Blutzuckergrenzwert  $< 36$  mg/dl als auch bei einem Grenzwert  $< 70$  mg/dl hatten weniger Patienten ein Ereignis unter Insulin Glargin, jedoch war nur bei der niedrigeren Grenze der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen statistisch signifikant. Die obere Grenze des 95 %-Konfidenzintervalls des Odds Ratios war mit 0,92 jedoch größer als 0,75, sodass auch dieser Effekt zu klein war, um nicht allein durch Bias erklärt werden zu können.

#### *Zusammenfassung*

Zusammenfassend ergab sich für keines der untersuchten Therapieschemata ein Beleg dafür, dass unter Insulin Glargin weniger nicht schwere Hypoglykämien auftreten als unter NPH-Insulin.

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

In den Studienberichten zu den Studien 1530 und 1659 fanden sich Angaben zu Hypoglykämien, zu denen eine Kombination aus Hypoglykämie-assoziierten Symptomen und einer bestätigenden Blutzuckermessung  $< 50$  mg/dl vorlag. In den Studienberichten zu den Studien 1336 und 1337 fanden sich als messsicherste Angaben für Hypoglykämien nur solche, die auf folgender Definition beruhten: Kombination aus Hypoglykämie-assoziierten Symptomen und bestätigende Blutzuckermessung  $< 50$  mg/dl oder Blutzuckermessung

< 50 mg/dl ohne Symptome. Es fanden sich darüber hinaus keine Angaben dazu, für wie viele Patienten welche Definition galt.

Im Rahmen der Anhörung zum Vorbericht stellte die Firma Novo Nordisk zusätzliche Auswertungen zu Hypoglykämien zur Verfügung. Darunter befanden sich auch für alle Studien mit Insulin Detemir Angaben sowohl zu solchen symptomatischen Hypoglykämien, die durch eine Blutzuckermessung < 70 mg/dl bestätigt wurden, als auch zu solchen, die durch eine Blutzuckermessung < 36 mg/dl bestätigt wurden. Aus Gründen der Vergleichbarkeit wurden diese in Tabelle 50 für alle Studien dargestellt.

Tabelle 50: Durch Blutzuckermessung bestätigte symptomatische Hypoglykämien in den Studien zur Fragestellung Insulin Detemir vs. NPH-Insulin

Studie	Symptome / Blutzucker- grenzwert	Patienten mit Ereignissen N (%)	Ereignisse / Patientenjahr	Ereignisse <sup>a</sup>
<b>Detemir vs. NPH-Insulin</b>				
1336	ja / < 36 mg/dl	24 (7,0) [D] vs. 18 (11,0) [NPH]; OR: 0,61 95%-KI [0,32; 1,17]	k.A.	k.A.
	ja / < 70 mg/dl	162 (47,5) [D] vs. 88 (53,7) [NPH]; OR: 0,78 95%-KI [0,54; 1,14]	k.A.	k.A.
1337	ja / < 36 mg/dl	6 (1,9) [D] vs. 9 (5,7) [NPH]; OR: 0,33 95%-KI [0,12; 0,94]	k.A.	k.A.
	ja / < 70 mg/dl	48 (15,5) [D] 47 (29,7) [NPH]; OR: 0,43 95%-KI [0,27; 0,69]	k.A.	k.A.
1530	ja / < 36 mg/dl	5 (2,1) [D] vs. 15 (6,3) [NPH]; OR: 0,32 95%-KI [0,12; 0,90]	k.A.	387 [D] vs. 755 [NPH] <sup>b</sup> ; p: k.A.
	ja / < 70 mg/dl	135 (57,0) [D] vs. 186 (78,2) [NPH]; OR: 0,37 95%-KI [0,25; 0,55]	k.A.	

(Fortsetzung)

Tabelle 50 (Fortsetzung): Durch Blutzuckermessung bestätigte symptomatische Hypoglykämien in den Studien zur Fragestellung Insulin Detemir vs. NPH-Insulin

Studie	Symptome / Blutzucker- grenzwert	Patienten mit Ereignissen N (%)	Ereignisse / Patientenjahr	Ereignisse <sup>a</sup>
1659	ja / < 36 mg/dl	7 (5,6) [D] vs. 19 (13,0) [NPH]; OR: 0,40 95%-KI [0,16; 0,98]	k.A.	234 [D] vs. 471 [NPH] <sup>b</sup> ;
	ja / < 70 mg/dl	45 (36,0) [D] vs. 76 (52,1) [NPH]; OR: 0,52 95%-KI [0,32; 0,85]	k.A.	p: k.A.
<p>a: Angaben als absolute Ereignisse über die gesamte Studiendauer, wenn nicht anders angegeben. b: Blutzuckergrenzwert &lt; 50 mg/dl.</p> <p>[D]: Detemir. [NPH]: NPH-Insulin. k.A.: keine Angaben. RR: Relatives Risiko. KI: Konfidenzintervall. PG: Plasmaglukose. <i>kursiv</i>: Angaben laut jeweiligem Studienbericht; in öffentlich zugänglicher Publikation keine oder unzureichende Angaben.</p>				

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

In der Studie 1337 traten unter Insulin Detemir sowohl weniger Hypoglykämien mit einer bestätigenden Blutzuckermessung < 36 mg/dl als auch solche mit einer bestätigenden Blutzuckermessung < 70 mg/dl im Vergleich zu NPH-Insulin auf. Beide Unterschiede waren statistisch signifikant. Nur bei Letzterem lag das 95 %-Konfidenzintervall des Odds Ratios vollständig unterhalb von 0,75, sodass dieser Unterschied nicht allein durch Bias erklärbar war. Das Ergebnis zum Blutzuckergrenzwert < 36mg/dl war jedoch kongruent, die Odds Ratios waren vergleichbar. Bei insgesamt weniger Ereignissen kam es zu einem entsprechend breiteren Konfidenzintervall.

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

In der Studie 1530, in der Insulin Detemir mit NPH-Insulin, jeweils zweimal täglich und in Kombination mit OAD, verglichen wurde, zeigten sich sowohl für die symptomatischen Hypoglykämien mit bestätigender Blutzuckermessung < 70 mg/dl als auch für diejenigen mit bestätigender Blutzuckermessung < 36 mg/dl signifikante Unterschiede zugunsten von Insulin Detemir. Für Erstere lag das Konfidenzintervall des Odds Ratios vollständig unterhalb von 0,75, sodass auch hier der Unterschied nicht allein durch Bias zu erklären war. Das Ergebnis

zum Blutzuckergrenzwert  $< 36\text{mg/dl}$  war jedoch kongruent, die Odds Ratios waren vergleichbar. Das Konfidenzintervall war bei weniger Ereignissen entsprechend breiter.

#### Therapieschema „Intensivierte Insulintherapie“

In der Studie 1336 zeigten sich zwar numerische Auffälligkeiten zugunsten von Insulin Detemir, jedoch war keiner der Unterschiede zum Anteil der Patienten mit symptomatischen bestätigten (sowohl  $< 36\text{ mg/dl}$  als auch  $< 70\text{ mg/dl}$ ) Hypoglykämien statistisch signifikant.

In der Studie 1659 war hingegen der Anteil der Patienten mit symptomatischen bestätigten Hypoglykämien (sowohl  $< 36\text{ mg/dl}$  als auch  $< 70\text{ mg/dl}$ ) statistisch signifikant geringer unter Insulin Detemir. Jedoch lag keines der 95 %-Konfidenzintervalle für das Odds Ratio vollständig unterhalb von 0,75.

### Insulin Detemir vs. Insulin Glargin

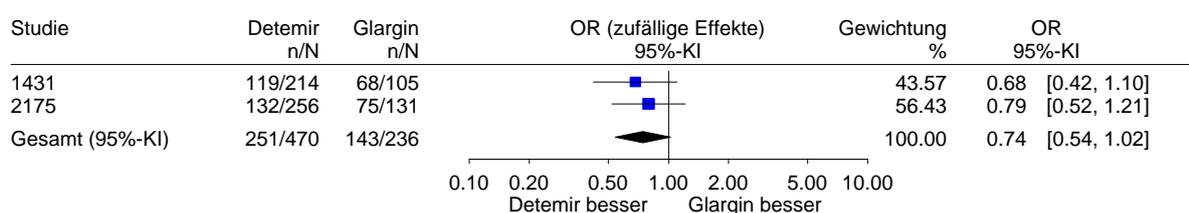
In den Studienberichten zu allen Studien zum Vergleich Insulin Detemir vs. Insulin Glargin fanden sich Angaben zu Hypoglykämien, die über eine Kombination aus Hypoglykämie-assoziierten Symptomen und einer bestätigenden Blutzuckermessung definiert wurden. In allen Studien lag der Blutzuckergrenzwert bei  $< 50\text{ mg/dl}$ .

In jeder Studie traten weniger nicht schwere Hypoglykämien unter Insulin Detemir auf, in keiner Studie war dieser Unterschied jedoch statistisch signifikant. Die Zusammenfassung der beiden Studien 1431 und 2175 zum Therapieschema „Intensivierte Insulintherapie“ in einer Meta-Analyse zeigte einen numerisch auffälligen Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Insulin Detemir. Dieser war jedoch nicht statistisch signifikant.

Detemir vs. Glargin

Anteil Patienten mit nicht schweren Hypoglykämien

Distanzmaß: Odds Ratio



Heterogenität:  $Q=0.22$ ,  $df=1$  ( $p=0.639$ ),  $I^2=0\%$

Gesamteffekt: Z Score=-1.82 ( $p=0.068$ ),  $\tau^2=0.000$

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 nicht schweren Hypoglykämien

Tabelle 51: Durch Blutzuckermessung bestätigte symptomatische Hypoglykämien in den Studien zur Fragestellung Insulin Detemir vs. Insulin Glargin

Studie	Symptome / Blutzucker- grenzwert	Patienten mit Ereignissen N (%)	Ereignisse / Patientenjahr	Ereignisse <sup>a</sup>
<b>Detemir vs. Glargin</b>				
1373	ja / PG < 56 md/dl	135 (46,4) [D] vs. 151 (51,9) [G]; p = 0,1846 <sup>b</sup> OR: 0,80 95%-KI [0,58; 1,11] <sup>c</sup>	k.A.	737 [D] vs. 786 [G]; p: k.A.
1431	ja / PG < 56 md/dl	119 (55,6) [D] vs. 68 (64,8) [G]; p = 0,1188 <sup>b</sup>	k.A.	822 [D] vs. 502 [G] p: k.A.
2175	ja / PG < 56 md/dl	132 (51,6) [D] vs. 75 (57,3) [G]; p = 0,3325	8,01 [D] vs. 7,11 [G]; p: k.A.	933 [D] vs. 431 [G]; p: k.A.
<p>a: Angaben als absolute Ereignisse über die gesamte Studiendauer, wenn nicht anders angegeben.  b: Eigene Berechnung mittels <math>\chi^2</math>-Test.  c: Odds Ratio und zugehöriges 95%-Konfidenzintervall aus eigener Berechnung.</p> <p>[D]: Detemir. [G]: Glargin. k.A.: keine Angaben. RR: Relatives Risiko. KI: Konfidenzintervall.  <i>kursiv</i>: Angaben laut jeweiligem Studienbericht; in öffentlich zugänglicher Publikation keine oder unzureichende Angaben.</p>				

### 5.3.4.7 Nicht schwere nächtliche Hypoglykämien

Für nicht schwere nächtliche Hypoglykämien gelten die gleichen Überlegungen wie für die Gesamtraten der nicht schweren Hypoglykämien in Bezug auf die Messsicherheit und das Verzerrungspotenzial (siehe Abschnitt 5.3.4.5). Auch hier werden primär diejenigen Ergebnisse dargestellt, die auf einer möglichst messsicheren Definition beruhen, wenn möglich also diejenigen, bei denen eine Kombination aus Hypoglykämie-assoziierten Symptomen und einer bestätigenden Blutzuckermessung vorliegt. Lagen diese nicht vor, werden diejenigen Hypoglykämien dargestellt, zu denen eine Blutzuckermessung unterhalb eines bestimmten Wertes ohne entsprechende Symptome vorliegt (biochemische Hypoglykämien). Weiterhin gilt auch in diesem Fall die für nicht schwere Hypoglykämien eingeführte Verzerrungsgrenze bei einem Odds Ratio von 0,75.

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

Zu den meisten Studien zum Vergleich Insulin Glargin vs. NPH-Insulin (3002, 3006, 4002, 4012, 4013, 4016) fanden sich Angaben zu solchen bestätigten symptomatischen nächtlichen Hypoglykämien, zu denen eine Kombination aus Hypoglykämie-assoziierten Symptomen und einer bestätigenden Blutzuckermessung unterhalb eines bestimmten Wertes vorlag. Für Studie 3102 zum Vergleich Insulin Glargin vs. NPH-Insulin, jeweils einmal täglich morgens und in Kombination mit OAD, fanden sich lediglich solche nächtlichen Hypoglykämien, die über Hypoglykämie-assoziierte Symptome definiert wurden. Aus den im Studienbericht der Studie 4001 angegebenen Definitionen für nicht schwere Hypoglykämien war nicht eindeutig ersichtlich, ob eine solche immer von einer bestätigenden Blutzuckermessung begleitet war. Eine entsprechende Anfrage an die Firma Sanofi-Aventis ergab, dass jede nicht schwere Hypoglykämie (symptomatisch oder asymptomatisch) durch eine Blutzuckermessung bestätigt werden konnte oder nicht. Da sich in den Studienberichten keine differenzierten Angaben fanden, konnten für die Studien 3102 und 4001 nur symptomatische nicht bestätigte Hypoglykämien dargestellt werden. Diese haben aber für das Fazit der vorliegenden Nutzenbewertung keine Aussagekraft und werden nur der Vollständigkeit halber dargestellt. Die Angaben zu nicht schweren nächtlichen Hypoglykämien finden sich in Tabelle 52.

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 [76] können wegen der unterschiedlichen Wirkungsprofile von Insulin Glargin und NPH-Insulin weniger nächtliche Hypoglykämien unter Insulin Glargin auftreten, dafür kann es jedoch zu vermehrten Hypoglykämien frühmorgens kommen. Ob für die Bewertung von Insulin Glargin bez. nächtlicher Hypoglykämien unter diesem Gesichtspunkt die Definition als Wert zu einem einzigen Zeitpunkt adäquat ist, ist daher fragwürdig. Es muss zusätzlich darauf hingewiesen werden, dass anhand der 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 52: Nächtliche, symptomatische Hypoglykämien, bestätigt durch Blutzuckermessung - Insulin Glargin vs. NPH-Insulin

Studie	Tageszeit	Symptome / Blutzucker- grenzwert	Patienten mit mindestens einem Ereignis N (%)	Ereignisse / Patientenjahr	Ereignisse insgesamt <sup>a</sup>
<b>Glargin vs. NPH-Insulin</b>					
3002	„während des Schlafes auftretend“	<i>ja</i> / < 36 mg/dl	2 (0,7) [G] vs. 3 (1,1) [NPH] <i>p</i> = 0,6168 <sup>c</sup>	k.A.	2 [G] vs. 3 [NPH]; p: k.A.
		<i>ja</i> / < 50 mg/dl	14 (4,8) [G] vs. 27 (9,6) [NPH]; <i>p</i> = 0,0281 <sup>c</sup>	k.A.	34 [G] vs. 44 [NPH]; p: k.A.
3006	„während des Schlafes auftretend“	<i>ja</i> / < 36 mg/dl	13 (5,0) [G] vs. 12 (4,6) [NPH]; <i>p</i> = 0,9002 <sup>c</sup> OR: 1,09 95%-KI [0,49; 2,43] <sup>b</sup>	k.A.	22 [G] vs. 20 [NPH]; p: k.A.
		<i>ja</i> / < 50 mg/dl	45 (17,4) [G] vs. 50 (19,3) [NPH]; <i>p</i> = 0,5507 <sup>c</sup> OR: 0,78 95%-KI [0,50; 1,21] <sup>b</sup>	k.A.	137 [G] vs. 144 [NPH]; p: k.A.
3102	zwischen 18.00 und 9.00 Uhr auftretend	<i>ja</i> / <i>nein</i>	7 (5,0%) [G] vs. 3 (2,2%) [NPH] <sup>d</sup>	0,21 [G] vs. 0,08 [NPH] <sup>e</sup> ; <i>p</i> = 0,2275	16 [G] vs. 6 [NPH]; p: k.A.

(Fortsetzung)

Tabelle 52 (Fortsetzung): Nächtliche, symptomatische Hypoglykämien, bestätigt durch Blutzuckermessung - Insulin Glargin vs. NPH-Insulin

Studie	Tageszeit	Symptome / Blutzucker- grenzwert	Patienten mit mindestens einem Ereignis N (%)	Ereignisse / Patientenjahr	Ereignisse insgesamt <sup>a</sup>
4001	„während des Schlafes auftretend“	ja / nein	52 (22,9) [G] A vs. 89 (38,2) [NPH] vs. 39 (16,5) [G] M; [G] A vs. [NPH]: $p = 0,001$ [G] M vs. [NPH]: $p = 0,001$	k.A.	220 [G] A vs. 293 [NPH] vs. 79 [G] A; p: k.A.
4002	zwischen abendlicher Insulininjektion und dem Frühstück auftretend	ja / < 36 mg/dl	6 (1,6) [G] vs. 11 (2,8) [NPH] $p = 0,2520^c$	k.A.	7 [G] vs. 14 [NPH]; p: k.A.
		ja / < 72 mg/dl	146 (39,8) [G] vs. 192 (49,4) [NPH]; $p = 0,0064^c$	k.A.	532 [G] vs. 886 [NPH]; p: k.A.
4012	zwischen Schlafengehen abends und Aufstehen am Morgen auftretend	ja / $\leq 75$ mg/dl	54 (24,4) [G] vs. 90 (40,4) [NPH]; $p = 0,0003$	k.A.	128 [G] vs. 376 [NPH]; p: k.A.
4013	zwischen Schlafengehen abends und Aufstehen am Morgen auftretend	ja / $\leq 50$ mg/dl	19 (8,3) [G] vs. 37 (14,8) [NPH]; $p = 0,037^c$	k.A.	24 [G] vs. 70 [NPH]; $p = 0,0287$
		ja / $\leq 75$ mg/dl	39 (16,9) [G] vs. 75 (30,0) [NPH]; $p < 0,01^c$		86 [G] vs. 258 [NPH]; $p < 0,001$

(Fortsetzung)

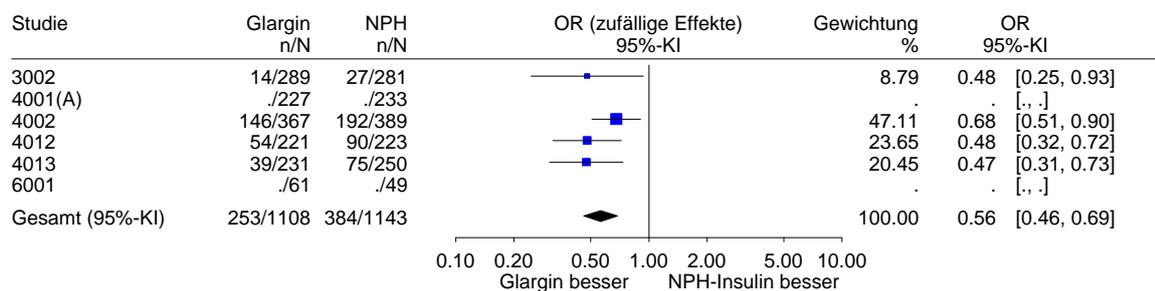
Tabelle 52 (Fortsetzung): Nächtliche, symptomatische Hypoglykämien, bestätigt durch Blutzuckermessung - Insulin Glargin vs. NPH-Insulin

Studie	Tageszeit	Symptome / Blutzucker- grenzwert	Patienten mit mindestens einem Ereignis N (%)	Ereignisse / Patientenjahr	Ereignisse insgesamt <sup>a</sup>
4016	zwischen Schlafengehen abends und Aufstehen am Morgen auftretend	ja / ≤ 36 mg/dl	93 (18,1) [G] vs. 126 (25,0) [NPH]; p = 0,0077 <sup>e</sup> OR: 0,66 95%-KI [0,49; 0,90] <sup>b</sup>	0,098 [G] vs. 0,187 [NPH]; p: k.A.	209 [G] vs. 392 [NPH]; p: k.A.
		ja / ≤ 70 mg/dl	275 (53,6) [G] vs. 295 (58,5) [NPH]; p = 0,1136 <sup>e</sup> OR: 0,82 95%-KI [0,64; 1,05] <sup>b</sup>	1,542 [G] vs. 1,923 [NPH]; p: k.A.	3298 [G] vs. 4040 [NPH]; p: k.A.
6001	zwischen Schlafengehen abends und Aufstehen am Morgen auftretend	nein / ≤ 63 mg/dl um 4 Uhr	19 (32,2) [G] vs. 20 (42,6) [NPH]; p = 0,563	23,42 [G] vs 27,85 [NPH]; p: k.A.	29 [G] vs. 30 [NPH]; p: k.A.
<p>a: Angaben als absolute Ereignisse über die gesamte Studiendauer, wenn nicht anders angegeben.  b: Odds Ratio und zugehöriges 95%-Konfidenzintervall aus eigener Berechnung.  c: CMH-Test, stratifiziert für gepooltes Zentrum.  d: Unklar, ob sich p = 0,3363 auf die Patienten mit Ereignissen oder die Ereignisse selbst bezieht.  e: Eigene Berechnung mittels <math>\chi^2</math>-Test.</p> <p>[G]: Glargin. [NPH]: Neutrales Protamin Hagedorn Insulin. k.A.: keine Angaben. OR: Odds Ratio. KI: Konfidenzintervall.  <i>kursiv</i>: Angaben laut jeweiligem Studienbericht; in öffentlich zugänglicher Publikation keine oder unzureichende Angaben.</p>					

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

Insgesamt fanden sich für 4 der 6 Studien zum Vergleich Insulin Glargin vs. NPH-Insulin, jeweils einmal täglich abends, Angaben zu bestätigten nicht schweren nächtlichen Hypoglykämien (Studien 3002, 4002, 4012 und 4013). Für die Studie 6001 fanden sich nur Angaben zu solchen nächtlichen Hypoglykämien, die über einen Blutzuckerwert  $\leq 63$  mg/dl um 4.00 Uhr nachts bei einem der 24-Stunden-Blutzuckerprofile definiert waren. Diese Ergebnisse lassen sich aufgrund der unterschiedlichen Operationalisierung nicht mit denen der übrigen Studien zusammenfassen. Bezogen auf die Einzelstudien zeigte sich für die Studien 3002, 4002, 4012 und 4013 ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zumindest für die bestätigten nächtlichen Hypoglykämien, bei denen der Blutzuckergrenzwert auf mindestens 50 mg/dl festgelegt worden war. Die Studien wurden in einer Meta-Analyse zusammengefasst. Dabei gingen jeweils die höchsten Blutzuckergrenzwerte in die Analyse ein ( $< 50$  mg/dl oder ca.  $< 70$  mg/dl). Auch hier zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Die obere Grenze des 95 %-Konfidenzintervalls des Odds Ratios lag dabei unterhalb der festgelegten adjustierten Grenze von 0,75. Deshalb wurde der Effekt als nicht allein durch Bias erklärbar angesehen. Im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse wurden eine Meta-Analyse unter Verwendung der Ergebnisse der Studien zu den jeweils niedrigsten Blutzuckergrenzwerten unterhalb von 70 mg/dl durchgeführt (36 mg/dl, 50 mg/dl). Der Punktschätzer blieb relativ konstant, die Präzision war jedoch geringer, sodass die obere Grenze des 95 %-Konfidenzintervalls nicht unterhalb von 0,75 lag. Das lag zum einen daran, dass weniger Studien in die Meta-Analyse eingingen, zum anderen daran, dass durch eine strengere Definition für die Hypoglykämien weniger Ereignisse auftraten. Zusammenfassend wurde diese Sensitivitätsanalyse jedoch als robust im Vergleich zur Hauptanalyse angesehen.

Glargin vs. NPH-Insulin  
Anteil Patienten mit bestätigten nächtlichen Hypoglykämien  
Distanzmaß: Odds Ratio

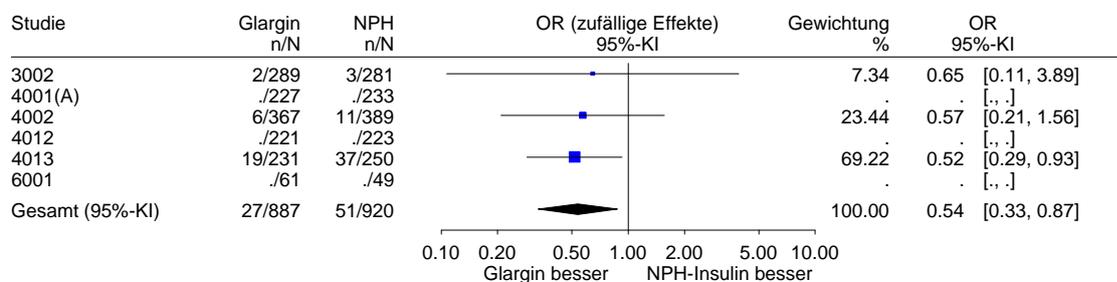


Heterogenität:  $Q=3.03$ ,  $df=5$  ( $p=0.695$ ),  $I^2=0\%$   
Gesamteffekt: Z Score=-5.69 ( $p=0.000$ ),  $\tau^2=0.000$

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.

Abbildung 21: Meta-Analyse Insulin Glargin vs. NPH-Insulin, jeweils einmal täglich abends, jeweils in Kombination mit OAD; Anteil Patienten mit nicht schweren nächtlichen Hypoglykämien (Kombination aus Hypoglykämie-assoziierten Symptomen und bestätigender Blutzuckermessung  $< 50$  mg/dl [Studien 3002, 4013],  $< 72$  mg/dl [Studie 4002] oder  $\leq 75$  mg/dl [Studie 4012])

Glargin vs. NPH-Insulin  
Anteil Patienten mit bestätigten nächtlichen Hypoglykämien  
Distanzmaß: Odds Ratio



Heterogenität:  $Q=0.07$ ,  $df=5$  ( $p=1.000$ ),  $I^2=0\%$   
Gesamteffekt: Z Score=-2.5 ( $p=0.012$ ),  $\tau^2=0.000$

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.

Abbildung 22: Meta-Analyse Insulin Glargin vs. NPH-Insulin, jeweils einmal täglich abends, jeweils in Kombination mit OAD; Anteil Patienten mit nicht schweren nächtlichen Hypoglykämien (Kombination aus Hypoglykämie-assoziierten Symptomen und bestätigender Blutzuckermessung  $< 36$  mg/dl [Studien 3002, 4002] oder  $\leq 50$  mg/dl [Studie 4013]; Sensitivitätsanalyse)

Für die Studie 4001(M) zum Vergleich Insulin Glargin einmal täglich morgens vs. NPH-Insulin einmal täglich abends und die Studie 3102 zum Vergleich Insulin Glargin vs. NPH-Insulin, jeweils einmal täglich morgens, fanden sich nur Angaben zu nächtlichen symptomatischen nicht bestätigten Hypoglykämien. Aus diesem Grund wurden die Ergebnisse dieser Studien als nicht ausreichend ergebnissicher angesehen und gingen nicht in das Fazit der vorliegenden Nutzenbewertung ein.

#### *Therapieschema „Intensivierte Insulintherapie“*

Für dieses Therapieschema lag nur die Studie 3006 vor. In dieser Studie fanden sich sowohl Angaben zu solchen bestätigten symptomatischen nächtlichen Hypoglykämien, bei denen der Blutzuckergrenzwert auf  $< 36$  mg/dl festgelegt wurde, als auch zu solchen, bei denen er auf  $< 50$  mg/dl festgelegt wurde. Für beide Definitionen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

#### *Ergebnisse der Studie 4016*

In der 5-Jahres-Studie 4016 wurden Insulin Glargin und NPH-Insulin jeweils im Rahmen einer intensivierten Insulintherapie oder einer basalunterstützten oralen Therapie angewendet, wobei ein Wechsel zwischen beiden Therapieschemata im Studienverlauf für die Patienten möglich war. Aus diesem Grund und aufgrund der erheblich unterschiedlichen Behandlungsdauer ließ sich diese Studie nicht mit den anderen Studien zum Vergleich Insulin Glargin vs. NPH-Insulin zusammenfassen. Für diese Studie wurde eine Anfrage an die Firma Sanofi-Aventis bez. bestätigter nicht schwerer nächtlicher Hypoglykämien gestellt, da sich im Studienbericht keine entsprechenden Angaben fanden. Die Anfrage umfasste solche nächtlichen Hypoglykämien, zu denen eine Kombination aus Hypoglykämie-assoziierten Symptomen und einer bestätigenden Blutzuckermessung  $< 36$  mg/dl bzw.  $< 70$  mg/dl vorlag. Nur beim Blutzuckergrenzwert 36 mg/dl zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen bezüglich des Anteils der Patienten mit mindestens einem Ereignis. Hier lag die obere Grenze des 95 %-Konfidenzintervalls für das Odds Ratio aber nicht unterhalb von 0,75, sodass der Effekt als zu klein angesehen wurde, um nicht allein durch Bias erklärt werden zu können.

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

Informationen zum Anteil der Patienten mit mindestens einer nicht schweren nächtlichen Hypoglykämie (Kombination aus Symptomen und bestätigender Blutzuckermessung) fanden sich für alle Studien. In den Studienberichten fanden sich jedoch unterschiedliche Operationalisierungen bez. der Blutzuckergrenzwerte. Die Operationalisierungen in den Analysen, die von der Firma Novo Nordisk im Rahmen der Anhörung zur Verfügung gestellt wurden, waren einheitlich, deshalb werden diese dargestellt. Die Angaben zu den nicht schweren Hypoglykämien finden sich in Tabelle 53.

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

In der Studie 1337 traten unter Insulin Detemir im Vergleich zu NPH-Insulin sowohl weniger nächtliche Hypoglykämien mit einer bestätigenden Blutzuckermessung  $< 36$  mg/dl als auch solche mit einer bestätigenden Blutzuckermessung  $< 70$  mg/dl auf. Beide Unterschiede waren statistisch signifikant. Nur für Letztere ließ sich ein Odds Ratio berechnen. Für dieses lag das 95 %-Konfidenzintervall vollständig unterhalb von 0,75. Der Unterschied wurde daher als nicht allein durch Bias erklärbar angesehen.

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

In der Studie 1530 traten unter Insulin Detemir im Vergleich zu NPH-Insulin sowohl weniger nächtliche symptomatische Hypoglykämien mit bestätigender Blutzuckermessung  $< 70$  mg/dl als auch solche mit bestätigender Blutzuckermessung  $< 36$  mg/dl auf. Ein statistisch signifikanter Unterschied zeigte sich nur für erstere Definition. Hier lag das Konfidenzintervall des Odds Ratios vollständig unterhalb von 0,75, sodass auch hier der Unterschied als nicht allein durch Bias erklärbar angesehen wurde. Bei letzterer Definition war der Punktschätzer vergleichbar, der Effekt war jedoch aufgrund der unpräzisen Schätzung nicht statistisch signifikant.

*Therapieschema „Intensivierte Insulintherapie“*

In der Studie 1336 zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Insulin Detemir bez. bestätigter nicht schwerer nächtlicher Hypoglykämien (sowohl  $< 36$  mg/dl als auch  $< 70$  mg/dl). Für keinen Vergleich lag jedoch die obere Grenze des 95 %-Konfidenzintervalls des Odds Ratios unterhalb der adjustierten Grenze von 0,75, sodass die Effekte insgesamt als zu klein angesehen wurden, um nicht allein durch Bias erklärbar zu sein.

In der Studie 1659 war der Anteil der Patienten mit nächtlichen Hypoglykämien, bestätigt durch einen Blutzuckerwert  $< 70$  mg/dl, ebenfalls statistisch signifikant geringer unter Insulin Detemir. Hier lag das 95 %-Konfidenzintervall für das Odds Ratio jedoch nicht vollständig unterhalb von 0,75, sodass der Effekt als zu klein angesehen wurde, um nicht allein durch Bias erklärt werden zu können. Wurde zur Erhöhung der Messsicherheit die Grenze der Blutzuckermessung auf  $< 36$  mg/dl festgelegt, war der Unterschied zwischen den Gruppen aufgrund der unpräzisen Schätzung nicht statistisch signifikant, der Effektschätzer war jedoch vergleichbar.

Tabelle 53: Nächtliche symptomatische Hypoglykämien, bestätigt durch Blutzuckermessung – Insulin Detemir vs. NPH-Insulin

Studie	Tageszeit	Symptome / Blutzucker- grenzwert	Patienten mit mindestens einem Ereignis N (%)	Ereignisse / Patientenjahr	Ereignisse insgesamt <sup>a</sup>
<b>Detemir vs. NPH-Insulin</b>					
1336	zwischen 23.00 und 06.00 Uhr auftretend	<i>ja / &lt; 36 mg/dl</i>	5 (1,5) [D] vs. 9 (5,5) [NPH]; p: k.A. OR: 0,26 95%-KI [0,08; 0,78] <sup>b</sup>	k.A.	k.A.
		<i>ja / &lt; 70 mg/dl</i>	55 (16,1) [D] 44 (26,8) [NPH]; p: k.A. OR: 0,52 95%-KI [0,33; 0,82] <sup>b</sup>	k.A.	k.A.
1337	zwischen 23.00 und 06.00 Uhr auftretend	<i>ja / &lt; 36 mg/dl</i>	0 (0) [D] 3 (1,9) [NPH]; p = 0,0158 <sup>c</sup>	k.A.	k.A.
		<i>ja / &lt; 70 mg/dl</i>	21 (6,8) [D] 25 (15,8) [NPH]; p: k.A. OR: 0,39 95%-KI [0,21; 0,72] <sup>b</sup>	k.A.	k.A.

(Fortsetzung)

Tabelle 53 (Fortsetzung): Nächtliche symptomatische Hypoglykämien, bestätigt durch Blutzuckermessung – Insulin Detemir vs. NPH-Insulin

Studie	Tageszeit	Symptome / Blutzucker- grenzwert	Patienten mit mindestens einem Ereignis N (%)	Ereignisse / Patientenjahr	Ereignisse insgesamt <sup>a</sup>
1530	zwischen 23.00 und 06.00 Uhr auftretend	<i>ja / &lt; 36 mg/dl</i>	2 (0,8) [D] vs. 6 (2,5) [NPH]; p: k.A. OR: 0,33 95%-KI [0,07; 1,67] <sup>b</sup>	k.A.	74 [D] vs. 187 [NPH] <sup>d</sup> ; p: k.A.
		<i>ja / &lt; 70 mg/dl</i>	62 (26,2) [D] vs. 105 (44,1) [NPH]; p: k.A. OR: 0,45 95%-KI [0,31; 0,67] <sup>b</sup>	k.A.	
1659	zwischen 23.00 und 06.00 Uhr auftretend	<i>ja / &lt; 36 mg/dl</i>	4 (3,2) [D] vs. 10 (6,8) [NPH]; p: k.A. OR: 0,45 95%-KI [0,14; 1,47] <sup>b</sup>	k.A.	44 [D] vs. 106 [NPH] <sup>d</sup> ; p: k.A.
		<i>ja / &lt; 70 mg/dl</i>	20 (16,0) [D] vs. 44 (30,1) [NPH]; p: k.A. OR: 0,44 95%-KI [0,24; 0,80] <sup>b</sup>	k.A.	

(Fortsetzung)

## Tabelle 53 (Fortsetzung): Nächtliche symptomatische Hypoglykämien, bestätigt durch Blutzuckermessung – Insulin Detemir vs. NPH-Insulin

a: Angaben als absolute Ereignisse über die gesamte Studiendauer, wenn nicht anders angegeben.

b: Odds Ratio und zugehöriges 95%-Konfidenzintervall aus eigener Berechnung.

c: Eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [23]).

d: Blutzuckergrenzwert < 50 mg/dl.

[D]: Detemir. [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.

### Insulin Detemir vs. Insulin Glargin

Angaben zu nicht schweren nächtlichen Hypoglykämien für die Studien zum Vergleich Insulin Detemir vs. Insulin Glargin finden sich in Tabelle 54. Für alle Studien fanden sich Angaben zu solchen nächtlichen Hypoglykämien, bei denen eine Kombination aus Hypoglykämie-assoziierten Symptomen und einer bestätigenden Blutzuckermessung < 50 mg/dl vorlag, sowohl für den Anteil der Patienten mit mindestens einem Ereignis als auch für die Gesamtzahl der Ereignisse.

#### Therapieschema „Orale Antidiabetika in Kombination mit Basalinsulin“

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

#### Therapieschema „Intensivierte Insulintherapie“

In beiden Studien zum Therapieschema „Intensivierte Insulintherapie“ zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Auch in der Meta-Analyse der beiden Studien ergaben sich keine auffälligen Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

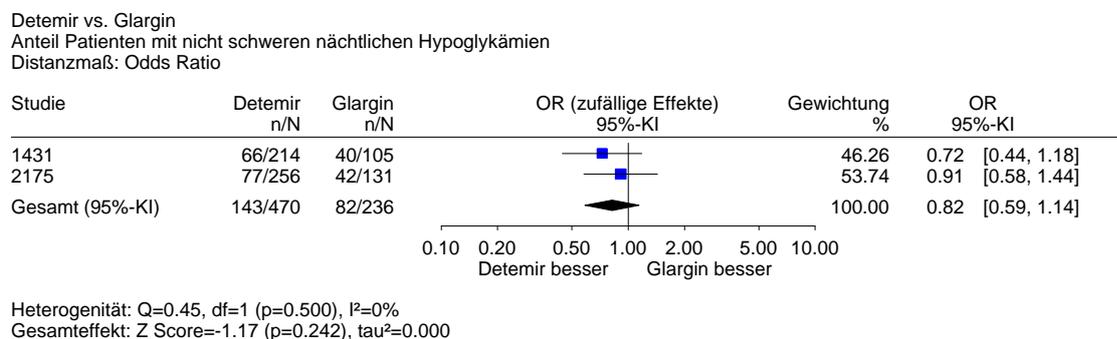


Abbildung 23: Meta-Analyse Insulin Detemir ein- oder zweimal täglich vs. Insulin Glargin einmal täglich abends, jeweils in Kombination mit Insulin Aspart zu den Mahlzeiten im Rahmen einer intensivierten Insulintherapie; Anteil Patienten mit nicht schweren nächtlichen Hypoglykämien, bestätigt durch eine gleichzeitige Blutzuckermessung < 50 mg/dl

Tabelle 54: Nächtliche symptomatische Hypoglykämien, bestätigt durch Blutzuckermessung – Insulin Detemir vs. Insulin Glargin

Studie	Tageszeit	Symptome / Blutzucker- grenzwert	Patienten mit mindestens einem Ereignis	Ereignisse / Patientenjahr	Ereignisse insgesamt <sup>a</sup>
<b>Detemir vs. Insulin Glargin</b>					
1373	zwischen 23.00 und 06.00 Uhr auftretend	<i>ja /</i> <i>PG &lt; 56</i> <i>mg/dl</i>	73 (25,1) [D] vs. 71 (24,4) [G] p = 0,8476 <sup>b</sup> OR: 1,04 95%-KI [0,71; 1,51] <sup>c</sup>	k.A.	212 [D] vs. 192 [G]; p: k.A.
1431	zwischen 23.00 und 06.00 Uhr auftretend	<i>ja /</i> <i>PG &lt; 56</i> <i>mg/dl</i>	66 (30,8) [D] vs. 40 (38,1) [G]; p = 0,1962 <sup>b</sup>	k.A.	229 [D] vs. 124 [G]; p: k.A.
2175	zwischen 23.00 und 06.00 Uhr auftretend	<i>ja /</i> <i>PG &lt; 56</i> <i>mg/dl</i>	77 (30,1) [D] vs. 42 (32,1) [G]; p = 0,7274 <sup>d</sup>	2,07 [D] vs. 1,88 [G]; p: k.A.	241 [D] vs. 114 [G]; p: k.A.
<p>a: Angaben als absolute Ereignisse über die gesamte Studiendauer, wenn nicht anders angegeben.  b: Eigene Berechnung mittels <math>\chi^2</math>-Test.  c: Odds Ratio und zugehöriges Konfidenzintervall aus eigener Berechnung.  d: Fisher's exakter Test.</p> <p>[D]: Detemir. [G]: Glargin. k.A.: keine Angaben. RR: Relatives Risiko. KI: Konfidenzintervall. PG: Plasmaglukose.  <i>kursiv</i>: Angaben laut jeweiligem Studienbericht; in öffentlich zugänglicher Publikation keine oder unzureichende Angaben.</p>					

#### **5.3.4.8 Gemeinsame Betrachtung von nicht schweren Hypoglykämien und der langfristigen Blutzuckersenkung**

An dieser Stelle erfolgt zunächst die gemeinsame Betrachtung auf Basis der in den vorhergehenden Abschnitten dargestellten Ergebnisse zum HbA1c-Wert (Abschnitt 5.3.4.1) und zu den nicht schweren Hypoglykämien (Abschnitte 5.3.4.6 und 5.3.4.7), also auf Basis aggregierter Daten. Die Beurteilung erfolgt analog zu derjenigen in Abschnitt 5.3.4.5 (gemeinsame Betrachtung von schweren / schwerwiegenden Hypoglykämien und der langfristigen Blutzuckersenkung). Wie in Abschnitt 5.3.4.6 beschrieben, wurde im Falle von nicht schweren Hypoglykämien zusätzlich aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials eine adjustierte Grenze bei einem Odds Ratio von 0,75 angesetzt, um für einen möglichen Bias in den Ergebnissen zu kontrollieren. Wenn das 95 %-Konfidenzintervall eines Odds Ratios für den Vergleich von nicht schweren Hypoglykämien bei vergleichbarer langfristiger Blutzuckersenkung vollständig unterhalb der Grenze von 0,75 lag, so wurde das Ergebnis als hinreichend ergebnissicher angesehen.

Im Rahmen des Anhörungsverfahrens zum Vorbericht erklärten sich die Herstellerfirmen bereit, für die vorliegende Nutzenbewertung Datenauswertungen auf Basis individueller Patientendaten (IPD) zur gemeinsamen Betrachtung von Hypoglykämien und der langfristigen Blutzuckersenkung anzufertigen und dem IQWiG zur Verfügung zu stellen. Eine entsprechende Anfrage zu den Auswertungen erfolgte im Anschluss an die wissenschaftliche Erörterung vom 17.06.2008. Eine Übermittlung von Ergebnissen innerhalb der gesetzten Frist erfolgte jedoch nur von der Firma Novo Nordisk. Die angefragten Daten waren vollständig. Die Anfragen umfassten Auswertungen der Raten zu nicht schweren Hypoglykämien (tagsüber und nächtlich) mittels logistischer Regression, jeweils adjustiert für die Änderung des HbA1c-Wertes von Studienbeginn bis -ende. Nicht schwere Hypoglykämien wurden dabei definiert als solche, bei denen Hypoglykämie-assoziierte Symptome und eine bestätigende Blutzuckermessung unterhalb eines bestimmten Blutzuckergrenzwertes vorlag. Es lagen Daten zu den Blutzuckergrenzwerten  $< 36$  mg/dl und  $< 70$  mg/dl vor. Die Ergebnisse der IPD-Analysen werden nachfolgend denen der aggregierten Daten gegenübergestellt.

Die zur Verfügung gestellten IPD-Analysen enthielten auch Ergebnisse zu nicht schweren Hypoglykämien tagsüber, also disjunkt zu den nächtlichen Hypoglykämien. Diese können bedeutende Zusatzinformationen liefern. In dem Fall, dass sich bez. der nächtlichen Hypoglykämien ein Vorteil für eine Therapie zeigt, bez. der Gesamtraten jedoch nicht, besteht die Möglichkeit, dass es bez. der disjunkten Untergruppe, also der Hypoglykämien tagsüber, einen Nachteil für diese Therapie gibt. Liegen Daten zum Anteil der Patienten mit mindestens einem Ereignis nur für nächtliche Hypoglykämien und zu den Gesamtraten vor, so bliebe dieser Nachteil unentdeckt.

Die Ergebnisse zu den von der Firma Sanofi-Aventis und der Firma Novo Nordisk zur Verfügung gestellten IPD-Analysen finden sich in tabellarischer Form in Anhang F.

**Insulin Glargin vs. NPH-Insulin**

Die gemeinsame Betrachtung ist in Tabelle 55 schematisch dargestellt.

Die Bewertungen der gemeinsamen Betrachtung erfolgten für den Vergleich Insulin Glargin vs. NPH-Insulin an dieser Stelle nur anhand aggregierter Daten. Die Firma Sanofi-Aventis hatte die angefragten Auswertungen auf Basis von individuellen Patientendaten (IPD) und die darin enthaltenen Ergebnisse zu Hypoglykämien tagsüber erst nach der internen Finalisierung der Ergebnistabellen zur Verfügung gestellt. Der Einfluss dieser Analysen auf das Fazit der vorliegenden Nutzenbewertung wird deshalb gesondert in Abschnitt 5.5.1 dargestellt.

Tabelle 55: Schematische Darstellung der gemeinsamen Betrachtung von nicht schweren Hypoglykämien und der langfristigen Blutzuckersenkung anhand aggregierter Daten für den Vergleich Insulin Glargin vs. NPH-Insulin nach Therapieschema

Therapieschema	Studien	Langfristige Blutzuckersenkung (HbA1c)	Nicht schwere Hypoglykämien gesamt		Nicht schwere Hypoglykämien tagsüber		Nicht schwere nächtliche Hypoglykämien	
			Hypoglykämien	Gemeinsame Betrachtung	Hypoglykämien	Gemeinsame Betrachtung	Hypoglykämien	Gemeinsame Betrachtung
[G] 1x abends vs. [NPH] 1x abends; + OAD	3002, 4001(A), 4002, 4012, 4013, 6001	G = NPH	G ~ NPH	↔	-	-	G > NPH	G+
[G] 1x morgens vs. [NPH] 1x morgens; + OAD	3102	G = NPH	?	?	-	-	?	?
[G] 1x morgens vs. [NPH] 1x abends; + OAD	4001(M)	G > NPH	?	?	-	-	?	?
[G] 1x abends vs. [NPH] 2x; + Normalinsulin	3006	G = NPH	G ~ NPH	↔	-	-	G ~ NPH	↔

(Fortsetzung)

Tabelle 55 (Fortsetzung): Schematische Darstellung der gemeinsamen Betrachtung von nicht schweren Hypoglykämien und der langfristigen Blutzuckersenkung anhand aggregierter Daten für den Vergleich Insulin Glargin vs. NPH-Insulin nach Therapieschema

Therapieschema	Studien	Langfristige Blutzuckersenkung (HbA1c)	Nicht schwere Hypoglykämien gesamt		Nicht schwere Hypoglykämien tagsüber		Nicht schwere nächtliche Hypoglykämien	
			Hypoglykämien	Gemeinsame Betrachtung	Hypoglykämien	Gemeinsame Betrachtung	Hypoglykämien	Gemeinsame Betrachtung
			[G] 1x abends vs. [NPH] 2x; + OAD und/oder + Normalinsulin	4016	G = NPH	G ~ NPH	↔	-

Zeichenerklärung: 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 zugunsten bzw. zuungunsten 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+: Beleg für einen Vorteil von Insulin Glargin.

Bemerkung: Die Aussagen in dieser Tabelle zur Signifikanz der Effekte bei Hypoglykämien beziehen sich auf die adjustierte Grenze von 0,75.

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, zeigten sich bei vergleichbarer Blutzuckersenkung keine statistisch signifikanten Unterschiede bez. nicht schwerer bestätigter Hypoglykämien gesamt. In der gemeinsamen Betrachtung ergab sich daraus kein Hinweis auf oder Beleg für einen Vorteil einer der beiden Therapieoptionen. Bei nicht schweren nächtlichen Hypoglykämien zeigte sich hingegen in Bezug auf die adjustierte Grenze (obere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls des Odds Ratios unterhalb von 0,75) ein hinreichend großer Effekt, der als nicht allein mit Bias erklärbar angesehen wurde. Dies ergab in der gemeinsamen Betrachtung einen Beleg für einen Vorteil von Insulin Glargin im Vergleich zur einmal täglichen, also nicht therapieoptimierten Gabe von NPH-Insulin in diesem Therapieschema.

Sowohl für den Vergleich Insulin Glargin vs. NPH-Insulin einmal täglich morgens als auch für den Vergleich Insulin Glargin einmal täglich abends vs. NPH-Insulin einmal täglich morgens fanden sich keine Angaben zu durch Blutzuckermessung bestätigten nicht schweren Hypoglykämien. Die Bewertung blieb für diese beiden Therapieschemata daher unklar.

*Therapieschema „Intensivierte Insulintherapie“*

Für den Vergleich Insulin Glargin einmal täglich abends vs. NPH-Insulin einmal täglich abends oder zweimal täglich, jeweils in Kombination mit Normalinsulin, zeigten sich bei vergleichbarer langfristiger Blutzuckersenkung keine hinreichend großen Unterschiede bez. nicht schwerer oder nicht schwerer nächtlicher Hypoglykämien. Die gemeinsame Betrachtung zeigte zusammenfassend keinen Hinweis auf einen Vorteil einer der beiden Therapieoptionen im Rahmen einer intensivierten Insulintherapie.

*Ergebnisse der Studie 4016*

In der 5-Jahres-Studie 4016, in der Insulin Glargin einmal täglich abends mit NPH-Insulin zweimal täglich im Rahmen einer basalunterstützten oralen Therapie oder einer intensivierten Insulintherapie verglichen wurde, zeigten sich bei vergleichbarer langfristiger Blutzuckersenkung keine hinreichend großen Effekte bez. nicht schwerer und nicht schwerer nächtlicher Hypoglykämien. Somit ergab sich in der gemeinsamen Betrachtung kein Hinweis auf einen Vorteil für eine der beiden Therapieoptionen.

**Insulin Detemir vs. NPH-Insulin**

Für die Bewertungen der gemeinsamen Betrachtung standen für den Vergleich Insulin Detemir vs. NPH-Insulin Informationen auf Basis aggregierter Daten und Analysen auf Basis individueller Patientendaten zur Verfügung. Diese umfassten zusätzlich zu den angefragten Daten auch Auswertungen der Hypoglykämien gesamt, adjustiert für den HbA1c-Wert zu Studienende. Diese Informationen wurden in der Bewertung berücksichtigt.

In Tabelle 56 ist die gemeinsame Betrachtung auf Basis der aggregierten Daten schematisch dargestellt. Daran anschließend werden in Tabelle 57 diese gemeinsamen Betrachtungen denen aus der Auswertung auf Basis von IPD schematisch gegenübergestellt und eine Gesamtbeurteilung abgegeben.

Die Ergebnisse zu den von der Firma Novo Nordisk zur Verfügung gestellten IPD-Analysen finden sich in tabellarischer Form in Anhang F. Die im Text angegebenen Odds Ratios und 95 %-Konfidenzintervalle beziehen sich jeweils auf die logistischen Regressionsmodelle, bei denen das Auftreten nicht schwerer Hypoglykämien (Blutzuckergrenzwert  $< 70$  mg/dl) für die HbA1c-Änderung im Studienverlauf adjustiert wurde. Die Ergebnisse, adjustiert für den HbA1c-Wert zu Studienende, waren hiervon jeweils nicht relevant unterschiedlich.

Tabelle 56: Gemeinsame Betrachtung von nicht schweren Hypoglykämien und der langfristigen Blutzuckersenkung anhand aggregierter Daten für den Vergleich Insulin Detemir vs. NPH-Insulin nach Therapieschema

Therapieschema	Studien	Langfristige Blutzuckersenkung (HbA1c)	Nicht schwere Hypoglykämien gesamt		Nicht schwere Hypoglykämien tagsüber		Nicht schwere nächtliche Hypoglykämien	
			Hypo- glykämien	Gemeinsame Betrachtung	Hypo- glykämien	Gemeinsame Betrachtung	Hypo- glykämien	Gemeinsame Betrachtung
[D] 1x abends vs. [NPH] 1x abends; + OAD	1337	D < NPH	D > NPH	?	-	-	D > NPH	?
[D] 2x vs. [NPH] 2x; + OAD	1530	D = NPH	D > NPH	[D+]	-	-	D > NPH	[D+]
[D] 1x o. 2x vs. [NPH] 1x o. 2x; + Aspart	1336	D = NPH	D ~ NPH	↔	-	-	D ~ NPH	↔
[D] 1x abends vs. [NPH] 1x abends; + Aspart	1659	D = NPH	D ~ NPH	↔	-	-	D ~ NPH	↔

Zeichenerklärung siehe Tabelle 58.

D: Insulin Detemir. NPH: NPH-Insulin. OAD: Orale Antidiabetika. 1x: einmal täglich. 2x: zweimal täglich.

Tabelle 57: Gegenüberstellung der gemeinsamen Betrachtung von nicht schweren Hypoglykämien und der langfristigen Blutzuckersenkung anhand aggregierter Daten und IPD, inklusive einer Gesamtbeurteilung für den Vergleich Insulin Detemir vs. NPH-Insulin nach Therapieschema

Therapieschema	Studien	Nicht schwere Hypoglykämien gesamt			Nicht schwere Hypoglykämien tagsüber			Nicht schwere nächtliche Hypoglykämien		
		AD	IPD	Gesamt	AD	IPD	Gesamt	AD	IPD	Gesamt
[D] 1x abends vs. [NPH] 1x abends; + OAD	1337	?	[D+]	[D+]	-	↔	↔	?	[D+]	[D+]
[D] 2x vs. [NPH] 2x; + OAD	1530	[D+]	[D+]	[D+]	-	[D+]	[D+]	[D+]	[D+]	[D+]
[D] 1x o. 2x vs. [NPH] 1x o. 2x; + Aspart	1336	↔	↔	↔	-	↔	↔	↔	↔	↔
[D] 1x abends vs. [NPH] 1x abends; + Aspart	1659	↔	↔	↔	-	↔	↔	↔	↔	↔
Zeichenerklärung siehe Tabelle 58.										
D: Insulin Detemir. NPH: NPH-Insulin. OAD: Orale Antidiabetika. 1x: einmal täglich. 2x: zweimal täglich. AD: Aggregierte Daten. IPD: Individuelle Patientendaten.										

Tabelle 58: Zeichenerklärungen zu Tabelle 56 und Tabelle 57

D = NPH	statistisch nicht signifikanter und / oder klinisch irrelevanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen bez. der langfristigen Blutzuckersenkung.
D ~ 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	statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Insulin Detemir.
D < NPH	statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Insulin Detemir.
?	Ergebnisse sind unklar.
±	Ergebnisse unklar aufgrund heterogener oder nicht robuster Ergebnisse.
[D+]	Hinweis auf einen Vorteil von Insulin Detemir.
↔	Kein Hinweis auf eine Über- oder Unterlegenheit einer der beiden Behandlungsoptionen.

Bemerkung: Die Aussagen in dieser Tabelle zur Signifikanz der Effekte bei Hypoglykämien beziehen sich auf die adjustierte Grenze von 0,75.

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

In der Studie 1337, in der Detemir bzw. NPH-Insulin einmal täglich abends in Kombination mit Metformin angewandt wurde, traten bei einer statistisch signifikant und auch klinisch relevant stärkeren Blutzuckersenkung unter NPH-Insulin weniger nicht schwere und nicht schwere nächtliche Hypoglykämien unter Insulin Detemir auf. In der gemeinsamen Betrachtung allein auf Basis der aggregierten Daten blieb der Einfluss der geringeren Blutzuckersenkung unter Insulin Detemir unklar. In der IPD-Analyse, in der für den HbA1c-Wert adjustiert wurde, zeigte sich sowohl für nicht schwere (OR 0,38; 95 %-KI [0,23; 0,61]) als auch für nicht schwere nächtliche Hypoglykämien (OR 0,32; 95 %-KI [0,17; 0,61]) ein statistisch signifikanter und, bezogen auf die adjustierte Grenze, auch hinreichend großer Effekt. Dadurch erwies sich der Einfluss der geringeren langfristigen Blutzuckersenkung unter Insulin Detemir als irrelevant für den Effekt bei den Hypoglykämien. In der Gesamtbewertung der gemeinsamen Betrachtung von nicht schweren Hypoglykämien gesamt bzw. nicht schweren nächtlichen Hypoglykämien und der langfristigen Blutzuckersenkung ergab sich daher für die Einzelstudie 1337 jeweils ein Hinweis auf einen Vorteil von Insulin Detemir im Vergleich zu NPH-Insulin.

Für nicht schwere Hypoglykämien tagsüber zeigte sich in der IPD-Analyse kein hinreichend großer Effekt, sodass sich hier kein Hinweis auf einen Vorteil einer der beiden Therapieoptionen ergab (OR 0,47; 95 %-KI [0,28; 0,81]).

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

In der Studie 1530 zeigten sich bei vergleichbarer Blutzuckersenkung sowohl bei nicht schweren Hypoglykämien gesamt als auch bei nicht schweren nächtlichen Hypoglykämien große Effekte zugunsten von Insulin Detemir, die als nicht allein durch Bias erklärbar angesehen wurden. Somit ergab sich in der gemeinsamen Betrachtung für diese Hypoglykämien allein auf Basis aggregierter Daten ein Hinweis auf einen Vorteil für Insulin Detemir gegenüber NPH-Insulin. Dieses Ergebnis wurde durch die IPD-Analysen bestätigt (gesamt: OR 0,35; 95 %-KI [0,23; 0,53]; nächtlich: OR 0,45; 95 %-KI [0,31; 0,67]).

Bei nicht schweren Hypoglykämien tagsüber zeigte sich in der gemeinsamen Betrachtung auf Basis der IPD-Analyse ebenfalls ein Hinweis auf einen Vorteil von Insulin Detemir gegenüber NPH-Insulin für dieses Therapieschema (OR 0,42; 95 %-KI [0,28; 0,61]).

*Therapieschema „Intensivierte Insulintherapie“*

In der Studie 1336 zeigte sich in der gemeinsamen Betrachtung allein auf Basis aggregierter Daten kein Hinweis auf einen Vorteil einer der beiden Therapieoptionen. Dieses Ergebnis wurde in den IPD-Analysen für die nicht schweren Hypoglykämien gesamt bestätigt (OR

0,86; 95 %-KI [0,59; 1,27]). Für nicht schwere nächtliche Hypoglykämien zeigten sich in den als primär angesehenen Analysen zum Blutzuckergrenzwert  $< 70$  mg/dl, bezogen auf die adjustierte Grenze, keine hinreichend großen Effekte (OR 0,57; 95 %-KI [0,36; 0,91]). Bezogen auf den Blutzuckergrenzwert 36 mg/dl zeigte sich bei Adjustierung für die HbA1c-Änderung im Studienverlauf (OR 0,22; 95 %-KI [0,06; 0,74]), nicht jedoch bei Adjustierung für den HbA1c-Wert zu Studienende (OR 0,23; 95 %-KI [0,07; 0,78]) ein hinreichend großer Effekt. Insgesamt kann das Ergebnis nicht als robust angesehen werden, sodass sich kein Hinweis auf einen Vorteil einer der beiden Therapieoptionen ableiten lässt. Für nicht schwere Hypoglykämien tagsüber zeigten sich in den IPD-Analysen keine statistisch signifikanten Unterschiede (OR 0,89; 95 %-KI [0,61; 1,31]), sodass sich kein Hinweis auf einen Vorteil einer der beiden Therapieoptionen ergab.

Auch die Studie 1659 zeigte bez. der Gesamtraten nicht schwerer Hypoglykämien und der nicht schweren nächtlichen Hypoglykämien in der gemeinsamen Betrachtung allein auf Basis aggregierter Daten keinen Hinweis auf einen Vorteil einer der beiden Therapieoptionen. Dies wurde jeweils durch die IPD-Analysen bestätigt (gesamt: OR 0,51; 95 %-KI [0,31; 0,84]; nächtlich: OR 0,45; 95 %-KI [0,25; 0,81]). Insgesamt ergab sich kein Hinweis auf einen Vorteil einer der Therapieoptionen.

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

Für die Studien zum Direktvergleich der beiden langwirksamen Insulinanaloga lagen neben aggregierten Daten Auswertungen auf Basis von individuellen Patientendaten vor.

In Tabelle 59 sind zunächst die gemeinsamen Betrachtungen von Hypoglykämien und des HbA1c-Werts für die verschiedenen Therapieschemata auf Grundlage der aggregierten Daten dargestellt. In Tabelle 60 werden diese mit den Auswertungen auf Basis von IPD zu einer Gesamtbeurteilung zusammengeführt.

#### *Therapieschema „Orale Antidiabetika in Kombination mit Basalinsulin“*

Auf Basis aggregierter Daten ergab sich für die Anwendung im Rahmen einer basalunterstützten oralen Therapie in der gemeinsamen Betrachtung der langfristigen Blutzuckersenkung und nicht schwerer Hypoglykämien (gesamt, tagsüber und nächtlich) kein Hinweis auf einen Vorteil einer der beiden Therapieoptionen. Dies wurde in den IPD-Analysen bestätigt (gesamt: OR 0,85; 95 %-KI [0,60; 1,20]; tagsüber: OR 0,81; 95 %-KI [0,58; 1,14]; nächtlich: OR 1,05; 95 %-KI [0,73; 1,51]).

#### *Therapieschema „Intensivierte Insulintherapie“*

Auch im Rahmen der intensivierten Insulintherapie zeigte sich in der gemeinsamen Betrachtung der langfristigen Blutzuckersenkung und nicht schwerer Hypoglykämien (gesamt, tagsüber und nächtlich) sowohl auf Basis von aggregierten Daten als auch auf Basis

individueller Patientendaten kein Hinweis auf einen Vorteil einer der beiden langwirksamen Insulinanaloga (gesamt: OR 0,97; 95 %-KI [0,68; 1,40]; tagsüber: OR 0,91; 95 %-KI [0,65; 1,28]; nächtlich: OR 0,98; 95 %-KI [0,71; 1,36]).

Tabelle 59: Gemeinsame Betrachtung von nicht schweren Hypoglykämien und der langfristigen Blutzuckersenkung anhand aggregierter Daten – Insulin Detemir vs. Insulin Glargin

Therapieschema	Studien	Langfristige Blutzuckersenkung (HbA1c)	Nicht schwere Hypoglykämien gesamt		Nicht schwere Hypoglykämien tagsüber		Nicht schwere nächtliche Hypoglykämien	
			Hypoglykämien	Gemeinsame Betrachtung	Hypoglykämien	Gemeinsame Betrachtung	Hypoglykämien	Gemeinsame Betrachtung
[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	↔
<p>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.                      -: keine Daten vorhanden.</p> <p>D: Insulin Detemir. G: Insulin Glargin. OAD: Orale Antidiabetika. 1x: einmal täglich. 2x: zweimal täglich.</p>								

Tabelle 60: Gegenüberstellung der gemeinsamen Betrachtung von nicht schweren Hypoglykämien und der langfristigen Blutzuckersenkung anhand aggregierter Daten und IPD, inklusive einer Gesamtbeurteilung – Insulin Detemir vs. Insulin Glargin

Therapieschema	Studien	Nicht schwere Hypoglykämien gesamt			Nicht schwere Hypoglykämien tagsüber			Nicht schwere nächtliche Hypoglykämien		
		AD	IPD	Gesamt	AD	IPD	Gesamt	AD	IPD	Gesamt
[D] 1x oder 2x vs. [G] 1x abends; + OAD	1373	↔	↔	↔	-	↔	↔	↔	↔	↔
[D] 1x oder 2x vs. [G] 1x abends; + Aspart (+ OAD)	1431, 2175	↔	↔	↔	-	↔	↔	↔	↔	↔
-: keine Daten vorhanden. ↔: Kein Hinweis auf eine Über- oder Unterlegenheit einer der beiden Behandlungsoptionen.  D: Insulin Detemir. G: Insulin Glargin. OAD: Orale Antidiabetika. 1x: einmal täglich. 2x: zweimal täglich. AD: Aggregierte Daten. IPD: Individuelle Patientendaten.										

### **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. Ein internationaler Konsens zu einer Definition liegt nicht vor. Zumindest die folgenden Dimensionen sollte ein Instrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität jedoch umfassen: psychisches Befinden, Funktionsfähigkeit im Alltag und Beruf, soziale Beziehungen und körperliche Verfassung [77].

In insgesamt 4 der eingeschlossenen Studien wurden Fragebögen verwendet, die zumindest einen Teil der Zielgröße „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ abbilden.

In einer Studie (1659) wurde der SF-36v2 verwendet. Dieser Fragebogen wird zwar in der Patient-Reported Outcome and Quality of Life Instruments Database (PROQOLID) als ein Instrument zur Messung des Gesundheitsstatus angegeben, dennoch bildet er als ein multidimensionales Instrument alle oben genannten Dimensionen zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ab. Aus diesem Grund wurde er für die vorliegende Nutzenbewertung zur Erfassung der allgemeinen gesundheitsbezogenen Lebensqualität herangezogen.

In 2 Studien (3002, 3006) wurde der Well-being Questionnaire (W-BQ22) verwendet. Dieser Fragebogen bildet einen Teilbereich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ab, nämlich insbesondere psychische Aspekte.

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

Detaillierte Informationen zu den einzelnen Fragebögen können der Tabelle 62 entnommen werden. Tabelle 61 gibt eine Übersicht über die vorliegenden Studien und jeweils verwendeten Instrumente zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Tabelle 61: Gesamtübersicht über die vorliegenden Studien und jeweils verwendeten Instrumente zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Therapieschema          <b>Instrumente</b>	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					
<p>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<sup>TM</sup> Health Survey. W-BQ22: Well-being Questionnaire.</p>										

Tabelle 62: Allgemeine Beschreibung der in den Studien verwendeten Instrumente zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität

<b>Diabetes Health Profile Questionnaire (DHP-18)<sup>a</sup></b>	
<b>Dimensionen (Subskalen)</b>	Psychological distress (6 Items) Barriers to activity (7 Items) Disinhibited eating (5 Items)
<b>Instrument ist validiert</b>	Ja
<b>Antwortmöglichkeiten</b>	4-Punkte-Likert-Skala
<b>Verfügbare Scores</b>	Scores für Dimensionen
<b>Minimum Score</b>	k.A.
<b>Maximum Score</b>	k.A.
<b>Gewichtung für Scores</b>	Nein
<b>Richtung der Skalen</b>	Niedrigere Werte bedeuten eine bessere Bewertung
<b>Minimal Important Difference (MID)</b>	Nicht evaluiert
<b>SF-36v2 Health Survey<sup>a</sup></b>	
<b>Dimensionen (Subskalen)</b>	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)
<b>Instrument ist validiert</b>	Ja
<b>Antwortmöglichkeiten</b>	5- bis 6-Punkt-Likert Skala
<b>Verfügbare Scores</b>	Scores für Dimensionen; Physical Component Summary; Mental Component Summary
<b>Minimum Score</b>	0
<b>Maximum Score</b>	100
<b>Gewichtung für Scores</b>	Nein
<b>Richtung der Skalen</b>	Höhere Werte bedeuten eine bessere Bewertung
<b>Minimal Important Difference (MID)</b>	Ja. Unterschiedliche Angaben für die einzelnen Dimensionen sowie Gesamtscores auf der Grundlage von Normbased Scores <sup>b</sup>

(Fortsetzung)

Tabelle 62 (Fortsetzung): Allgemeine Beschreibung der in den Studien verwendeten Instrumente zur Erfassung der gesundheitsbezogene Lebensqualität

<b>Well-being Questionnaire (W-BQ22)<sup>a</sup></b>	
<b>Dimensionen (Subskalen)</b>	Depression (6 Items) Anxiety (6 Items) Energy (4 Items) Positive Well-being (6 Items)
<b>Instrument ist validiert</b>	Ja
<b>Antwortmöglichkeiten</b>	4-Punkte-Likert-Skala
<b>Verfügbare Scores</b>	Gesamtscores; Scores für Dimensionen
<b>Minimum Score</b>	Gesamtscores: 0 Scores für Dimensionen: 0
<b>Maximum Score</b>	Gesamtscores: 66 Scores für Dimensionen: Depression, Anxiety, Positive Well-being: 18 Energy: 12
<b>Gewichtung für Scores</b>	Nein
<b>Richtung der Skalen</b>	General Well-being: Höhere Werte bedeuten eine bessere Bewertung Energy, Positive Well-being: Höhere Werte bedeuten eine bessere Bewertung Depression, Anxiety: Niedrigere Werte bedeuten eine bessere Bewertung
<b>Minimal Important Difference (MID)</b>	Nicht evaluiert
a: Quelle: PROQOLID [78] b: Quelle: SF-36 User Manual [79]	

### ***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 62 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 63 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 62. 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 [80] 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.

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 [80]. Wie der Tabelle zur Studienqualität in Abschnitt 5.2.3 zu entnehmen ist, wurden alle Studien im offenen Design durchgeführt. Dadurch besteht für diesen Endpunkt ein hohes Verzerrungspotenzial. Dies schränkt die Aussagekraft der Ergebnisse generell erheblich ein.

Tabelle 63: Übersicht über die für die Bewertung der Studien wichtigen Kriterien für die verwendeten Instrumente zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Kriterium	3002	3006	1336	1659
<b>Instrumente</b>	<i>W-BQ22</i>	<i>W-BQ22</i>	<i>DHP-2 (später DHP-18 benannt)</i>	<i>SF-36v2</i>
<b>Instrument valide für Studienpopulation?</b>	<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>
<b>Gruppen zur Baseline vergleichbar?</b>	<i>ja</i>	<i>ja</i>	<i>k.A.</i>	<i>ja</i>
<b>Richtung der Skalen laut Studie</b>	<i>gleiche Angaben wie in Tabelle 62</i>	<i>gleiche Angaben wie in Tabelle 62</i>	<i>höhere Werte bedeuten eine Verbesserung</i>	<i>gleiche Angaben wie in Tabelle 62</i>
<b>Standardscoring</b>	<i>gleiche Angaben wie in Tabelle 62</i>	<i>gleiche Angaben wie in Tabelle 62.</i>	<i>k.A.</i>	<i>gleiche Angaben wie in Tabelle 62</i>
<b>Standardskalierung</b>	<i>ja</i>	<i>ja</i>	<i>nein, Skala von 0 bis 100</i>	<i>ja</i>

(Fortsetzung)

Tabelle 63 (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
<b>Umgang mit fehlenden Werten</b>	<p>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.</p> <p>Bei Fehlen einer Dimension wurde der Gesamtscore des Fragebogens nicht berechnet.</p> <p>Bei fehlenden Fragebögen wurde LOCF angewandt.</p>	<p>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.</p> <p>Bei Fehlen einer Dimension wurde der Gesamtscore des Fragebogens nicht berechnet.</p> <p>Bei fehlenden Fragebögen wurde LOCF angewandt.</p>	k.A.	<p>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.</p> <p>Bei Fehlen einer Dimension wurden die Gesamtscores des Fragebogens nicht berechnet.</p> <p>Bei fehlenden Fragebögen wurde LOCF angewandt.</p>
<b>Erhebung in gesamter Studienpopulation?</b>	<p>Nein, da nicht für alle Länder validierte Sprachversionen vorlagen.</p> <p>Nichtberücksichtigungsrate:  <math>\approx 12\%</math> [G]  <math>\approx 15\%</math> [NPH]</p>	<p>Nichtberücksichtigungsrate:  <math>13,5\%</math> [G]  <math>6,5\%</math> [NPH]</p>	<p>Nein, da nicht für alle Länder validierte Sprachversionen vorlagen. Keine Anwendung in Slowenien.</p> <p>Nichtberücksichtigungsrate:  <math>11,2\%</math> [D]  <math>8,8\%</math> [NPH]</p>	<p>Nichtberücksichtigungsrate:  <math>12,7\%</math> [D]  <math>14,6\%</math> [NPH]</p>
<b>MID / klinische Relevanz</b>	nein	nein	nein	nein
<p>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 Questionnaire. SF-36v2: SF-36v2<sup>TM</sup> Health Survey. DHP-18: Diabetes Health Profile.</p> <p><i>kursiv</i>: Angaben laut Studienbericht.</p>				

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

In 2 Studien (3002, 3006) zu Insulin Glargin vs. NPH-Insulin wurde der Well-being Questionnaire (W-BQ22) als Instrument zur Erfassung des Wohlbefindens verwendet. Dieser Fragebogen bildet einen Teilbereich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ab. Weitere Informationen zum W-BQ22 können Tabelle 62 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 64 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 64: Ergebnisse zu einem Teilbereich der „gesundheitsbezogenen Lebensqualität“, erfasst mit dem W-BQ22

Studie	Instrument		Scores zu Studienbeginn <sup>a</sup>	Änderung des Scores (Studienbeginn bis -ende) <sup>a</sup>	Gruppenunterschied der Änderung (Glargin - NPH) <sup>b</sup>
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]	<i>p</i> = 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]	<i>p</i> = 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]	<i>p</i> = 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]	<i>p</i> = 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]	<i>p</i> = 0,4408

(Fortsetzung)

Tabelle 64 (Fortsetzung): Ergebnisse zu einem Teilbereich der „gesundheitsbezogenen Lebensqualität“, erfasst mit dem W-BQ22

Studie	Instrument		Scores zu Studienbeginn <sup>a</sup>	Änderung des Scores (Studienbeginn bis -ende) <sup>a</sup>	Gruppenunterschied der Änderung (Glargin - NPH) <sup>b</sup>
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
<p>a: Angaben als Median (Minimum; Maximum). b: p-Wert basiert auf ANCOVA für Rangdaten.</p> <p>[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.</p>					

***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 ergab sich kein auffälliger Unterschied zwischen einer Behandlung mit Insulin Detemir und einer Behandlung mit NPH-Insulin bez. des Teilbereichs der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der psychologischen und psychosozialen Aspekte.

Die Studie 1659 zu Insulin Detemir vs. NPH-Insulin jeweils einmal täglich in Kombination mit Insulin Aspart verwendete den SF-36v2. Dieser Fragebogen ist laut PROQOLID ein Instrument zur Erfassung des Gesundheitsstatus. Es werden jedoch alle Teilbereiche der gesundheitsbezogenen Lebensqualität abgebildet. Daher wurde dieses Instrument in die Bewertung der allgemeinen gesundheitsbezogenen Lebensqualität einbezogen. 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  $\alpha$ -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 % 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 65: Ergebnisse zur allgemeinen „gesundheitsbezogenen Lebensqualität“ – SF-36v2

Studie	Instrument		Scores zu Studienbeginn <sup>a</sup>	Änderung des Scores (Studienbeginn bis -ende) <sup>b</sup>	Gruppenunterschied der Änderung (Glargin- NPH-Insulin)
1336 <sup>c</sup>	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 <sup>d</sup>	SF-36v2	Gesamtscore	62,09 (21,05), N = 119 [D]	3,29 (1,64), N = 110 [D]	2,83; 95 %-KI [-1,56; 7,23]; p = 0,2048
		Physical Health	64,08 (19,67), N = 138 [NPH]	0,45 (1,51), N = 129 [NPH]	
		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 65 (Fortsetzung): Ergebnisse zur allgemeinen „gesundheitsbezogenen Lebensqualität“ – SF-36v2

Studie	Instrument		Scores zu Studienbeginn <sup>a</sup>	Änderung des Scores (Studienbeginn bis -ende) <sup>b</sup>	Gruppenunterschied der Änderung (Glargin - NPH-Insulin)
1659 <sup>d</sup>	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] <sup>c</sup> 82,41 (1,93), N = 138 [NPH] <sup>c</sup>	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
<p>a: Angaben als Mittelwert (Standardabweichung).  b: Angaben als Mittelwert (Standardfehler).  c: Ergebnisse zu Studienende. ANOVA <i>adjustiert für Behandlung, Land und Baselinewerte</i>.  d: Ergebnisse zu Studienende. ANOVA <i>adjustiert für Behandlung und Baselinewerte</i>.  e: Die End-of-Text-Tabellen enthielten für die Dimension Social Functioning nur die Ergebnisse zu Studienende.</p> <p>[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<sup>TM</sup> Health Survey.  <i>kursiv</i>: Angaben laut Studienbericht.</p>					

### ***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 insgesamt in 9 Studien untersucht, davon in 5 Studien zum Vergleich Insulin Glargin vs. NPH-Insulin, in 2 Studien zum Vergleich Insulin Detemir vs. NPH-Insulin und in 2 Studien zum Vergleich Insulin Detemir vs. Insulin Glargin. 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 67 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 66.

Tabelle 66: Gesamtübersicht über die vorliegenden Studien und jeweils verwendeten Instrumente für die Behandlungszufriedenheit aufgeschlüsselt nach Therapieschemata

Instrumente \ Therapieschema	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 67: Allgemeine Beschreibung der in den Studien verwendeten Instrumente zur Erfassung der Behandlungszufriedenheit

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

(Fortsetzung)

Tabelle 67 (Fortsetzung): Allgemeine Beschreibung der in den Studien verwendeten Instrumente zur Erfassung der Behandlungszufriedenheit

<b>Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire Veränderungsversion (DTSQc)<sup>a</sup></b>	
<b>Dimensionen (Subskalen)</b>	Behandlungszufriedenheit (6 Items) Hyperglykämiewahrnehmung (1 Item) Hypoglykämiewahrnehmung (1 Item)
<b>Instrument ist validiert</b>	Ja
<b>Antwortmöglichkeiten</b>	7-Punkte-Likert-Skala
<b>Verfügbare Scores</b>	Scores für Dimensionen
<b>Minimum Score</b>	Behandlungszufriedenheit: -18 Hyperglykämiewahrnehmung: -3 Hypoglykämiewahrnehmung: -3
<b>Maximum Score</b>	Behandlungszufriedenheit: 18 Hyperglykämiewahrnehmung: 3 Hypoglykämiewahrnehmung: 3
<b>Gewichtung für Scores</b>	Nein
<b>Richtung der Skalen</b>	<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
<b>Minimal Important Difference (MID)</b>	Nicht evaluiert

(Fortsetzung)

Tabelle 67 (Fortsetzung): Allgemeine Beschreibung der in den Studien verwendeten Instrumente zur Erfassung der Behandlungszufriedenheit

<b>Insulin Treatment Satisfaction Questionnaire (ITSQ)<sup>a</sup></b>	
<b>Dimensionen (Subskalen)</b>	Regimen inconvenience (5 Items) Lifestyle flexibility (3 Items) Glycemic control (3 Items) Hypoglycemic control (5 Items) Satisfaction with the insulin delivery device (6 Items)
<b>Instrument ist validiert</b>	Ja
<b>Antwortmöglichkeiten</b>	7-Punkte-Likert-Skala
<b>Verfügbare Scores</b>	Gesamtscores; Scores für Dimensionen
<b>Minimum Score</b>	Gesamtscores: 0 Scores für Dimensionen: 0
<b>Maximum Score</b>	Gesamtscores: 100 Scores für Dimensionen: 100
<b>Gewichtung für Scores</b>	Nein
<b>Richtung der Skalen</b>	Höhere Werte bedeuten eine bessere Bewertung
<b>Minimal Important Difference (MID)</b>	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 67 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 68 und Tabelle 69 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 68 und Tabelle 69 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 69.

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 [80] 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.

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 [80]. Wie der Tabelle zur Studienqualität in Abschnitt 5.2.3 zu entnehmen ist, wurden alle Studien im offenen Design durchgeführt. Daraus ergibt sich gerade für subjektive Endpunkte wie der Behandlungszufriedenheit ein hohes Verzerrungspotenzial. Dies schränkt die Aussagekraft der Ergebnisse generell erheblich ein.

Tabelle 68: 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
<b>Instrumente</b>	<i>DTSQs</i>	<i>DTSQs</i>	<i>DTSQ</i> <i>DTSQc</i>	<i>DTSQ</i> <i>DTSQc</i>	<i>DTSQc</i>
<b>Instrument valide für Studienpopulation?</b>	<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>
<b>Gruppen vergleichbar zu Studienbeginn</b>	<i>ja</i>	<i>ja</i>	<i>Nicht für Subgruppe (DTSQs) Item 2</i>	<i>ja</i>	<i>ja</i>
<b>Richtung der Skalen laut Studie</b>	<i>gleiche Angaben wie in Tabelle 67</i>	<i>gleiche Angaben wie in Tabelle 67</i>	<i>gleiche Angaben wie in Tabelle 67</i>	<i>gleiche Angaben wie in Tabelle 67</i>	<i>gleiche Angaben wie in Tabelle 67</i>
<b>Standardscoring</b>	<i>gleiche Angaben wie in Tabelle 67</i>	<i>gleiche Angaben wie in Tabelle 67</i>	<i>gleiche Angaben wie in Tabelle 67</i>	<i>gleiche Angaben wie in Tabelle 67</i>	<i>gleiche Angaben wie in Tabelle 67</i>
<b>Standardskalierung</b>	<i>ja</i>	<i>k.A.</i>	<i>k.A.</i>	<i>k.A.</i>	<i>k.A.</i>

(Fortsetzung)

Tabelle 68 (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
<b>Umgang mit fehlenden Werten</b>	<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>
<b>Erhebung in gesamter Studienpopulation?</b>	<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 68 (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
<b>Erhebung in gesamter Studienpopulation? (Fortsetzung)</b>			<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)		
<b>MID / klinische Relevanz</b>	<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>
<p>[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.</p> <p><i>kursiv:</i> Angaben laut Studienbericht.</p>					

Tabelle 69: 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

<b>Kriterium</b>	<b>1336</b>	<b>1659</b>	<b>1431</b>	<b>2175</b>
<b>Instrumente</b>	<i>DTSQs</i>	<i>DTSQ</i>	<i>ITSQ</i>	<i>ITSQ</i>
<b>Instrument valide für Studienpopulation?</b>	<i>ja</i>	<i>ja</i>	<i>ja</i>	<i>ja</i>
<b>Gruppen zur Baseline vergleichbar?</b>	k.A.	<i>ja</i>	<i>ja</i>	<i>ja</i>
<b>Richtung der Skalen laut Studie</b>	<i>Null bedeutet geringe Zufriedenheit</i>	<i>gleiche Angaben wie in Tabelle 67</i>	<i>gleiche Angaben wie in Tabelle 67</i>	<i>gleiche Angaben wie in Tabelle 67</i>
<b>Standardscoring</b>	k.A.	<i>gleiche Angaben wie in Tabelle 67</i>	<i>gleiche Angaben wie in Tabelle 67</i>	<i>gleiche Angaben wie in Tabelle 67</i>
<b>Standardskalierung</b>	<i>nein, 0 bis 100</i>	<i>ja</i>	<i>ja</i>	k.A.

(Fortsetzung)

Tabelle 69 (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
<b>Umgang mit fehlenden Werten</b>	k.A.	<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>	<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>	<i>Keine Angabe zu einzelnen Items.  Fragebögen: LOCF</i>
		<i>Fragebögen: LOCF</i>	<i>Fragebögen: k.A.</i>	
<b>Erhebung in gesamter Studienpopulation?</b>	<i>Nichtberücksichtigungsrate: 10,9 % [D] 9,1 % [NPH]</i>	<i>Nichtberücksichtigungsrate: 43,1 % [D] 42,1 % [G]</i>	<i>Nichtberücksichtigungsrate: 17,5% [D] 17,2% [NPH]</i>	<i>Nichtberücksichtigungsrate: 8,2 % [D] 10,7 % [G]</i>
<b>MID / klinische Relevanz</b>	<i>nein</i>	<i>nein</i>	<i>nein</i>	<i>nein</i>
<p>[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></p>				

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

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

Tabelle 70: 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) + OAD	je 1x (M) + OAD	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 der Regel für Zentrum und Baseline-Score) in die Berechnung eingegangen. Im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse unter Verwendung der unadjustierten Mittelwerte zeigte sich für keine Meta-Analyse eine nennenswerte Abweichung der Ergebnisse (nicht dargestellt). In den Meta-Analysen wurden als Effektmaß standardisierte Mittelwerte (Cohen's d) verwendet. Dadurch war es möglich, über das statistische Maß Cohen's d eine Einschätzung der Relevanz des Effektes abzugeben. Dafür waren die Standardabweichungen der Messungen der Skalen notwendig, diese waren jedoch in den vorliegenden Unterlagen nicht verfügbar. Es wurden daher 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). Durch die Verwendung standardisierter Mittelwerte war es weiterhin möglich, die verschiedenen Skalen (DTSQs, DTSQc) zusammenzufassen. Bei der Statusversion des DTSQ wird im Gegensatz zur Veränderungsversion die Möglichkeit von Deckeneffekten diskutiert [81], sodass eine Zusammenführung beider Instrumente in einer Meta-Analyse möglicherweise nicht sinnvoll ist. In den durchgeführten Meta-Analysen trat jedoch höchstens eine geringe statistische Heterogenität auf ( $I^2 = 11\%$ ). Auch bezogen auf die Effektschätzer zeigten sich keine Hinweise darauf, dass mit dem DTSQs kleinere Effekte gemessen werden als mit dem DTSQc. Demzufolge hatten die möglichen Deckeneffekte des DTSQs auf die vorliegenden Analysen vermutlich keine relevanten Auswirkungen. Dies zeigte auch die Sensitivitätsanalyse unter alleiniger Berücksichtigung der Studien, die den DTSQc verwendeten (Abbildung 25, Abbildung 27 und Abbildung 29).

## Dimension „Behandlungszufriedenheit“

Für dieses Therapieschema wurde sowohl die Statusversion als auch die Veränderungsversion des DTSQ verwendet (Tabelle 71).

Die Studien 4001, 4002 und 4013 verwendeten die Change-Version des DTSQ. Drei Studien (3002, 4001, 4002) berichteten Ergebnisse der Statusversion des DTSQ. In Studie 4001 wurde in den Ländern, in denen der DTSQc aufgrund fehlender Sprachvalidierung nicht verfügbar war, der DTSQs verwendet. 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).

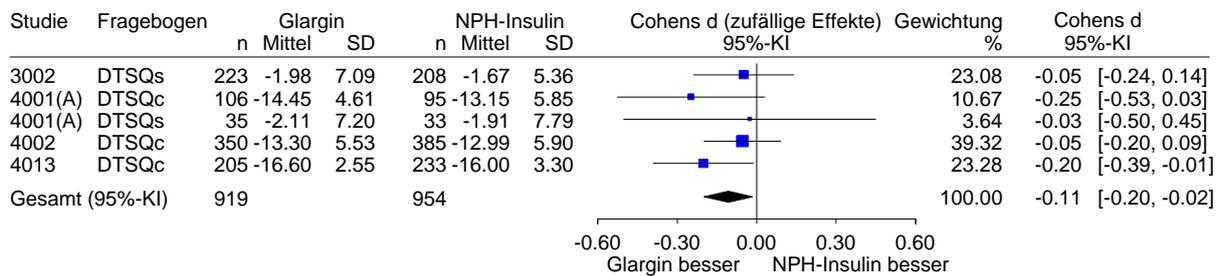
Die meta-analytische Zusammenfassung der Studien 3002, 4001(A) DTSQs, 4001(A) DTSQc, 4002 DTSQc und 4013 ergab einen statistisch signifikanten Unterschied bezogen auf die Veränderung der Therapiezufriedenheit zu Gunsten von Insulin Glargin (Abbildung 24). Da es sich um unterschiedliche Patientengruppen 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 Relevanz des Effektes gemacht wurden (siehe Tabelle 68), wurde zur Interpretation der Effekte ein statistisches Maß herangezogen. Eine Effektgröße von 0,2 bis 0,5 Standardabweichungen wird nach einer Interpretation des Cohen's d als klein angesehen [82]. Der gepoolte Effektschätzer der Meta-Analyse, gemessen in Standardabweichungen, liegt mit 0,11 (95 %-KI [-0,20; -0,02]) somit unterhalb eines kleinen Effektes. Hierbei reichte die obere Grenze des Konfidenzintervalls in den Bereich unterhalb eines kleinen Effekts von 0,2, während die untere Grenze im Bereich eines kleinen Effekts blieb.

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 lag zwar eine statistische Signifikanz zugunsten von Insulin Glargin gegenüber NPH-Insulin vor. Damit konnte die Relevanz des vorliegenden Effekts aber nicht mit Sicherheit eingeschätzt werden. 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, muss von einem hohen Verzerrungspotenzial ausgegangen werden. Dies relativierte das Ergebnis zusätzlich. Insgesamt ist der vorliegende Effekt zu klein, um nicht allein durch Bias erklärt werden zu können. Insgesamt gibt es damit keinen Beleg für eine Über- oder Unterlegenheit einer der beiden Therapieoptionen.

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

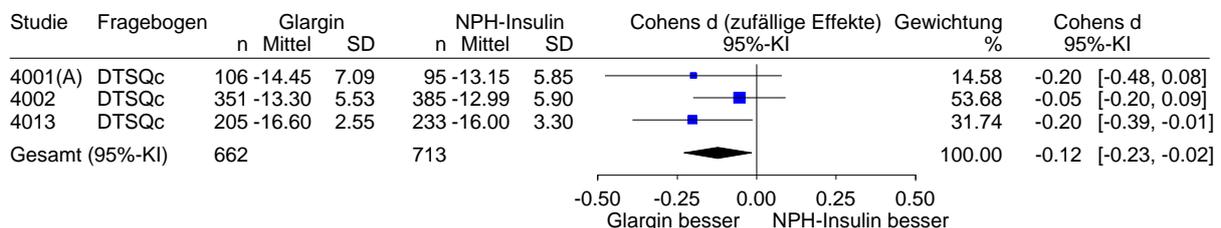


Heterogenität:  $Q=2.95$ ,  $df=4$  ( $p=0.566$ ),  $I^2=0\%$   
Gesamteffekt:  $Z\text{ Score}=-2.31$  ( $p=0.021$ ),  $\tau^2=0.000$

Zur einheitlichen Darstellung der Effektrichtungen der Meta-Analysen des vorliegenden Berichtes wurde ggf. das Vorzeichen der Effektschätzer umgedreht. Für die Studie 4002 wurden aufgrund geringerer Nichtberücksichtigungsraten die Daten des DTSQc anstatt des DTSQs verwendet.

Abbildung 24: Meta-Analyse Insulin Glargin vs. NPH-Insulin; DTSQs und DTSQc – Dimension „Behandlungszufriedenheit“

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



Heterogenität:  $Q=1.83$ ,  $df=2$  ( $p=0.400$ ),  $I^2=0\%$   
Gesamteffekt:  $Z\text{ Score}=-2.26$  ( $p=0.024$ ),  $\tau^2=0.000$

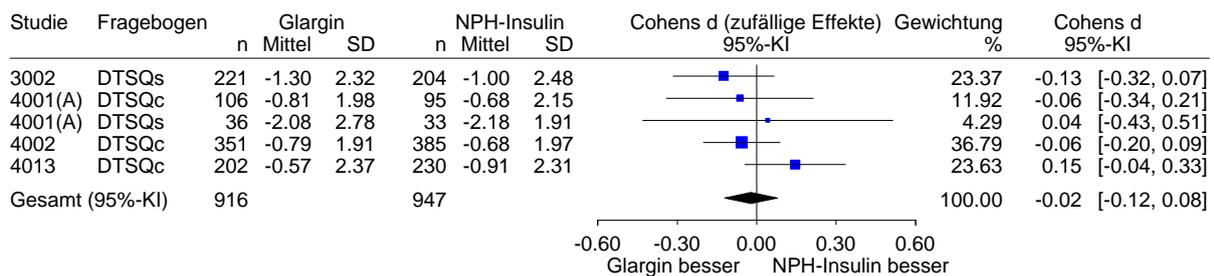
Zur einheitlichen Darstellung der Effektrichtungen der Meta-Analysen des vorliegenden Berichtes wurde ggf. das Vorzeichen der Effektschätzer umgedreht.

Abbildung 25: Meta-Analyse Insulin Glargin vs. NPH-Insulin; DTSQc – Dimension „Behandlungszufriedenheit“ (Sensitivitätsanalyse).

## Dimension Hyperglykämiewahrnehmung des DTSQ

In keiner der Studien zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin Glargin und NPH-Insulin in Bezug auf die Dimension „Hyperglykämiewahrnehmung“. Auch die metaanalytische Zusammenfassung der Studien ergab keinen Hinweis auf eine Über- oder Unterlegenheit einer der Therapieoptionen.

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

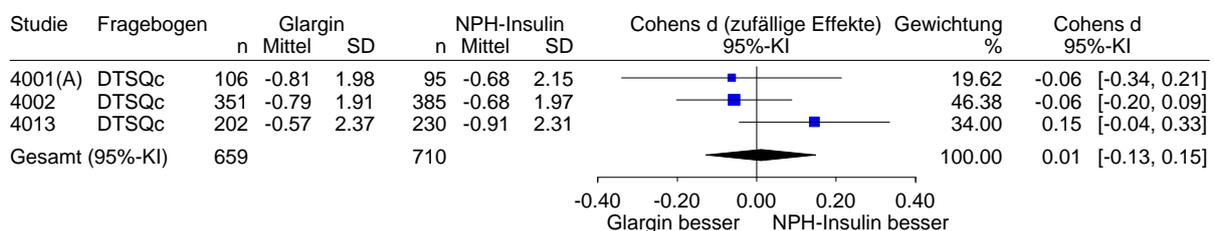


Heterogenität:  $Q=4.51$ ,  $df=4$  ( $p=0.342$ ),  $I^2=11.2\%$   
Gesamteffekt:  $Z\ Score=-0.42$  ( $p=0.671$ ),  $\tau^2=0.002$

Zur einheitlichen Darstellung der Effektrichtungen der Meta-Analysen des vorliegenden Berichtes wurde hier das Vorzeichen der Effektschätzer umgedreht. Für die Studie 4002 wurden aufgrund geringerer Nichtberücksichtigungsraten die Daten des DTSQc anstatt des DTSQs verwendet.

Abbildung 26: Meta-Analyse Insulin Glargin vs. NPH-Insulin; DTSQs und DTSQc – Dimension „Hyperglykämiewahrnehmung“

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



Heterogenität:  $Q=3.04$ ,  $df=2$  ( $p=0.218$ ),  $I^2=34.3\%$   
Gesamteffekt:  $Z\ Score=0.15$  ( $p=0.878$ ),  $\tau^2=0.005$

Zur einheitlichen Darstellung der Effektrichtungen der Meta-Analysen des vorliegenden Berichtes wurde hier das Vorzeichen der Effektschätzer umgedreht.

Abbildung 27: Meta-Analyse Insulin Glargin vs. NPH-Insulin; DTSQc – Dimension „Hyperglykämiewahrnehmung“ (Sensitivitätsanalyse)

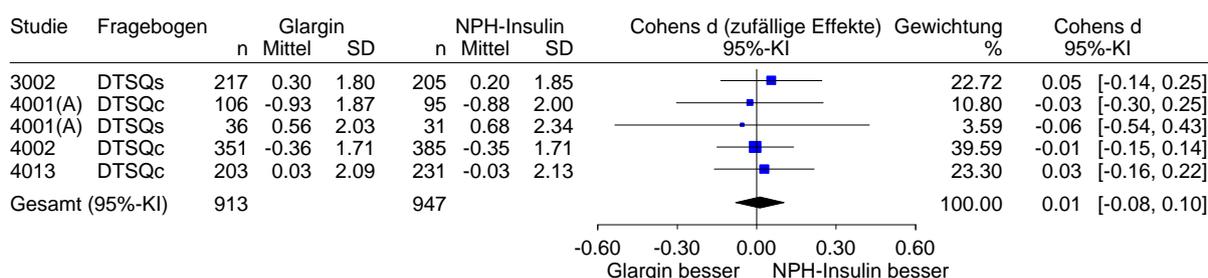
## Dimension Hypoglykämiewahrnehmung des DTSQ

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 ebenfalls keinen Hinweis auf eine Über- oder Unterlegenheit von Insulin Glargin oder NPH-Insulin.

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 ( $p=0.796$ ),  $\tau^2=0.000$ 

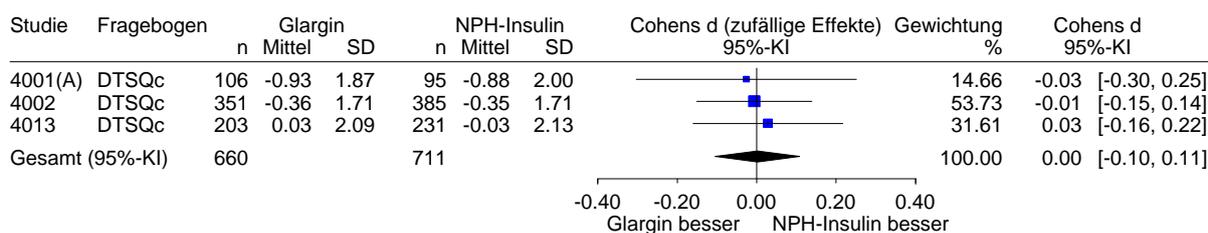
Zur einheitlichen Darstellung der Effektrichtungen der Meta-Analysen des vorliegenden Berichtes wurde hier das Vorzeichen der Effektschätzer umgedreht. Für die Studie 4002 wurden aufgrund geringerer Nichtberücksichtigungsraten die Daten des DTSQc anstatt des DTSQs verwendet.

Abbildung 28: Meta-Analyse Insulin Glargin vs. NPH-Insulin; DTSQs und DTSQc – Dimension „Hypoglykämiewahrnehmung“

Glargin vs. NPH-Insulin

DTSQc - Hypoglykämiewahrnehmung

Distanzmaß: Standardisierte Mittelwertdifferenz

Heterogenität:  $Q=0.13$ ,  $df=2$  ( $p=0.939$ ),  $I^2=0\%$ Gesamteffekt: Z Score=0.04 ( $p=0.970$ ),  $\tau^2=0.000$ 

Zur einheitlichen Darstellung der Effektrichtungen der Meta-Analysen des vorliegenden Berichtes wurde hier das Vorzeichen der Effektschätzer umgedreht.

Abbildung 29: Meta-Analyse Insulin Glargin vs. NPH-Insulin; DTSQc – Dimension „Hypoglykämiewahrnehmung“ (Sensitivitätsanalyse)

*Vergleich von Insulin Glargin morgens vs. NPH-Insulin abends (jeweils mit OAD)*

## 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 ergaben sich weder eine Über- noch eine Unterlegenheit der Insulin-Glargin- oder der NPH-Insulin-Gruppe jeweils in Kombination mit Glimperid, 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 Glimperid.

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

*Therapieschema „Intensivierte Insulintherapie“*

## Dimension „Behandlungszufriedenheit“

Die Studie 3006 zeigte für die Behandlungszufriedenheit keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Insulin Glargin und NPH-Insulin ( $p = 0,1538$ ). Daraus ergaben 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 ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin Glargin und NPH-Insulin.

Zusammenfassend ergab sich bez. der Behandlungszufriedenheit kein Hinweis auf einen Vorteil einer der beiden Therapieoptionen.

Tabelle 71: Ergebnisse zur Therapiezufriedenheit (DTSQ: Status- oder Veränderungsversion) – Insulin Glargin vs. NPH-Insulin

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

(Fortsetzung)

Tabelle 71 (Fortsetzung): Ergebnisse zur Therapiezufriedenheit (DTSQ: Status- oder Veränderungsversion) – Insulin Glargin vs. NPH-Insulin

Studie	Instrument	Scores zu Studienbeginn <sup>b</sup>	DTSQc: Ergebnisse zum Studienende <sup>b</sup> DTSQs: Studienende – Baseline <sup>b</sup>	Gruppenunterschied der Änderung der Therapiezufriedenheit (Glargin – NPH)	
4001 <sup>g</sup>	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.; p = 0,825 <sup>d,h</sup>
		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.; p = 0,593 <sup>d,h</sup>
		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.; p = 0,381 <sup>d,h</sup>

(Fortsetzung)

Tabelle 71 (Fortsetzung): Ergebnisse zur Therapiezufriedenheit (DTSQ: Status- oder Veränderungsversion) – Insulin Glargin vs. NPH-Insulin

Studie	Instrument	Scores zu Studienbeginn <sup>b</sup>	DTSQc: Ergebnisse zum Studienende <sup>b</sup> DTSQs: Studienende – Baseline <sup>b</sup>	Gruppenunterschied der Änderung der Therapiezufriedenheit (Glargin – NPH)
4001 <sup>i</sup>	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) <sup>f</sup> , N = 106 [G](A) 15,00 (-12,0; 18,0) <sup>f</sup> , N = 95 [NPH] 16,00 (-8,0; 18,0) <sup>f</sup> , N = 118 [G](M)	k.A. p = 0,078 <sup>e,h</sup>
	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 <sup>d,h</sup>
	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 <sup>d,h</sup>

(Fortsetzung)

Tabelle 71 (Fortsetzung): Ergebnisse zur Therapiezufriedenheit (DTSQ: Status- oder Veränderungsversion) – Insulin Glargin vs. NPH-Insulin

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

(Fortsetzung)

Tabelle 71 (Fortsetzung): Ergebnisse zur Therapiezufriedenheit (DTSQ: Status- oder Veränderungsversion) – Insulin Glargin vs. NPH-Insulin

Studie	Instrument	Scores zu Studienbeginn <sup>b</sup>	DTSQc: Ergebnisse zum Studienende <sup>b</sup> DTSQs: Studienende – Baseline <sup>b</sup>	Gruppenunterschied der Änderung der Therapiezufriedenheit (Glargin – NPH)
4013 <sup>j</sup>	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. <i>p</i> = 0,0190 <sup>1</sup>
	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. <i>p</i> = 0,1365 <sup>1</sup>
	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] <sup>k</sup>	k.A. <i>p</i> = 0,7622 <sup>1</sup>

(Fortsetzung)

## Tabelle 71 (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 adjustierter 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: Nur Studienteilnehmer aus den folgenden Ländern: Österreich, Belgien, Deutschland, Irland, Spanien, französische und deutsche Schweiz und Großbritannien.
- h: p-Wert für 3-Gruppen-Vergleich.
- 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 vs. NPH-Insulin

Eine Übersicht darüber, in welchen Studien zum Vergleich Insulin Detemir vs. NPH-Insulin Daten zur Behandlungszufriedenheit erhoben wurden und welche Fragebögen dabei verwendet wurden, findet sich in Tabelle 72. Nur zum Therapieschema „Intensivierte Insulintherapie“ lagen für den Vergleich Insulin Detemir vs. NPH-Insulin Ergebnisse zur Behandlungszufriedenheit vor.

Tabelle 72: Übersicht über die vorliegenden Studien und jeweils verwendeten Instrument zur Behandlungszufriedenheit aufgeschlüsselt nach Therapieschemata für Insulin Detemir vs. NPH-Insulin

Instrumente	Therapieschema	Insulin Detemir vs. NPH-Insulin			
		je 1x o. 2x  + Aspart	je 1x (A)  + Aspart	je 2x  + OAD	je 1x (A)  + OAD
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“

Beide Studien zum Therapieschema „intensivierte Insulintherapie“ (1336, 1659) verwendeten den DTSQs.

### Insulin Detemir vs. NPH-Insulin, jeweils einmal täglich abends plus Insulin Aspart

#### Vergleichbarkeit der Gruppen zu Studienbeginn

Die Baselinedaten der Gruppen zu Studienbeginn wurden für die Studie 1336 nicht berichtet (Tabelle 73).

#### Dimension „Behandlungszufriedenheit“ des DTSQs

Für die Dimension „Behandlungszufriedenheit“ des DTSQs zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen, gemessen anhand der Anzahl der Patienten, die eine positive Veränderung zu Baseline hatten (Tabelle 73).

### Dimension „Hyperglykämiewahrnehmung“ des DTSQs (Item 2)

Für die Dimension „Hyperglykämiewahrnehmung“ des DTSQs zeigte sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin Detemir und NPH-Insulin, gemessen anhand der Anzahl der Patienten, die eine positive Veränderung zu Baseline hatten, beobachtet (Tabelle 73).

### Dimension „Hypoglykämiewahrnehmung“ des DTSQs (Item 3)

Für die Dimension „Hypoglykämiewahrnehmung“ des DTSQs zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Insulin Detemir (OR: 1,89; 95 %-KI [1,07; 3,33]) (Tabelle 73). Berücksichtigt man die Nichtberücksichtigungsraten von 10,9 % (Insulin Detemir) und 9,1 % (NPH-Insulin) für die Studie sowie das unverblindete Studiendesign, ergibt sich für diesen Endpunkt ein hohes Verzerrungspotenzial. Der Effekt (die untere Grenze des 95 %-Konfidenzintervalls lag bei 1,07) wurde als zu klein angesehen, um nicht allein durch Bias erklärt werden zu können.

Zusammenfassend ergab sich kein Beleg für einen Vorteil einer der beiden Therapieoptionen in Bezug auf die Therapiezufriedenheit.

### *Insulin Detemir vs. NPH-Insulin, jeweils zweimal täglich plus Insulin Aspart*

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

### Vergleichbarkeit der Gruppen zu Studienbeginn

Für den DTSQs kann die Vergleichbarkeit der Gruppen zu Studienbeginn als gegeben betrachtet werden (Tabelle 73).

### Dimension „Behandlungszufriedenheit“

Für die Dimension „Behandlungszufriedenheit“ in der Statusversion des DTSQ zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen zu Gunsten von Insulin Detemir gegenüber NPH-Insulin (Tabelle 73). Eine Umrechnung des Effekts in Einheiten der Standardabweichung (Cohen's d) anhand der vorhandenen Angaben ergab einen Effektschätzer von 0,31 (95 %-KI [0,05; 0,58]). In Anbetracht der hohen Nichtberücksichtigungsrate von über 17 % und des offenen Studiendesigns und des damit verbundenen hohen Verzerrungspotenzials für diesen Endpunkt wurde der Effekt als zu klein angesehen, um nicht durch Bias erklärt werden zu können. Insgesamt ergab sich kein Hinweis auf einen Vorteil einer der beiden Therapieoptionen.

### Dimensionen „Hyperglykämiewahrnehmung“ und „Hypoglykämiewahrnehmung“

Für die Dimension „Hyperglykämiewahrnehmung“ und die Dimension „Hypoglykämiewahrnehmung“ des DTSQ zeigte sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin Detemir und NPH-Insulin (Tabelle 73).

Zusammenfassend ergab sich aus der Studie 1659 kein Hinweis auf einen Vorteil für eine der beiden Therapieoptionen bezogen auf die Therapiezufriedenheit.

Tabelle 73: Ergebnisse zur Therapiezufriedenheit (DTSQ: Statusversion) – Insulin Detemir vs. NPH-Insulin

Studie	Instrument	Scores zu Studienbeginn <sup>a</sup>	Ergebnisse zum Studienende (DTSQs)	Gruppenunterschied der Therapiezufriedenheit (Detemir – NPH)
1336	DTSQs		<b>Studienende – Baseline<sup>a,c</sup></b>	
	<i>Behandlungszufriedenheit</i>	k.A.	3,54 (21,9), N = 304 [D] 3,00 (25,4), N = 150 [NPH]	OR <sup>d</sup> : 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 <sup>d</sup> : 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 <sup>d</sup> : 1,89; 95 %-KI [1,07; 3,33]; p = 0,0250
1659 <sup>e</sup>	DTSQs		<b>Studienende<sup>b</sup></b>	
	<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 73 (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 69.

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*

Die ITSQ-Scores waren in beiden Studien zu Baseline vergleichbar.

### *Ergebnisse zum Gesamtscore und den Subskalen*

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, sodass aus diesen Ergebnissen kein Hinweis auf einen Vorteil für eines der beiden langwirksamen Inulinanaloga abgeleitet wurde.

Zusammenfassend ergab sich kein Beleg für einen Vorteil einer der beiden Therapieoptionen.

Tabelle 74: Ergebnisse zur Therapiezufriedenheit (ITSQ) – Insulin Detemir vs. Insulin Glargin

Studie	Instrument		Werte zu Studienbeginn <sup>a</sup>	Veränderung der Werte (Studienbeginn bis 24 Wochen) <sup>a</sup>	Veränderung der Werte (Studienbeginn bis 52 Wochen) <sup>a</sup>	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 <sup>b</sup> (1,36) <sup>c</sup> , N = 137 [D] 3,92 <sup>b</sup> (1,81) <sup>c</sup> , N = 66 [G]	9,08 <sup>b</sup> (1,42) <sup>c</sup> , N = 123 [D] 6,61 <sup>b</sup> (1,88) <sup>c</sup> , N = 62 [G]	3,56; 95 %-KI [-0,43; 7,54]; p = 0,080 <sup>d</sup> (24 Wochen)  2,47; 95 %-KI [-1,74; 6,67]; p = 0,248 <sup>d</sup> (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 <sup>c</sup> (24 Wochen)  0,6; 95 %-KI [-5,28; 6,48] p = 0,8407 <sup>c</sup> (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 <sup>c</sup> (24 Wochen)  -1,1; 95 %-KI [-8,02; 5,82] p = 0,7543 <sup>c</sup> (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 <sup>c</sup> (24 Wochen)  1,5; 95 %-KI [-4,77; 7,77] p = 0,6378 <sup>c</sup> (52 Wochen)

(Fortsetzung)

Tabelle 74 (Fortsetzung): Ergebnisse zur Therapiezufriedenheit (ITSQ) – Insulin Detemir vs. Insulin Glargin

Studie	Instrument		Werte zu Studienbeginn <sup>a</sup>	Veränderung der Werte (Studienbeginn bis 24 Wochen) <sup>a</sup>	Veränderung der Werte (Studienbeginn bis 52 Wochen) <sup>a</sup>	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 <sup>c</sup> (24 Wochen)  -9,4; 95 %-KI [-17,68; -1,12] p = 0,0262 <sup>c</sup> (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 [G]	5,0; 95 %-KI [-1,13; 11,13] p = 0,1096 <sup>c</sup> (24 Wochen)  1,6; 95 %-KI [-4,81; 8,01] p = 0,6231 <sup>c</sup> (52 Wochen)

(Fortsetzung)

Tabelle 74 (Fortsetzung): Ergebnisse zur Therapiezufriedenheit (ITSQ) – Insulin Detemir vs. Insulin Glargin

Studie	Instrument		Werte zu Studienbeginn <sup>a</sup>	Veränderung der Werte (Studienbeginn bis 24 Wochen)	Veränderung der Werte (Studienbeginn bis 52 Wochen)	Gruppenunterschied der Änderung der Therapiezufriedenheit (Detemir – Glargin) <sup>c</sup>
2175	<i>ITSQ</i>	Gesamtscore	69,2 (17,21), N = 164 [D] 71,4 (17,29), N = 93 [G]	4,1 (1,21) <sup>c</sup> , N = 235 [D] 2,3 (1,61) <sup>c</sup> , 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) <sup>c</sup> , N = 264 [D] -3,2 (2,05) <sup>c</sup> , 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) <sup>c</sup> , N = 243 [D] -3,1 (2,06) <sup>c</sup> , 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) <sup>c</sup> , N = 245 [D] 0,3 (2,00) <sup>c</sup> , 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) <sup>c</sup> , N = 243 [D] 22,8 (2,35) <sup>c</sup> , 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) <sup>c</sup> , N = 244 [D] 2,7 (1,84) <sup>c</sup> , N = 120 [G]	- -	3,26; 95 %-KI [-1,20; 7,72]; p = 0,1537
<p>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.</p> <p>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.</p>						

### 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 75 bis Tabelle 77 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“ [42] im Zusammenhang mit der Anwendung langwirksamer Insulinanaloga thematisiert wurde.

Das Auftreten der oben aufgeführten unerwünschten Ereignisse wurde als nur bedingt abhängig vom jeweiligen angewandten Therapieschema angesehen, sodass es sinnvoll erschien, jeweils alle Studien zu einem Therapievergleich (Insulin Glargin vs. NPH-Insulin, Insulin Detemir vs. NPH-Insulin bzw. Insulin Detemir vs. Insulin Glargin) metaanalytisch zusammenzufassen. Bei den Studien zum Vergleich Insulin Glargin vs. NPH-Insulin wurde allerdings die 5-Jahres-Studie 4016 aufgrund der erheblich längeren Laufzeit separat betrachtet. Dennoch wurde abschließend eine generalisierende Aussage für den Vergleich Insulin Glargin vs. NPH-Insulin getroffen.

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

Die relevanten Angaben zur Zielgröße „unerwünschte Arzneimittelwirkungen“ für den Vergleich Insulin Glargin vs. NPH-Insulin sind in Tabelle 75 dargestellt.

Tabelle 75: Unerwünschte Ereignisse zur Fragestellung Insulin Glargin vs. NPH-Insulin

Studie	Unerwünschte Ereignisse gesamt	Schwerwiegende UE	Therapieabbrüche wegen UE	Reaktionen an der Injektionsstelle <sup>a</sup>	Gewichtszunahme (kg)	Zunahme des BMI (kg/m <sup>2</sup> )
3002	<i>Patienten mit mindestens einem Ereignis: 185 (64,0%) [G] vs. 193 (68,7%) [NPH]; p = 0,2383<sup>b</sup> Ereignisse insgesamt: k.A.</i>	<i>Patienten mit mindestens einem Ereignis: 46 (15,9%) [G] vs. 41 (14,6%) [NPH]; p = 0,6598<sup>b</sup> Ereignisse insgesamt: k.A.</i>	<i>5 (1,7%) [G] vs. 7 (2,5%) [NPH]; p = 0,5269<sup>b</sup></i>	<i>9 (3,1%) [G] vs. 11 (3,9%) [NPH]; p = 0,6036<sup>b</sup></i>	<i>2,0 (3,5) [G] vs. 1,9 (3,3) [NPH]<sup>c</sup>; 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<sup>b</sup> Ereignisse insgesamt: k.A.</i>	<i>Patienten mit mindestens einem Ereignis: 35 (13,5%) [G] vs. 36 (13,9%) [NPH]; p = 0,8983<sup>b</sup> Ereignisse insgesamt: k.A.</i>	<i>9 (3,5%) [G] vs. 7 (2,7%) [NPH]; p = 0,6115<sup>b</sup></i>	<i>31 (12,0%) [G] vs. 22 (8,5%) [NPH]; p = 0,1920<sup>b</sup></i>	<i>0,4 (3,6) [G] vs. 1,4 (3,5) [NPH]; p = 0,0007</i>	<i>k.A.</i>
3102	<i>Patienten mit mindestens einem Ereignis: 110 (69,6%) [G] vs. 113 (71,1%) [NPH]<sup>f</sup>; p=0,8065 Ereignisse insgesamt: k.A.</i>	<i>Patienten mit mindestens einem Ereignis: 4 (2,5%) [G] vs. 5 (3,1%) [NPH]<sup>d</sup>; p = 0,8199<sup>e</sup> Ereignisse insgesamt: k.A.</i>	<i>2 (1,3%) [G] vs. 1 (0,6%) [NPH]<sup>e</sup>; p = 0,6006<sup>e</sup></i>	<i>1 (0,6%) [G] vs. 1 (0,6%) [NPH]; p = 1,0000<sup>e</sup></i>	<i>1,7 [G] vs. 1,5 [NPH]; p = 0,7889</i>	<i>k.A.</i>

(Fortsetzung)

Tabelle 75 (Fortsetzung): Unerwünschte Ereignisse zur Fragestellung Insulin Glargin vs. NPH-Insulin

Studie	Unerwünschte Ereignisse gesamt	Schwerwiegende UE	Therapieabbrüche wegen UE	Reaktionen an der Injektionsstelle <sup>a</sup>	Gewichtszunahme (kg)	Zunahme des BMI (kg/m <sup>2</sup> )
4001	<p><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<sup>b</sup>  G(A) vs. NPH: p = 0,9277<sup>b</sup></p> <p><i>Ereignisse insgesamt:</i>  403 [G](M) vs.  414 [G](A) vs.  423 [NPH];  p: k.A.</p>	<p><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<sup>b</sup>  G(A) vs. NPH: p = 0,9439<sup>b</sup></p> <p><i>Ereignisse insgesamt:</i>  25 [G](M) vs. 32 [G](A) vs.  26 [NPH]; p: k.A.</p>	<p>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<sup>b</sup>  G(A) vs. NPH:  p = 0,3833<sup>b</sup></p>	<p>17 (7,2%) [G](M) vs.  17 (7,5%) [G](A) vs.  21 (9,0%) [NPH]  G(M) vs. NPH:  p = 0,4644<sup>b</sup>  G(A) vs. NPH:  p = 0,5528<sup>b</sup></p>	<p>3,9 (4,5) [G](M) vs.  3,7 (3,6) [G](A) vs.  2,9 (4,3) [NPH];  p = 0,647<sup>f</sup></p>	<p>1,4 (1,6) [G](M) vs.  1,3 (1,3) [G](A) vs.  1,1 (1,6) [NPH];  p = 0,438</p>
4002	<p><i>Patienten mit mindestens einem Ereignis:</i>  304 (82,8%) [G] vs.  294 (75,6%) [NPH];  p = 0,0142<sup>b</sup></p> <p><i>Ereignisse insgesamt:</i> k.A.</p>	<p><i>Patienten mit mindestens einem Ereignis:</i>  25 (6,8%) [G] vs.  27 (6,9%) [NPH];  p = 0,9442<sup>b</sup></p> <p><i>Ereignisse insgesamt:</i> k.A.</p>	<p>6 (1,6%) [G] vs.  4 (1,0%) [NPH];  p = 0,5098<sup>e</sup></p>	<p>15 (4,1%) [G] vs.  11 (2,8%) [NPH];  p = 0,3423<sup>b</sup></p>	<p>3,0 (0,2) [G] vs.  2,8 (0,2) [NPH]<sup>g</sup>;  p = 0,3496</p>	<p>1,0 (0,1) [G] vs.  1,0 (0,1) [NPH]<sup>g</sup>;  p = 0,4217</p>
4012	<p><i>Patienten mit mindestens einem Ereignis:</i>  120 (54,3%) [G] vs.  130 (58,3%) [NPH];  p = 0,3958<sup>b</sup></p> <p><i>Ereignisse insgesamt:</i>  k.A.</p>	<p><i>Patienten mit mindestens einem Ereignis:</i>  10 (4,5%) [G] vs.  12 (5,4%) [NPH];  p = 0,6776<sup>b</sup></p> <p><i>Ereignisse insgesamt:</i>  13 [G] vs. 12 [NPH];  p: k.A.</p>	<p>5 (2,3%) [G] vs.  2 (0,9%) [NPH];  p = 0,2596<sup>e</sup></p>	<p>19 (8,6%) [G] vs.  19 (8,5%) [NPH];  p = 0,9768<sup>b</sup></p>	<p>3,56 [G] vs.  3,21 [NPH]<sup>h</sup>;  p = 0,157</p>	<p>1,4 [G] vs.  1,3 [NPH]<sup>h</sup>;  p = 0,2945</p>

(Fortsetzung)

Tabelle 75 (Fortsetzung): Unerwünschte Ereignisse zur Fragestellung Insulin Glargin vs. NPH-Insulin

Studie	Unerwünschte Ereignisse gesamt	Schwerwiegende UE	Therapieabbrüche wegen UE	Reaktionen an der Injektionsstelle <sup>a</sup>	Gewichtszunahme (kg)	Zunahme des BMI (kg/m <sup>2</sup> )
4013	<i>Patienten mit mindestens einem Ereignis:</i> 137 (59%) [G] vs. 150 (60%) [NPH]; p = 0,8771 <sup>b</sup> <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 <sup>b</sup> <i>Ereignisse insgesamt:</i> 10 [G] vs. 10 [NPH]; p: k.A.	2 (0,9%) [G] vs. 0 (0,0%) [NPH]; p = 0,1549 <sup>c</sup>	23 (10,0%) [G] vs. 29 (11,6%) [NPH]; p = 0,5620 <sup>b</sup>	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
4016	<i>Patienten mit mindestens einem Ereignis:</i> 490 (95,3%) [G] vs. 479 (95,2%) [NPH] p = 0,9388 <sup>b</sup> <i>Ereignisse insgesamt:</i> k.A.	<i>Patienten mit mindestens einem Ereignis:</i> 211 (41,1%) [G] vs. 215 (42,7%) [NPH] p = 0,5843 <sup>b</sup> <i>Ereignisse insgesamt:</i> k.A.	16 (3,1%) [G] vs. 11 (2,2%) [NPH]; p = 0,3584 <sup>b</sup>	12 (2,3%) [G] vs. 7 (1,4%) [NPH]; p = 0,2668 <sup>b</sup>	3,7 (0,5) [G] vs. 4,8 (0,5) [NPH]; p = 0,0505 <sup>i</sup>	k.A.
6001	<i>Patienten mit mindestens einem Ereignis:</i> 33 (54%) [G] vs. 24 (49%) [NPH] p = 0,5933 <sup>b</sup> <i>Ereignisse insgesamt:</i> 64 [G] vs. 61 [NPH]; p: k.A.	<i>Patienten mit mindestens einem Ereignis:</i> 3 <sup>l</sup> [G] vs. 4 [NPH]; p = 0,6076 <sup>c</sup> <i>Ereignisse insgesamt:</i> 7 [G] vs. 8 [NPH]; p: k.A.	1 (1,6%) [G] vs. 1 (2,0%) [NPH]; p = 0,9615 <sup>c</sup>	0 (0,0%) [G] vs. 1 (2,0%) [NPH]; p = 0,5122 <sup>c</sup>	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 75 (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  $\chi^2$ -Test.
- c: Laut Studienbericht: 1,3 kg [G] vs. 1,1 kg [NPH].
- d: Prozentzahlen errechnet.
- e: Eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [23]).
- f: Der p-Wert wurde so im Studienbericht angegeben, erscheint jedoch, verglichen mit dem Schätzer und der Standardabweichung, unplausibel hoch.
- g: 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  $\text{kg/m}^2$  (Standardabweichung): 1,01 (1,14) [G] vs. 0,94 (1,04) [NPH].
- h: 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  $\text{kg/m}^2$  (Standardabweichung): 1,18 (0,99) [G] vs. 1,08 (1,08) [NPH].
- i: Adjustierte Mittelwerte (Standardfehler). Adjustiert für gepooltes Zentrum, HbA1c-Stratum zu Studienbeginn und Gewicht zu Studienbeginn.
- j: 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.

*Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse*

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 mit einer Behandlungsdauer bis zu einem Jahr ergab keinen Hinweis auf eine Über- oder Unterlegenheit einer der beiden Therapieoptionen (Abbildung 30). Der gepoolte Effektschätzer ergibt ein relatives Risiko von 0,99. Dieses Ergebnis wurde durch die Studie 4016 bestätigt.

Glargin vs. NPH-Insulin

Anteil Patienten mit schwerwiegenden UE

Distanzmaß: Relatives Risiko

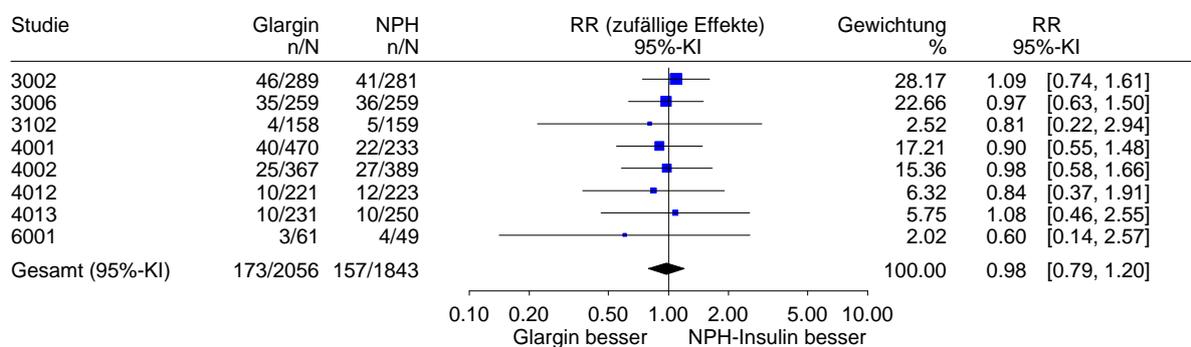
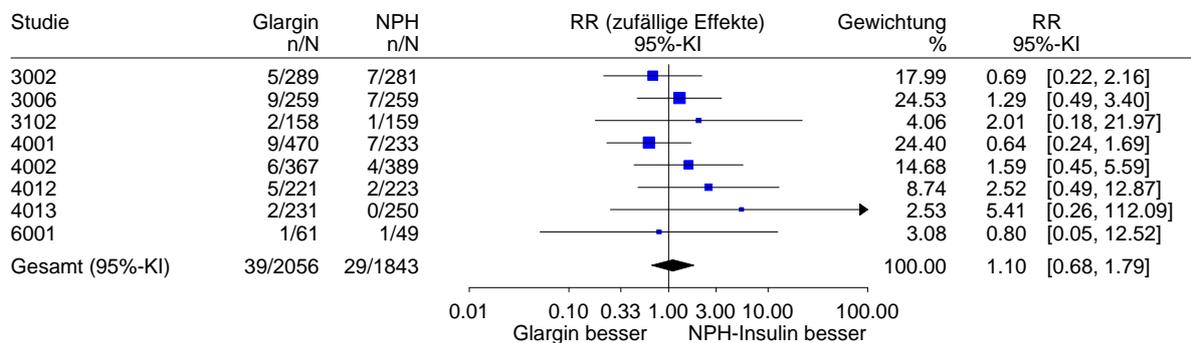
Heterogenität:  $Q=1.11$ ,  $df=7$  ( $p=0.993$ ),  $I^2=0\%$ Gesamteffekt: Z Score=-0.24 ( $p=0.814$ ),  $\tau^2=0.000$ 

Abbildung 30: Meta-Analyse Insulin Glargin vs. NPH-Insulin; Anteil Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen; Studien mit einer Behandlungsdauer von max. 1 Jahr

*Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse*

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 31) der Studien bis zu einem Jahr Beobachtungsdauer auffällige Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Auch in der Studie 4016 zeigten sich keine auffälligen Unterschiede.

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



Heterogenität:  $Q=4.64$ ,  $df=7$  ( $p=0.704$ ),  $I^2=0\%$   
Gesamteffekt: Z Score=0.4 ( $p=0.686$ ),  $\tau^2=0.000$

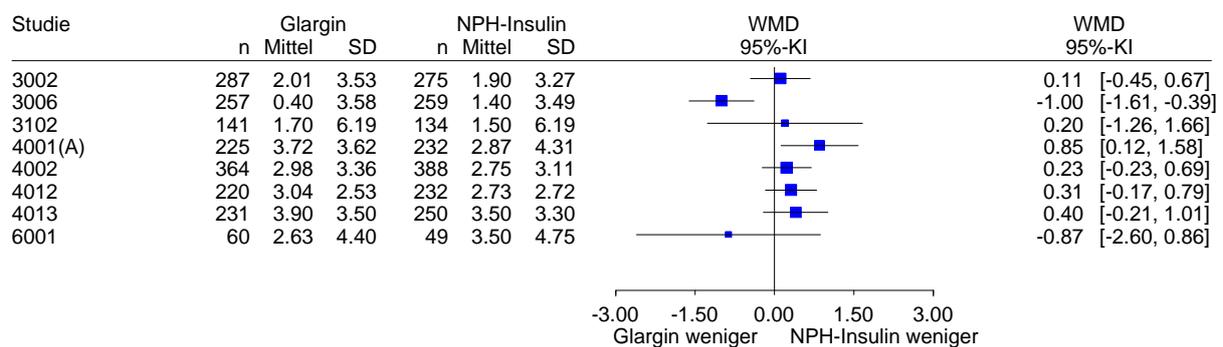
Abbildung 31: Meta-Analyse Insulin Glargin vs. NPH-Insulin; Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse; Studien mit einer Behandlungsdauer von max. 1 Jahr

### Körpergewicht und BMI

Bezüglich des Verlaufes des Körpergewichts kam es in allen Studien in jeweils beiden Behandlungsgruppen zu einer Gewichtszunahme. Diese reichte in den 6-bis-12-Monatsstudien von 0,4 kg bis 3,9 kg, in der NPH-Insulin-Gruppe der 5-Jahres-Studie 4016 betrug die mittlere Gewichtszunahme 4,8 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. 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 (Abbildung 32). Im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse wurden nur die Studien zusammengefasst, in denen nur OAD als zusätzliche Blutzucker senkende Behandlung eingesetzt wurden (Abbildung 33). 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 wurde jedoch nicht ausgegangen. In der 5-Jahres-Studie zeigte sich zwar eine numerisch geringere Gewichtszunahme unter Insulin Glargin, der Unterschied war jedoch statistisch nicht signifikant.

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 zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Die Zusammenfassung in einer Meta-Analyse zeigte eine statistisch signifikant höhere mittlere Zunahme des BMI um  $0,1 \text{ kg/m}^2$  unter Insulin Glargin im Vergleich zu NPH-Insulin (Abbildung 34). Von einem klinisch relevanten Unterschied wurde jedoch nicht ausgegangen.

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

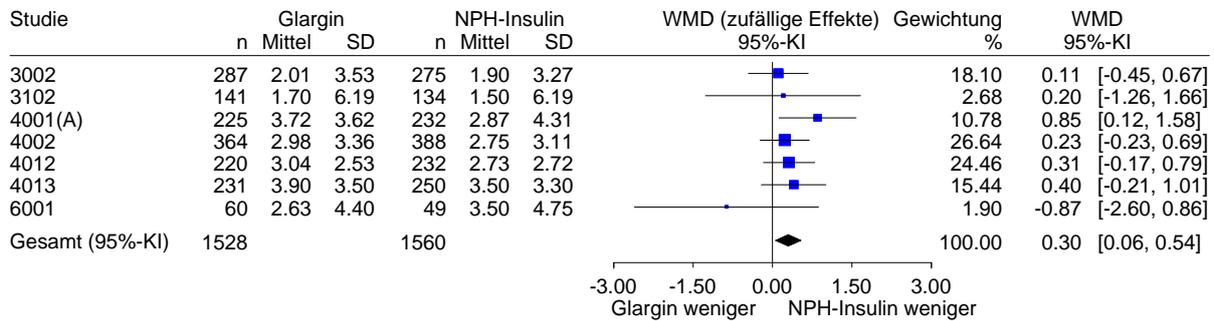


Heterogenität:  $Q=19.67$ ,  $df=7$  ( $p=0.006$ ),  $I^2=64.4\%$

Anmerkung: Standardabweichung aus Standardfehler berechnet

Abbildung 32: Forest-Plot Insulin Glargin vs. NPH-Insulin; Gewichtsverlauf; Studien mit einer Behandlungsdauer von max. 1 Jahr

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

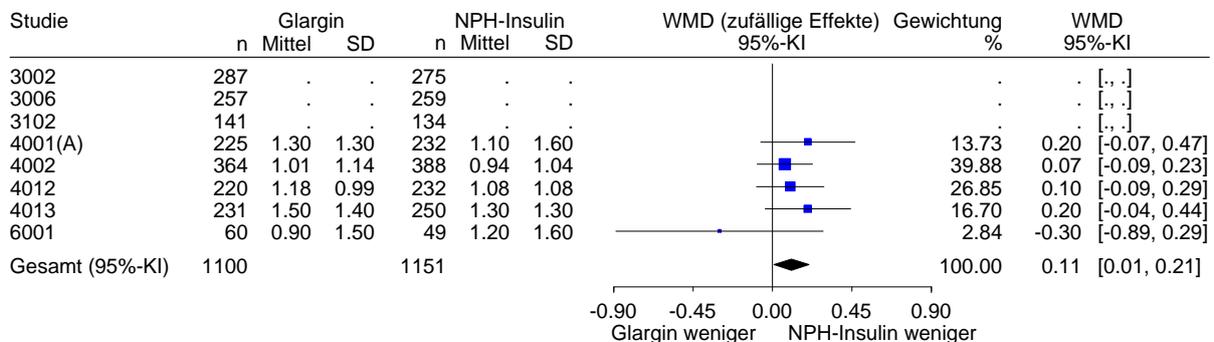


Heterogenität:  $Q=4.58$ ,  $df=6$  ( $p=0.598$ ),  $I^2=0\%$   
Gesamteffekt: Z Score=2.45 ( $p=0.014$ ),  $\tau^2=0.000$

Anmerkung: Standardabweichung aus Standardfehler berechnet

Abbildung 33: Meta-Analyse Insulin Glargin vs. NPH-Insulin; Studien mit OAD als zusätzliche Blutzucker senkende Behandlung (Sensitivitätsanalyse); Gewichtsverlauf; Studien mit einer Behandlungsdauer von max. 1 Jahr

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 ( $p=0.034$ ),  $\tau^2=0.000$

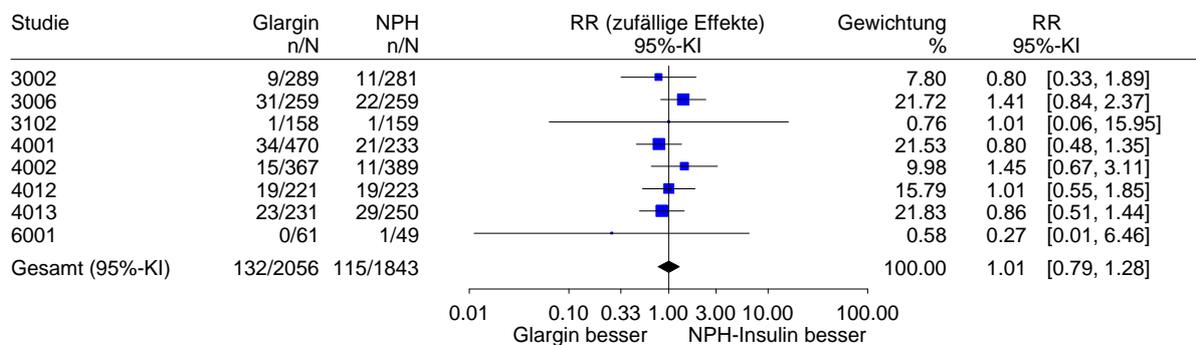
Anmerkung: Für Studien, zu denen keine Angaben zur Änderung des BMI vorlagen, wurden Mittelwert und Standardabweichung mit einem Punkt gekennzeichnet. Diese Studien gingen nicht in die Berechnung des gepoolten Schätzers und der Gesamtzahl der Patienten für jede Behandlungsgruppe ein. Insgesamt liegen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

Abbildung 34: Meta-Analyse Insulin Glargin vs. NPH-Insulin; Verlauf des BMI; Studien mit einer Behandlungsdauer von max. 1 Jahr

*Reaktionen an der Injektionsstelle*

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.

Glargin vs. NPH-Insulin  
Reaktionen an der Injektionsstelle  
Distanzmaß: Relatives Risiko



Heterogenität:  $Q=4.51$ ,  $df=7$  ( $p=0.719$ ),  $I^2=0\%$   
Gesamteffekt: Z Score=0.05 ( $p=0.957$ ),  $\tau^2=0.000$

Abbildung 35: Meta-Analyse Insulin Glargin vs. NPH-Insulin; Anteil Patienten mit Reaktionen an der Injektionsstelle; Studien mit einer Behandlungsdauer von max. 1 Jahr

*Zusammenfassung*

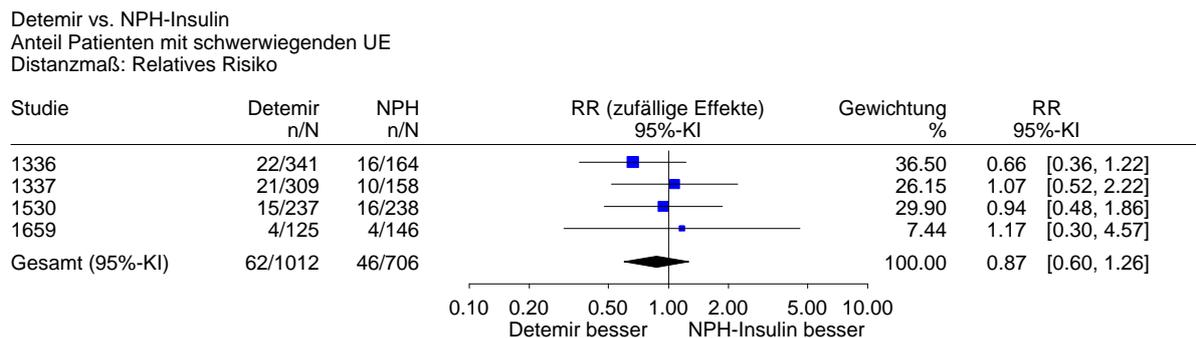
In der Gesamtschau ergab sich für den Komplex „sonstige unerwünschte Ereignisse einschließlich Gewichtsverlauf und Reaktionen an der Injektionsstelle“ kein Nachweis einer Über- oder Unterlegenheit und damit kein Beleg für ein höheres Schadenspotenzial einer der Therapieoptionen.

## Insulin Detemir vs. NPH-Insulin

Die relevanten Angaben zur Zielgröße „unerwünschte Arzneimittelwirkungen“ für den Vergleich Insulin Detemir vs. NPH-Insulin sind in Tabelle 76 dargestellt.

### Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

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 36).



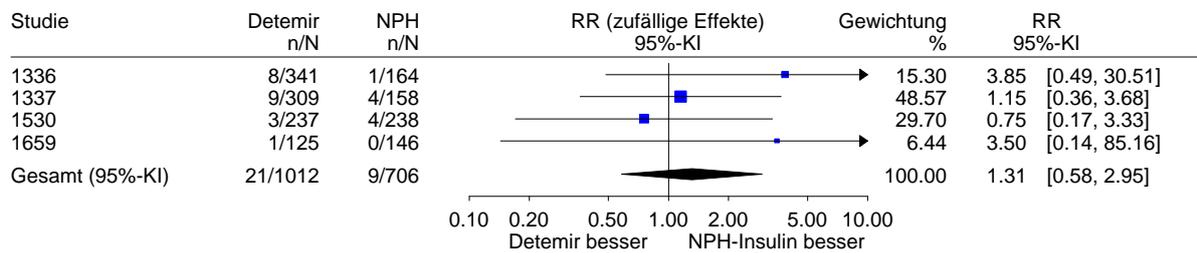
Heterogenität:  $Q=1.31$ ,  $df=3$  ( $p=0.726$ ),  $I^2=0\%$   
Gesamteffekt:  $Z\text{ Score}=-0.73$  ( $p=0.465$ ),  $\tau^2=0.000$

Abbildung 36: Meta-Analyse Insulin Detemir vs. NPH-Insulin; Anteil Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen

### Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen

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 37).

Detemir vs. NPH-Insulin  
Therapieabbrüche wegen UE  
Distanzmaß: Relatives Risiko



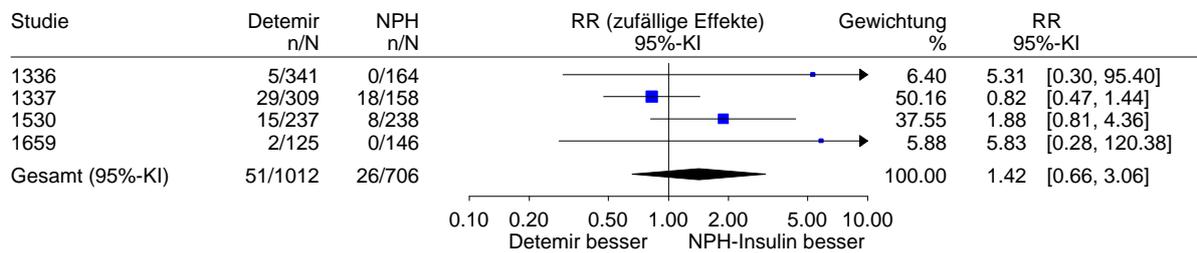
Heterogenität:  $Q=2.03$ ,  $df=3$  ( $p=0.566$ ),  $I^2=0\%$   
Gesamteffekt: Z Score=0.66 ( $p=0.512$ ),  $\tau^2=0.000$

Abbildung 37: Meta-Analyse Insulin Detemir vs. NPH-Insulin; Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse

### Reaktionen an der Injektionsstelle

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 76 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 38). Die Heterogenität wurde maßgeblich von der Studie 1337 beeinflusst, wobei sich keine offensichtliche inhaltliche Ursache ausmachen ließ. Insgesamt ergab sich kein Hinweis auf einen Vorteil einer der beiden Therapieoptionen.

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 38: Meta-Analyse Insulin Detemir vs. NPH-Insulin; Anteil Patienten mit Reaktionen an der Injektionsstelle

### Körpergewicht und BMI

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  $0,6 \text{ kg/m}^2$  unter Insulin Detemir, die ebenfalls von unklarer klinischer Relevanz ist.

Detemir vs. NPH-Insulin

Änderung des Körpergewichts (kg)

Distanzmaß: absolute Differenz

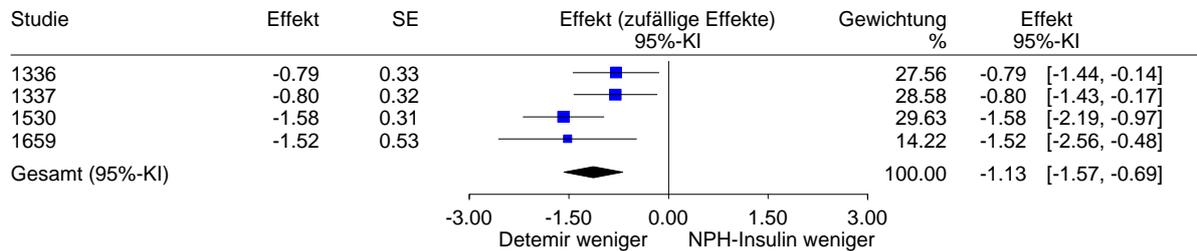
Heterogenität:  $Q=4.77$ ,  $df=3$  ( $p=0.189$ ),  $I^2=37.1\%$ Gesamteffekt: Z Score=-5.03 ( $p=0.000$ ),  $\tau^2=0.074$ 

Abbildung 39: Meta-Analyse Insulin Detemir vs. NPH-Insulin; Änderung des Körpergewichts

### Zusammenfassung

Zusammengefasst zeigte sich kein Nachweis für ein höheres Schadenspotenzial einer der beiden Therapieoptionen. Demgegenüber steht der Nachweis einer geringeren Gewichtszunahme unter Insulin Detemir, und zwar im Mittel um 1,1 kg.

Tabelle 76: Unerwünschte Ereignisse zur Fragestellung Insulin Detemir vs. NPH-Insulin

Studie	Unerwünschte Ereignisse gesamt	Schwerwiegende UE	Therapieabbrüche wegen UE	Reaktionen an der Injektionsstelle <sup>a</sup>	Gewichtszunahme (kg)	Zunahme des BMI (kg/m <sup>2</sup> )
1336	<i>Patienten mit mindestens einem Ereignis:</i> 213 (62,5%) [D] vs. 103 (62,8%) [NPH] <sup>b</sup> ; p = 0,9408 <sup>c</sup> <i>Ereignisse insgesamt:</i> 538 [D] vs. 252 [NPH] <sup>b</sup> ; p: k.A.	<i>Patienten mit mindestens einem Ereignis:</i> 22 (6,5%) [D] vs. 16 (9,8%) [NPH] <sup>b</sup> ; p = 0,1874 <sup>c</sup> <i>Ereignisse insgesamt:</i> 29 [D] vs. 18 [NPH] <sup>b</sup> ; p: k.A.	8 (2,3%) [D] vs. 1 (0,6%) [NPH] <sup>b</sup> ; p = 0,1899 <sup>xd</sup>	5 (1,5%) [D] vs. 0 (0%) [NPH] <sup>b</sup> ; p = 0,1229 <sup>d</sup>	0,4 [D] vs. 1,3 [NPH]; p = 0,017 <sup>c</sup>	k.A.
1337	<i>Patienten mit mindestens einem Ereignis:</i> 214 (69,3%) [D] vs. 102 (64,6%) [NPH] <sup>b</sup> ; p = 0,3044 <sup>c</sup> <i>Ereignisse insgesamt:</i> 697 [D] vs. 351 [NPH] <sup>b</sup> ; p: k.A.	<i>Patienten mit mindestens einem Ereignis:</i> 21 (6,8%) [D] vs. 10 (6,3%) [NPH] <sup>b</sup> ; p = 0,8479 <sup>c</sup> <i>Ereignisse insgesamt:</i> 28 [D] vs. 21 [NPH] <sup>b</sup> ; p: k.A.	9 (2,9%) [D] vs. 4 (2,5%) [NPH] <sup>b</sup> ; p = 0,8499 <sup>d</sup>	29 (9,4%) [D] vs. 18 (11,4%) [NPH] <sup>b</sup> ; p = 0,4951 <sup>c</sup>	-0,4 (3,1) [D] vs. 0,4 (3,4) [NPH]; p = 0,030 <sup>f</sup>	k.A.
1530	<i>Patienten mit mindestens einem Ereignis:</i> 119 (50,2%) [D] vs. 114 (47,9%) [NPH]; p = 0,6143 <sup>c</sup> <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 <sup>c</sup> <i>Ereignisse insgesamt:</i> 16 [D] vs. 22 [NPH]; p: k.A.	3 (1,3%) [D] vs. 4 (1,7%) [NPH]; p = 0,7895 <sup>d</sup>	15 (6,3%) [D] vs. 8 (3,4%) [NPH]; p = 0,1319 <sup>c</sup>	1,2 (0,3) <sup>g</sup> [D] vs. 2,8 (0,3) <sup>g</sup> [NPH]; p < 0,001 <sup>h</sup>	k.A.

(Fortsetzung)

Tabelle 76 (Fortsetzung): Unerwünschte Ereignisse zur Fragestellung Insulin Detemir vs. NPH-Insulin

Studie	Unerwünschte Ereignisse gesamt	Schwerwiegende UE	Therapieabbrüche wegen UE	Reaktionen an der Injektionsstelle <sup>a</sup>	Gewichtszunahme (kg)	Zunahme des BMI (kg/m <sup>2</sup> )
1659	<i>Patienten mit mindestens einem Ereignis:</i> 58 (46,4%) [D] vs. 45 (30,8%) [NPH]; p = 0,0084 <sup>c</sup> <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 = 0,7896 <sup>d</sup> <i>Ereignisse insgesamt:</i> 6 [D] vs. 4 [NPH]; p: k.A.	1 (0,8%) [D] vs. 0 (0%) [NPH]; p = 0,3568 <sup>d</sup>	2 (1,6%) [D] vs. 0 (0%) [NPH]; p = 0,1424 <sup>d</sup>	0,42 (0,28) <sup>g</sup> [D] vs. 1,94 (0,26) <sup>g</sup> [NPH]; p = 0,0001 <sup>i</sup>	0,17 (0,1) <sup>g</sup> [D] vs. 0,77 (0,1) <sup>g</sup> [NPH]; p < 0,0001 <sup>j</sup>
<p>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.</p> <p>b: 2:1-Randomisierung.</p> <p>c: Eigene Berechnung mittels <math>\chi^2</math>-Test.</p> <p>d: Eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [23]).</p> <p>e: 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.</p> <p>f: Der p-Wert bezieht sich auf den Vergleich des Körpergewichts zu Studienende. Adjustiert für Zentrum, Körpergewicht zu Studienbeginn und Änderung des HbA1c-Wertes.</p> <p>g: Standardfehler.</p> <p>h: 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.</p> <p>i: Gruppenunterschied der Änderung des Körpergewichts nach 26 Wochen ([D] – [NPH]): -1,52 kg; 95%-KI [-2,82; -0,76]; adjustiert für Körpergewicht zu Studienbeginn.</p> <p>j: Gruppenunterschied der Änderung des BMI nach 26 Wochen ([D] – [NPH]): -0,60 kg/m<sup>2</sup>; 95%-KI [-0,90; -0,31]; adjustiert für BMI zu Studienbeginn.</p> <p>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.</p>						

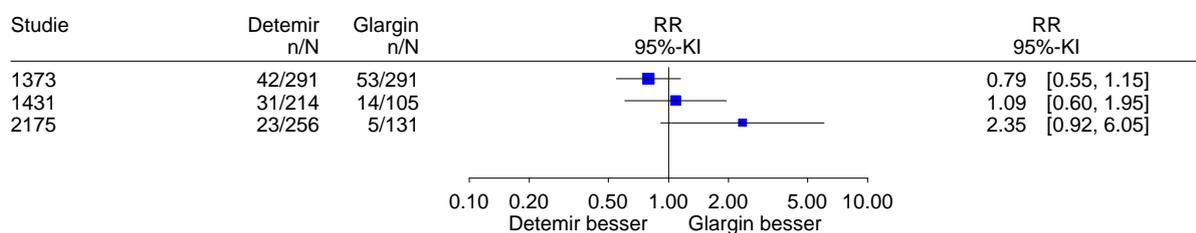
## Insulin Detemir vs. Insulin Glargin

Die relevanten Angaben zur Zielgröße „unerwünschte Arzneimittelwirkungen“ für den Vergleich Insulin Detemir vs. Insulin Glargin sind in Tabelle 77 dargestellt.

### Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

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 zeigte sich mit  $I^2 = 57,7\%$  eine hohe Heterogenität (Abbildung 40). Die Ursache der Heterogenität erscheint unklar, wobei die Studiendauer eine Rolle spielen könnte. Da keine der Studien einen statistisch signifikanten Effekt zeigte, ergab sich insgesamt kein Hinweis auf einen Vorteil einer der beiden Therapieoptionen.

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



Heterogenität:  $Q=4.73$ ,  $df=2$  ( $p=0.094$ ),  $I^2=57.7\%$

Abbildung 40: Forest Plot Insulin Detemir vs. Insulin Glargin; Anteil Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis

### Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen

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  $\chi^2$ -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 41).

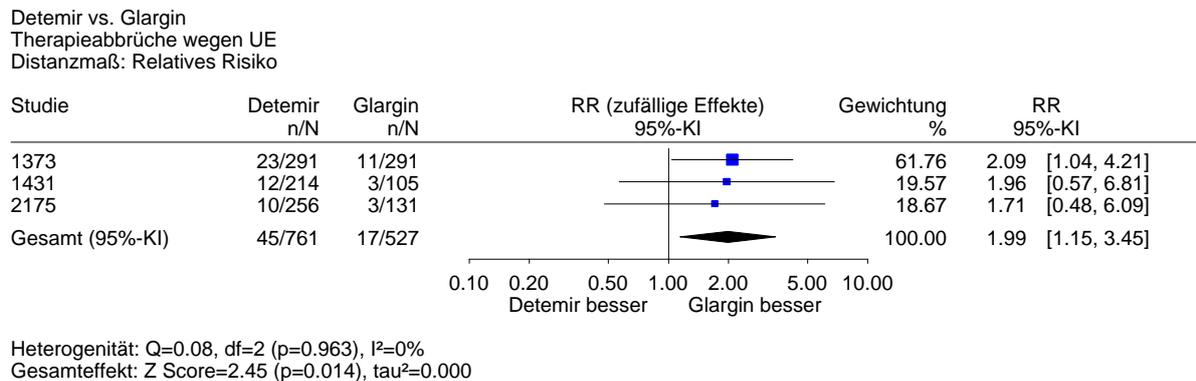
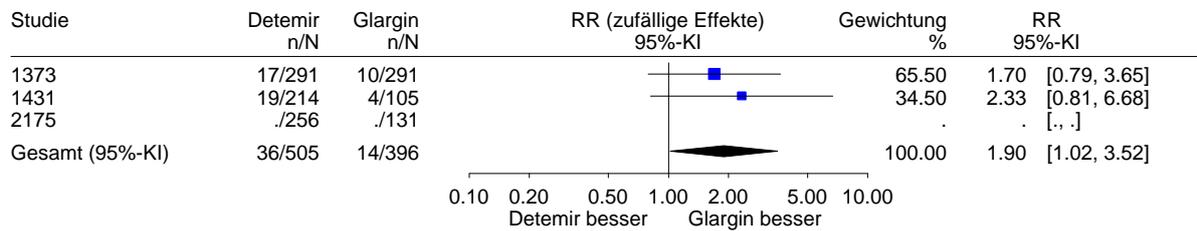


Abbildung 41: Meta-Analyse Insulin Detemir vs. Insulin Glargin; Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse

### Reaktionen an der Injektionsstelle

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 42). Die vorhandenen Daten der Studie 2175 zeigen tendenziell in die gleiche Richtung, sodass sich das Gesamtergebnis durch diese Studie voraussichtlich qualitativ nicht ändern würde.

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 ( $p=0.043$ ),  $\tau^2=0.000$

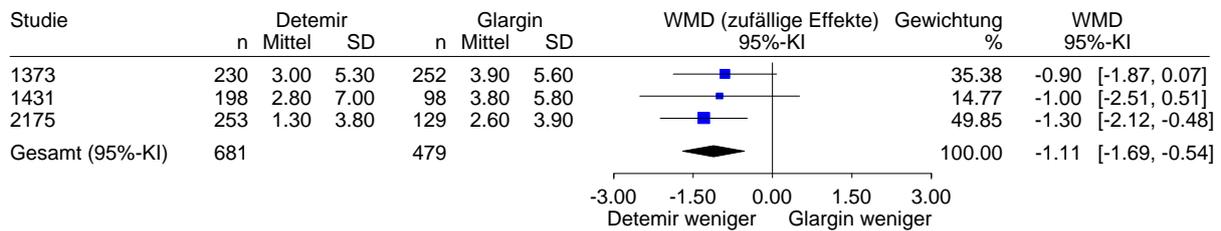
Anmerkung: Für Studien, zu denen keine Angaben zum Anteil der Patienten mit Reaktionen an der Injektionsstelle vorlagen, wurde die Zahl der Ereignisse mit einem Punkt gekennzeichnet. Diese Studien gingen nicht in die Berechnung des gepoolten Schätzers und der Gesamtzahl der Patienten für jede Behandlungsgruppe ein. Insgesamt liegen für ca. 30 % der Patienten keine Informationen zu dieser Zielgröße vor.

Abbildung 42: Meta-Analyse Insulin Detemir vs. Insulin Glargin; Anteil Patienten mit Reaktionen an der Injektionsstelle.

### Körpergewicht und BMI

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 43), 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.

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 ( $p=0.000$ ),  $\tau^2=0.000$

Anmerkung: Standardabweichung aus Standardfehler errechnet

Abbildung 43: Meta-Analyse Insulin Detemir vs. Insulin Glargin; Gewichtsverlauf

### Zusammenfassung „unerwünschte Arzneimittelwirkungen“

Zusammengefasst zeigten sich unter Insulin Detemir gegenüber Insulin Glargin mehr Studienabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen und mehr Reaktionen an der Injektionsstelle, jeweils statistisch signifikant in der Meta-Analyse. Daraus ergab sich der Beleg für eine Unterlegenheit von Insulin Detemir. Auf der anderen Seite zeigte sich eine konsistent und in der Meta-Analyse statistisch signifikant geringere Gewichtszunahme von durchschnittlich 1,1 kg unter Insulin Detemir.

Tabelle 77: Unerwünschte Ereignisse zur Fragestellung Insulin Detemir vs. Insulin Glargin

Studie	Unerwünschte Ereignisse gesamt	Schwerwiegende UE	Therapieabbrüche wegen UE	Reaktionen an der Injektionsstelle <sup>a</sup>	Gewichtszunahme (kg)	Zunahme des BMI (kg/m <sup>2</sup> )
<b>Detemir vs. Glargin</b>						
1373	<i>Patienten mit mindestens einem Ereignis:</i> 228 (78,4%) [D] vs. 234 (80,4%) [G]; p = 0,5387 <sup>b</sup> <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 <sup>b</sup> <i>Ereignisse insgesamt:</i> 47 [D] vs. 73 [G]; p: k.A.	23 (7,9%) [D] vs. 11 (3,8%) [G]; p = 0,0339 <sup>b</sup>	17 (5,8%) [D] vs. 10 (3,4%) [G] <sup>c</sup> ; p = 0,1677 <sup>b</sup>	3,0 (0,4) [D] vs. 3,9 (0,4) [G] <sup>d</sup> ; p = 0,012 <sup>c</sup>	k.A.
1431 <sup>f</sup>	<i>Patienten mit mindestens einem Ereignis:</i> 185 (86,4%) [D] vs. 88 (83,8%) [G]; p = 0,5284 <sup>b</sup> <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 <sup>b</sup> <i>Ereignisse insgesamt:</i> 42 [D] vs. 22 [G]; p: k.A.	12 (5,6%) [D] vs. 3 (2,9%) [G]; p = 0,3080 <sup>g</sup>	19 (8,9%) [D] vs. 4 (3,8%) [G]; p = 0,1037 <sup>g</sup>	2,8 (0,5) [D] vs. 3,8 (0,6) [G] <sup>d</sup> ; p = 0,049 <sup>h</sup>	k.A.
2175 <sup>f</sup>	<i>Patienten mit mindestens einem Ereignis:</i> 169 (66,0%) [D] vs. 93 (71,0%) [G]; p = 0,3218 <sup>b</sup> <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 <sup>b</sup> <i>Ereignisse insgesamt:</i> 27 [D] vs. 8 [G]; p: k.A.	10 (3,9%) [D] vs. 3 (2,3%) [G]; p = 0,4452 <sup>g</sup>	k.A. <sup>b</sup>	1,3 (0,24) [D] vs. 2,6 (0,34) [G] <sup>d</sup> ; p = 0,0011 <sup>i</sup>	k.A.

(Fortsetzung)

Tabelle 77 (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  $\chi^2$ -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: Eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [23]).
- h: 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.
- i: 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 Untergruppeneauswertungen.

### 5.4.1.1.1 Subgruppe Geschlecht

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

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 Weitere in die Nutzenbewertung eingegangene Daten**

Im Folgenden werden die Ergebnisse der beiden japanischen Studien zum Vergleich Insulin Detemir vs. NPH-Insulin (1476 und 1477) und der von den Firmen Novo Nordisk und Sanofi-Aventis nachträglich eingereichten IPD-Analysen dargestellt und deren Einfluss auf das Fazit diskutiert.

### **5.5.1 Einfluss der von der Firma Sanofi-Aventis zur Verfügung gestellten Daten zur gemeinsamen Betrachtung von Hypoglykämien und der langfristigen Blutzuckersenkung auf das Fazit der Nutzenbewertung**

Die Firma Sanofi-Aventis hatte sich, ebenso wie die Firma Novo Nordisk, im Rahmen der Anhörung zum Vorbericht bereit erklärt, Auswertungen zur gemeinsamen Betrachtung von Hypoglykämien und der langfristigen Blutzuckersenkung auf Basis individueller Patientendaten anzufertigen. Diese wurden jedoch nicht innerhalb der zunächst gesetzten Frist, sondern erst nach der internen Fertigstellung des Ergebnisteils der vorliegenden Nutzenbewertung zur Verfügung gestellt. Im Folgenden werden die Ergebnisse zu den Zielgrößen, für die es im Vergleich zu den in Abschnitt 5.3.4 dargestellten aggregierten Daten zu einer Änderung der Aussage im Fazit gekommen ist, beschrieben und die Änderungen dargestellt. Eine Übersicht über die Änderungen findet sich in Tabelle 78. Grau unterlegte Felder bedeuten, dass es bei diesen Endpunkten durch die Berücksichtigung der IPD-Analysen zur Änderung der Fazitaussage gekommen ist. Im Fazit wurden die Ergebnisse in vollem Umfang und nach den gleichen Kriterien wie in den von der Firma Novo Nordisk zur Verfügung gestellten IPD-Analysen berücksichtigt.

Tabelle 78: Aussagen zur Zielgröße „Hypoglykämien unter Berücksichtigung der langfristigen Blutzuckersenkung“, die sich nach Berücksichtigung der IPD-Analysen geändert haben, Insulin Glargin vs. NPH-Insulin

Zielgröße		Therapieschema	Insulin Glargin vs. NPH-Insulin				
			je 1x (A) + OAD	je 1x (M) + OAD	G 1x (M) vs. NPH 1x (A) + OAD	G 1x (A) vs. NPH 1x o. 2x + NI	G 1x (A) vs. NPH 2x; + OAD (+ NI)
Hypoglykämien / BZ	nicht schwere Hypoglykämien / BZ			↔	↔		
	nicht schwere nächtliche Hypoglykämien / BZ			(↔)	[G+]		
	schwere / schwerwiegende Hypoglykämien / BZ						
	schwere nächtliche Hypoglykämien / BZ	±			[[G+]]		
<p>±: unklare Bewertung aufgrund heterogener oder nicht robuster Ergebnisse. ↔: weder Über- noch Unterlegenheit einer der beiden Behandlungsoptionen. (↔): kein Hinweis auf eine Über- oder Unterlegenheit einer der beiden Behandlungsoptionen bei unzureichender Datenlage. [G+]: Hinweis auf eine Überlegenheit von Insulin Glargin. [[G+]]: eingeschränkter Hinweis auf eine Überlegenheit von Insulin Glargin.            Formatierung <b>fett</b>: Beleglage stützt sich auf einen Pool aus mehreren Studien. Formatierung Standard: Beleglage stützt sich auf eine Einzelstudie. Graue Unterlegung: Hier kam es zur Änderung der Fazitaussage.            Felder mit Kreuz: Beleglage wurde durch die IPD-Analyse nicht geändert.</p> <p>G: Insulin Glargin. NPH: Neutrales Protamin Hagedorn. 1x: einmal tägliche Gabe. 2x: zweimal tägliche Gabe. OAD: Orale Antidiabetika. NI: Normalinsulin. (A): abends. (M): morgens. BZ: langfristige Blutzuckersenkung.</p>							

Die von der Firma Sanofi-Aventis zur Verfügung gestellten Dokumente sind in der Dokumentation und Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht als Bestandteil der Stellungnahme der Firma Sanofi-Aventis veröffentlicht. In den Analysen wurde jeweils die Anzahl der Patienten mit mindestens einer Hypoglykämie ausgewertet. Hypoglykämien wurden dabei wie folgt eingeteilt: schwere Hypoglykämien tagsüber, schwere nächtliche Hypoglykämien, nicht schwere Hypoglykämien tagsüber und nicht schwere nächtliche Hypoglykämien. Nicht schwere Hypoglykämien wurden dabei über eine Kombination aus Hypoglykämie-assoziierten Symptomen und einer bestätigenden Blutzuckermessung unterhalb eines bestimmten Wertes definiert. Dieser Wert wurde jeweils auf 36 mg/dl und auf 70 mg/dl festgelegt. Für alle Endpunkte lag eine Auswertung unter Verwendung eines Modells mit festen Effekten und eines mit zufälligen Effekten vor. Bei ersterem Modell wurde für die Änderung des HbA1c-Wertes von Studienbeginn bis -ende, Studie, Behandlung, Interaktion von Studie und Behandlung und eine Indikatorvariable für fehlende Werte für die HbA1c-Änderung adjustiert. Beim Modell mit zufälligen Effekten wurde für die

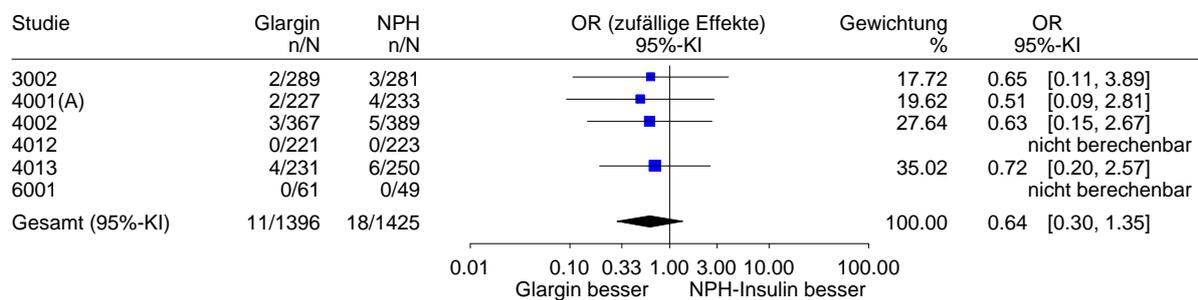
gleichen Faktoren adjustiert, wobei der Faktor Studie als zufälliger Effekt in die Auswertung einging.

Das Vorgehen bei der Bewertung war folgendes: Zunächst wurde für jede Zielgröße, zu der IPD-Analysen vorgelegt wurden, geprüft, ob sich die Aussage, die allein auf Basis der aggregierten Daten getroffen wurde, durch die IPD-Analysen ändern würde. War dies nicht der Fall, wurden die Ergebnisse als robust angesehen. In diesen Fällen wurden die Daten nicht gesondert diskutiert. War das Gegenteil der Fall, wurden die Ergebnisse dargestellt und Kriterien überprüft, worauf die fehlende Robustheit zurückzuführen sein könnte.

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

Für den Vergleich Insulin Glargin vs. NPH-Insulin, jeweils einmal täglich abends und in Kombination mit OAD, zeigten die IPD-Analysen nur für die Bewertung der schweren nächtlichen Hypoglykämien Änderungen im Vergleich zur alleinigen Betrachtung der aggregierten Daten. Während sich allein auf Basis der aggregierten Daten keine Hinweise auf eine Über- oder Unterlegenheit einer der beiden Therapieoptionen ergaben, zeigte sich bei den IPD-Analysen in der Auswertung mit festen Effekten ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Insulin Glargin. Diese unterschiedlichen Ergebnisse sind auf die folgenden 2 Aspekte zurückzuführen: Einerseits waren für die Studie 4001 in den mit den IPD-Analysen zur Verfügung gestellten Unterlagen Ergebnisse für schwere nächtliche Hypoglykämien angegeben. In dieser Studie trat bei 2 Patienten unter Insulin Glargin und 4 Patienten unter NPH-Insulin eine schwere nächtliche Hypoglykämie auf. Diese Informationen standen in den Studienberichten nicht zur Verfügung. Zum anderen zeigte sich in der Studie 4012 ein auffälliger Unterschied bez. schwerer nächtlicher Hypoglykämien (Patienten mit mindestens einer schweren Hypoglykämie: 3/221 [1,4 %] [G] vs. 12/223 [5,4 %] [NPH]). Diese Angaben waren jedoch diskrepant zu den Angaben, die die Firma Sanofi-Aventis in ihrer Stellungnahme vorgelegt hatte (0/221 [G] vs. 0/223 [NPH]). In die Bewertung in Abschnitt 5.3.4.4 gingen die Angaben aus der Stellungnahme ein. Das tatsächliche Ergebnis der Studie 4012 ist unklar. Im Rahmen von Sensitivitätsanalysen wurden Meta-Analysen unter Berücksichtigung der Ergebnisse der Studie 4001 und der beiden Ergebnisse für die Studie 4012 durchgeführt (Abbildung 45 und Abbildung 49). Die Ergebnisse waren nicht robust. Während sich unter Einbeziehung der Ereignisraten, die mit den IPD-Analysen vorgelegt wurden, ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Insulin Glargin zeigte, war das Ergebnis unter Berücksichtigung der Angaben aus der Stellungnahme der Firma Sanofi-Aventis nicht statistisch signifikant. Insgesamt blieb die Bewertung der gemeinsamen Betrachtung schwerer nächtlicher Hypoglykämien und der langfristigen Blutzuckersenkung aufgrund diskrepanter Angaben und nicht robuster Ergebnisse sowohl auf Basis aggregierter Daten als auch auf Basis der IPD-Analysen unklar. Damit ergab sich auch unter Hinzuziehung der IPD-Analysen kein Beleg für einen Vorteil von Insulin Glargin bezüglich schwerer nächtlicher Hypoglykämien.

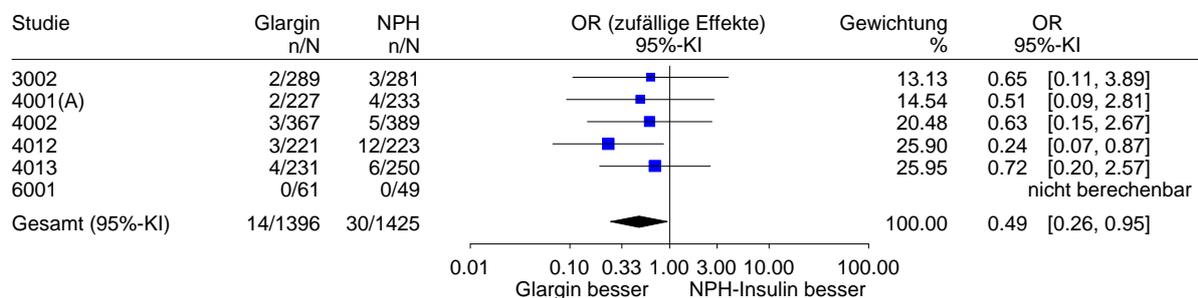
Glargin vs. NPH-Insulin  
Anteil Patienten mit schweren nächtlichen Hypoglykämien  
Distanzmaß: Relatives Risiko



Heterogenität:  $Q=0.1$ ,  $df=3$  ( $p=0.992$ ),  $I^2=0\%$   
Gesamteffekt: Z Score=-1.17 ( $p=0.240$ ),  $\tau^2=0.000$

Abbildung 44: Meta-Analyse Insulin Glargin vs. NPH-Insulin, jeweils einmal täglich abends und in Kombination mit OAD; Anteil Patienten mit schweren nächtlichen Hypoglykämien; Ereignisraten der Studie 4012 laut Stellungnahme der Firma Sanofi-Aventis (Sensitivitätsanalyse)

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



Heterogenität:  $Q=1.74$ ,  $df=4$  ( $p=0.784$ ),  $I^2=0\%$   
Gesamteffekt: Z Score=-2.12 ( $p=0.034$ ),  $\tau^2=0.000$

Abbildung 45: Meta-Analyse Insulin Glargin vs. NPH-Insulin, jeweils einmal täglich abends und in Kombination mit OAD; Anteil Patienten mit schweren nächtlichen Hypoglykämien; Ereignisraten der Studie 4012 laut den von der Firma Sanofi-Aventis zur Verfügung gestellten IPD-Analysen (Sensitivitätsanalyse)

Für den Vergleich Insulin Glargin vs. NPH-Insulin, jeweils einmal täglich morgens, waren die Ergebnisse nicht schwerer Hypoglykämien zwischen den AD und den IPD nicht kongruent. Aufgrund dessen, dass sich in den Studienberichten keine Angaben zu durch eine Blutzuckermessung bestätigten symptomatischen Hypoglykämien fanden, blieb die Bewertung auf Basis aggregierter Daten unklar. In den mit den IPD-Analysen zur Verfügung

gestellten Unterlagen fanden sich nun Angaben zu solchen Hypoglykämien, sowohl tagsüber als auch nächtlich stattfindende. Für keinen Parameter zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede. Somit ergab sich kein Hinweis auf eine Über- oder Unterlegenheit einer der beiden Therapieoptionen.

Für den Vergleich Insulin Glargin, einmal täglich morgens, vs. NPH-Insulin, einmal täglich abends, ergaben sich folgende Unterschiede zwischen den AD und IPD:

- Während die Bewertung für nicht schwere Hypoglykämien gesamt bis zu diesem Zeitpunkt aufgrund fehlender Angaben unklar gewesen war, zeigte sich in den zur Verfügung gestellten IPD-Analysen kein Hinweis auf eine Über- oder Unterlegenheit einer der beiden Therapieoptionen.
- Für nicht schwere nächtliche Hypoglykämien war die Bewertung ebenfalls aufgrund fehlender Angaben unklar gewesen. Durch die zur Verfügung gestellten IPD-Analysen lagen nun Ergebnisse zu diesen Hypoglykämien vor (Anteil Patienten mit mindestens einer Hypoglykämie: 0 [0 %] [Glargin] vs. 4 [1,8 %] [NPH];  $p = 0,0444$  aus eigener Berechnung mittels CSZ-Test [23]). In der gemeinsamen Betrachtung mit der stärkeren Senkung des HbA1c-Werts unter Insulin Glargin ergab sich ein Hinweis auf eine Überlegenheit von Insulin Glargin. Die IPD-Analyse lieferte aufgrund des nicht berechenbaren Odds Ratios keine Zusatzinformationen.
- Eine weitere Änderung ergab sich bez. der gemeinsamen Betrachtung nicht schwerer nächtlicher Hypoglykämien und der langfristigen Blutzuckersenkung. In Abschnitt 5.3.4.8 war die Bewertung aufgrund fehlender Angaben zu bestätigten nicht schweren nächtlichen Hypoglykämien unklar. Durch die zur Verfügung gestellten Dokumente lagen Angaben zu solchen Hypoglykämien nun vor. Dort zeigte sich ein auffälliger Unterschied zugunsten von Insulin Glargin (19/237 [8,0 %] [G] vs. 65/233 [27,9 %] [NPH]). In der für die Änderung des HbA1c-Wertes adjustierten Auswertung ergab sich ein Odds Ratio von 0,20 (95 %-Konfidenzintervall [0,11; 0,34]). Damit wurde der Effekt als hinreichend groß angesehen, um nicht allein auf Bias zurückgeführt werden zu können. Dies ergab in der Gesamtbewertung einen Hinweis auf einen Vorteil von Insulin Glargin.

### **Therapieschema „Intensivierte Insulintherapie“**

Für dieses Therapieschema ergaben sich durch die Berücksichtigung der IPD-Analysen keine Änderungen in der Bewertung der gemeinsamen Betrachtung von Hypoglykämien und der langfristigen Blutzuckersenkung.

## Behandlungsschemata der Studie 4016

Für diese Studie ergaben sich durch die Berücksichtigung der IPD-Analysen keine Änderungen in der Bewertung der gemeinsamen Betrachtung von Hypoglykämien und der langfristigen Blutzuckersenkung.

### 5.5.2 Einfluss der beiden japanischen Studien 1476 und 1477 zum Vergleich Insulin Detemir vs. NPH-Insulin auf das Fazit der Nutzenbewertung

Nachfolgend werden die Ergebnisse der japanischen Studien 1476 und 1477 dargestellt und der Einfluss auf das Fazit der vorliegenden Nutzenbewertung diskutiert.

#### Studie 1476

##### *Studiencharakteristika*

Die Studie 1476 ist eine multizentrische, randomisierte, offene, parallele Phase-IIIa-Studie. In der Studie wurde Insulin Detemir mit NPH-Insulin, jeweils einmal täglich abends oder zweimal morgens und abends und in Kombination mit Insulin Aspart im Rahmen einer intensivierten Insulintherapie, bei Patienten mit insulinpflichtigem Diabetes mellitus verglichen. Die Behandlungsdauer betrug 48 Wochen. Es wurden sowohl Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 als auch mit Diabetes mellitus Typ 2 eingeschlossen; für beide Indikationen fanden sich getrennte Auswertungen.

Weder in der Publikation noch in der Studiensynopse fanden sich Angaben dazu, ob eine adäquate Zuteilungsverdeckung durchgeführt wurde, sodass die Bewertung in diesem Punkt unklar blieb. Allein aufgrund dessen wurde die offene Studie als mit „groben Mängeln“ behaftet bewertet.

Primäres Ziel der Studie war es, die Nichtunterlegenheit 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, Veränderungen des Augenhintergrundes, Behandlungszufriedenheit und unerwünschte Ereignisse. Die wichtigsten Einschlusskriterien der Studie waren: Alter  $\geq 20$  Jahre bei einer Diabetesdauer von  $\geq 2$  Jahren, BMI  $\leq 30$  kg/m<sup>2</sup>, HbA1c  $< 11$  %, laufende Behandlung in einer Basis-Bolus-Therapie seit mindestens 12 Wochen mit einem auf Humaninsulin basierenden Basalinsulin und Insulin Aspart als kurzwirksames Insulin.

Insgesamt wurden 67 (Insulin Detemir) und 35 (NPH-Insulin) japanische Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 eingeschlossen. Die Studienpopulation der Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 wies folgende Charakteristika auf (jeweils Mittelwert [Standardabweichung]): Alter 55 (13) [D] vs. 58 (12) [NPH] Jahre; Diabetesdauer 14 (8) [D] vs. 15 (9) [NPH] Jahre; HbA1c in % 7,7 (1,1) [D] vs. 7,6 (1,1) [NPH]; BMI 24 (3) [D] vs. 24 (3) [NPH] kg/m<sup>2</sup>. Der

Anteil Frauen betrug 46% in der Detemir-Gruppe und 29 % in der NPH-Insulin-Gruppe. Insgesamt brachen 2 (3,0 %) [D] und 3 (8,6 %) [NPH] Patienten die Studie vorzeitig ab.

### Studienergebnisse

Eine Übersicht über die Ergebnisse zu den Studienendpunkten gibt Tabelle 79. Insgesamt zeigte sich für keinen der erhobenen und für die Nutzenbewertung relevanten Endpunkte ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Tabelle 79: Ergebnisse der Studie 1476 zu patientenrelevanten Zielgrößen

Endpunkt	Ergebnis
HbA1c zu Studienende (MW)	7,45%; n = 67 [D] vs. 7,26%; n = 35 [NPH]; MD: 0,19; 95%-KI [-0,15; 0,52]
Anteil Patienten mit $\geq 1$ Hypoglykämie tagsüber <sup>a</sup>	54/67 (81,8%) [D] vs. 27/35 (77,1%) [NPH]; RR: 1,02; 95%-KI [0,42; 2,45]
Anteil Patienten mit $\geq 1$ Hypoglykämie nachts <sup>a</sup>	25/66 (37,9%) [D] vs. 11/35 (31,4%) [NPH]; RR: 0,85; 95%-KI [0,26; 2,82]
SUE	4/67 (6,0%) [D] vs. 4/35 (11,4%) [NPH]; p = 0,3303 <sup>b</sup>
Todesfälle	0/67 (0%) [D] vs. 0/35 (0%) [NPH]
Körpergewicht zu Studienende (MW)	63,47 (SE 0,28) [D] vs. 64,29 (SE 0,38) [NPH]; MD -0,82kg; 95%-KI [-1,76; 0,11]; p = 0,0847
Fundoskopie	„no differences“
Lebensqualität <sup>c</sup> und Behandlungszufriedenheit <sup>d</sup>	„no difference“
<p>a: Jeweils Gesamtraten der Hypoglykämien, die jeweils über Hypoglykämie-assoziierte Symptome mit oder ohne bestätigende Blutzuckermessung definiert waren. Zum Verzerrungspotenzial so definierter Hypoglykämien siehe Abschnitt 5.3.4.6.</p> <p>b: Eigene Berechnung mittels <math>\chi^2</math>-Test.</p> <p>c: Erhoben über den ITR-QOLN-Fragebogen (Insulin therapy related quality of life at night).</p> <p>d: Erhoben über den ITSQ-J (Insulin treatment satisfaction questionnaire Japan).</p> <p>MW: Mittelwert. MD: Mittelwertdifferenz. [D]: Insulin Detemir. [NPH]: NPH-Insulin. RR: Relatives Risiko. KI: Konfidenzintervall. SE: Standardfehler. SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse.</p>	

### *Einfluss auf das Fazit der Nutzenbewertung zum Therapieschema „Intensivierte Insulintherapie“*

Zum in der Studie 1476 angewendeten Therapieschema wurde bereits die Studie 1336 in die Nutzenbewertung eingeschlossen. In diese Studie wurden 341 (Insulin Detemir) und 164 (NPH-Insulin) Patienten eingeschlossen, also ca. 5-mal mehr Patienten als in die Studie 1476. Auf der anderen Seite war die Behandlungsdauer in der Studie 1476 mit 48 Wochen doppelt so lang als die der Studie 1336. Das Patientenkollektiv der beiden Studien unterschied sich insbesondere hinsichtlich Ethnie und Körpergewicht. Während die Studie 1336 fast ausschließlich an europäischen Patienten mit einem durchschnittlichen BMI von ca. 30 kg/m<sup>2</sup> durchgeführt wurde, waren die Patienten in der Studie 1476 durchweg japanisch, der mittlere BMI lag bei 24 kg/m<sup>2</sup>. Die Studien sind daher insgesamt inhaltlich zu heterogen, um sie mittels Meta-Analyse sinnvoll zusammenzufassen. Die Studie 1476 ist für die deutsche Versorgungsrealität von untergeordneter Bedeutung.

Die Ergebnisse der Studie 1476 widersprachen denen der Studie 1336 nicht. Bis auf die Erfassung der Lebensqualität und der Behandlungszufriedenheit wurden im Vergleich zur Studie 1336 für die Studie 1476 keine zusätzlichen Endpunkte berichtet. Hier zeigten sich gemäß Studiensynopse jeweils „keine Unterschiede“ zwischen den Behandlungsgruppen.

In der Gesamtschau kommt es nach Berücksichtigung der Studie 1476 zu keinen Änderungen am Fazit der vorliegenden Nutzenbewertung.

### **Studie 1477**

#### *Studiencharakteristika*

Die Studie 1477 war eine multizentrische, randomisierte, offene, parallele Phase-IIIa-Studie. Diese Studie verglich Insulin Detemir mit NPH-Insulin, jeweils einmal täglich abends und in Kombination mit OAD im Rahmen einer basalunterstützten oralen Therapie, bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2. Die Behandlungsdauer betrug 36 Wochen.

Weder in der Publikation noch in der Studiensynopse fanden sich Angaben dazu, ob eine adäquate Zuteilungsverdeckung durchgeführt wurde, sodass die Bewertung in diesem Punkt unklar blieb. Allein aufgrund dessen wurde die offene Studie als mit „groben Mängeln“ behaftet bewertet.

Primäres Ziel der Studie war es, die Nichtunterlegenheit 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, Veränderungen des Augenhintergrundes und unerwünschte Ereignisse. Die wichtigsten Einschlusskriterien der Studie waren: insulinnaive Patienten, Alter  $\geq 20$  Jahre bei einer Diabetesdauer von  $\geq 1$  Jahr, BMI  $\leq 30$  kg/m<sup>2</sup>, 7,5 %  $\leq$  HbA1c  $< 10,0$  %, laufende Behandlung

mit OAD seit mindestens 12 Wochen (Sulfonylharnstoffe allein oder in Kombination mit Metformin und / oder Akarbose).

Insgesamt wurden 180 (Insulin Detemir) und 183 (NPH-Insulin) japanische Patienten eingeschlossen. Die Studienpopulation wies folgende Charakteristika auf (jeweils Mittelwert [Standardabweichung]): Alter 60 (9) [D] vs. 61 (9) [NPH] Jahre; Diabetesdauer 12 (7) [D] vs. 12 (7) [NPH] Jahre; HbA1c in % 8,3 (SE 0,6) [D] vs. 8,3 (SE 0,7) [NPH]; BMI 24 (3) [D] vs. 23 (3) [NPH] kg/m<sup>2</sup>. Der Anteil der Frauen betrug 44 % in der Detemir-Gruppe und 37 % in der NPH-Insulin-Gruppe. Insgesamt brachen 20 (11,1 %) [D] und 11 (6,0 %) [NPH] Patienten die Studie vorzeitig ab.

### Studienergebnisse

Eine Übersicht über die Ergebnisse zu den Studienendpunkten gibt Tabelle 80. Für schwere Hypoglykämien und bestätigte nicht schwere Hypoglykämien fanden sich in der Publikation lediglich Angaben zum relativen Risiko mit dem 95 %-Konfidenzintervall zu den Ereignisraten pro Patientenzahl ohne Angabe der zugrundeliegenden Ereignisraten. Nur bei den nicht schweren nächtlichen Hypoglykämien zeigte sich ein auffälliger Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Bei vergleichbarer Blutzuckersenkung traten unter Insulin Detemir pro Patientenzahl weniger nächtliche Hypoglykämien auf. Dieses Ergebnis ist jedoch, bezogen auf die hier approximativ angewendete adjustierte Grenze von 0,75 nicht signifikant. Ein statistisch signifikanter Unterschied zeigte sich bei dem Endpunkt „Körpergewicht zu Studienende“. Unter Insulin Detemir war das Körpergewicht zu Studienende im Mittel um ca. 0,4 kg geringer. Bei den übrigen Zielgrößen zeigten sich keine auffälligen Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Tabelle 80: Ergebnisse der Studie 1477 zu patientenrelevanten Zielgrößen

Endpunkt	Ergebnis
HbA1c zu Studienende (MW)	7,81%; n = 180 [D] vs. 7,74%; n = 183 [NPH]; MD 0,07; 95%-KI [-0,07; 0,21]
nicht schwere Hypoglykämien <sup>a</sup>	gesamt: RR 0,75; 95%-KI [0,41; 1,36] nächtlich: RR 0,48; 95%-KI [0,24; 0,99]
schwere Hypoglykämien <sup>a</sup>	gesamt: RR 0,51; 95%-KI [0,01; 48,46] nächtlich: RR nicht berechenbar
SUE	11/180 (6,1%) [D] vs. 8/183 (4,4%) [NPH] p = 0,4569 <sup>b</sup>
Todesfälle	0/180 (0%) [D] vs. 1/183 (0,5%) [NPH]

(Fortsetzung)

Tabelle 80 (Fortsetzung): Ergebnisse der Studie 1477 zu patientenrelevanten Zielgrößen

Endpunkt	Ergebnis
Körpergewicht zu Studienende (MW)	61,26 (SE 0,18); n = 180 [D] vs. 61,64 (SE 0,18); n = 183 [NPH]; MD -0,38kg; 95%-KI [-0,74; -0,02]; p = 0,0392 <sup>c</sup>
Fundoskopie	„no differences“
<p>a: Jeweils Hypoglykämien, die über Hypoglykämie-assoziierte Symptome mit bestätigender Blutzuckermessung &lt; 55 mg/dl definiert waren. Relatives Risiko und 95%-Konfidenzintervall beziehen sich auf Ereignisraten pro Patientenjahr.</p> <p>b: Eigene Berechnung mittels <math>\chi^2</math>-Test.</p> <p>c: Adjustiert für Hospitalisierung und Körpergewicht zu Studienbeginn.</p> <p>MW: Mittelwert. MD: Mittelwertdifferenz. [D]: Insulin Detemir. [NPH]: NPH-Insulin. RR: Relatives Risiko. KI: Konfidenzintervall. SE: Standardfehler. SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse.</p>	

*Einfluss auf das Fazit der Nutzenbewertung zum Therapieschema „Einmal tägliche Anwendung im Rahmen einer basal unterstützten oralen Therapie“*

Zum in dieser Studie angewendeten Therapieschema wurde bereits die Studie 1337 in die Nutzenbewertung eingeschlossen. In diese Studie wurden 309 (Insulin Detemir) und 158 (NPH-Insulin) eingeschlossen, also ca. 30 % mehr Patienten als in die Studie 1477. Auf der anderen Seite war die Behandlungsdauer der Studie 1477 mit 36 Wochen 1,5-mal so lang als die der Studie 1337. Das Patientenkollektiv der beiden Studien unterschied sich insbesondere hinsichtlich Ethnie und durchschnittlichem BMI. Während die Studie 1337 in den USA und in Puerto Rico an einer gemischten Population durchgeführt wurde (der Anteil der kaukasischen Patienten machte ca. 60 % des Patientenkollektivs aus), wurde die Studie 1477 ausschließlich an japanischen Patienten durchgeführt. Dies äußerte sich auch vor allem im wesentlich unterschiedlichen BMI der Patienten. In der Studie 1477 lag der mittlere BMI mit ca. 24 kg/m<sup>2</sup> deutlich unter dem der Studie 1337 (ca. 31 kg/m<sup>2</sup>). Die Studien sind daher insgesamt inhaltlich zu heterogen, um sie mittels Meta-Analyse sinnvoll zusammenzufassen. Damit stehen sich für den Vergleich Insulin Detemir vs. NPH-Insulin, jeweils einmal täglich abends in Kombination mit OAD, 2 Studien gegenüber, die gleichermaßen eine untergeordnete Relevanz für die deutsche Versorgungsrealität haben.

Im Vergleich zur Studie 1337 werden für die Studie 1477 keine zusätzlichen Endpunkte berichtet. Für die meisten Endpunkte zeigten sich keine diskrepanten Ergebnisse im Vergleich zur Studie 1337 und stellten die Ergebnisse Letzterer nicht infrage. Bei nicht schweren nächtlichen Hypoglykämien zeigte sich im Gegensatz zur Studie 1337 ein zur adjustierten Grenze nicht statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Die Schätzer in den beiden Studien waren jedoch vergleichbar. Weiterhin bezogen sich die Ergebnisse der Studie 1477 auf Ereignisraten pro Patientenjahr. Der Blutzuckergrenzwert war

mit 55 mg/dl niedriger als der in der Studie 1337 und als Distanzmaß wurde hier das relative Risiko statt des Odds Ratios verwendet. Eine Umrechnung des Distanzmaßes war nicht möglich, da sich in der Publikation keine Angaben zu den Ereignisraten oder dem Anteil der Patienten mit mindestens einem Ereignis fanden. Aufgrund dieser Umstände stellen die Ergebnisse der Studie 1477 diejenigen der Studie 1337 nicht infrage. Somit kam es bei nicht schweren nächtlichen Hypoglykämien zu keinen Änderungen des Fazits.

Anders stellt es sich bei den nicht schweren Hypoglykämien gesamt dar. Hier zeigte sich in der Studie 1477, im Gegensatz zur Studie 1337, kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Der Punktschätzer unterschied sich zudem deutlich von demjenigen der Studie 1337. Auch hier beruhte die Bewertung auf den Effektschätzern und dem zugehörigen Konfidenzintervall zu den Ereignisraten pro Patientenzahl. Weder in der Publikation noch in der Studiensynopse fanden sich Angaben zu den Ereignisraten oder dem Anteil der Patienten mit mindestens einem Ereignis. Diese fanden sich nur für die nicht schweren Hypoglykämien, die über eine Kombination aus bestätigten und nicht bestätigten Hypoglykämien definiert waren. Betrachtet man diese Ereignisraten und den Anteil der Patienten mit mindestens einem Ereignis, lässt sich vermuten, dass der Effektschätzer für die Ereignisraten pro Patientenzahl denjenigen für den Anteil der Patienten mit mindestens einem Ereignis überschätzt. Dadurch ist die Vergleichbarkeit der Ergebnisse der Studie 1337 und der Studie 1477 weiter eingeschränkt. Das Ergebnis der Studie 1337 wird durch das der Studie 1477 infrage gestellt. Insgesamt ist die Bewertung für die gemeinsame Betrachtung nicht schwerer Hypoglykämien und der langfristigen Blutzuckersenkung aufgrund widersprüchlicher Ergebnisse unklar.

Weitere Änderungen in der Bewertung durch die Studie 1477 ergaben sich bei der gemeinsamen Betrachtung der langfristigen Blutzuckersenkung und schweren bzw. schweren nächtlichen Hypoglykämien. Während sich in der Studie 1337 aufgrund der statistisch signifikant und relevant geringeren Blutzuckersenkung unter Insulin Detemir bei sehr geringen Raten bez. des Auftretens von Hypoglykämien der eingeschränkte Hinweis auf einen Nachteil von Insulin Detemir ergab, konnte dies in der Studie 1477 nicht bestätigt werden. Hier war der HbA1c-Wert zu Studienende zwischen den Gruppen vergleichbar bei ebenfalls geringen Raten bez. des Auftretens der Hypoglykämien. In der Gesamtschau dieser beiden Studien ergab sich für schwere und schwere nächtliche Hypoglykämien jeweils kein Hinweis auf einen Vorteil einer der beiden Therapieoptionen.

In der Gesamtschau kommt es nach Berücksichtigung der Studie 1477 bei der gemeinsamen Betrachtung nicht schwerer Hypoglykämien gesamt und der langfristigen Blutzuckersenkung zu Änderungen am Fazit der vorliegenden Nutzenbewertung.

### **Therapieschema übergreifender Einfluss der beiden japanischen Studien**

In den beiden japanischen Studien wurden auch Endpunkte untersucht, die im vorliegenden Bericht als weitgehend unabhängig vom jeweiligen Therapieschema angesehen werden. Dies

betrifft die folgenden Endpunkte: Todesfälle in den Studien, Anteil Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis, Änderung des Körpergewichts. Die entsprechenden Meta-Analysen unter Einschluss der Studien 1476 und 1477 sind in Abbildung 46 bis Abbildung 48 dargestellt. Für keinen dieser Endpunkte kam es zu Änderungen am Fazit der vorliegenden Nutzenbewertung.

## Detemir vs. NPH-Insulin

Todesfälle

Distanzmaß: Relatives Risiko

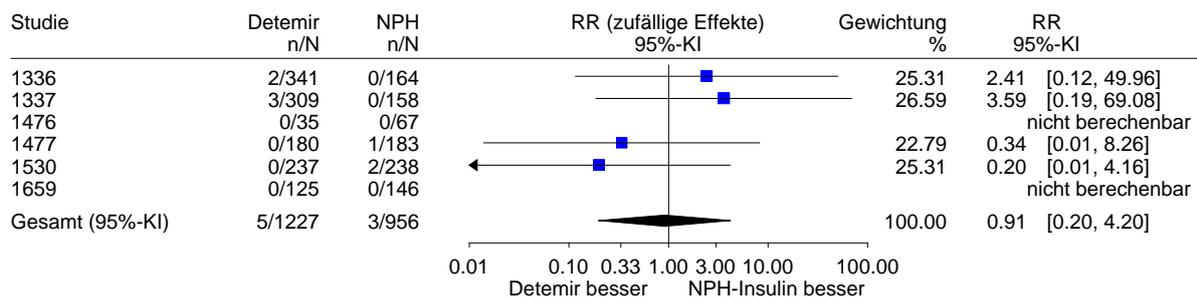
Heterogenität:  $Q=2.55$ ,  $df=3$  ( $p=0.467$ ),  $I^2=0\%$ Gesamteffekt: Z Score=-0.12 ( $p=0.908$ ),  $\tau^2=0.000$ 

Abbildung 46: Meta-Analyse Insulin Detemir vs. NPH-Insulin unter Einschluss der Studien 1476 und 1477; Todesfälle gesamt

## Detemir vs. NPH-Insulin

Anteil Patienten mit schwerwiegenden UE

Distanzmaß: Relatives Risiko

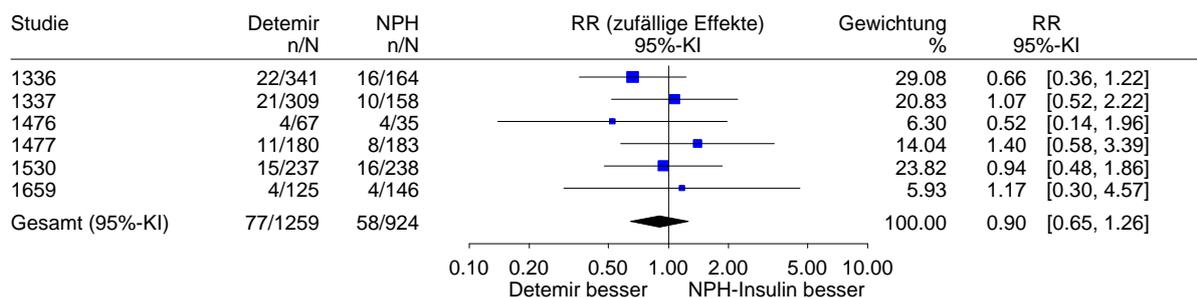
Heterogenität:  $Q=2.94$ ,  $df=5$  ( $p=0.709$ ),  $I^2=0\%$ Gesamteffekt: Z Score=-0.62 ( $p=0.538$ ),  $\tau^2=0.000$ 

Abbildung 47: Meta-Analyse Insulin Detemir vs. NPH-Insulin unter Einschluss der Studien 1476 und 1477; Anteil Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen

Detemir vs. NPH-Insulin

Änderung des Körpergewichts (kg)

Distanzmaß: absolute Differenz

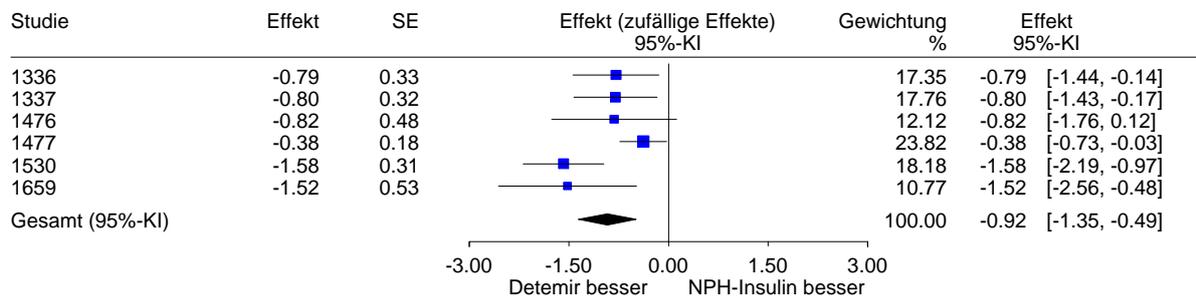
Heterogenität:  $Q=13.55$ ,  $df=5$  ( $p=0.019$ ),  $I^2=63.1\%$ Gesamteffekt: Z Score=-4.16 ( $p=0.000$ ),  $\tau^2=0.173$ 

Abbildung 48: Meta-Analyse Insulin Detemir vs. NPH-Insulin unter Einschluss der Studien 1476 und 1477; Änderung des Körpergewichts

### 5.5.3 Weitere von der Firma Novo Nordisk vorgelegte IPD-Analysen

Am 24.11.2008 erhielt das IQWiG von der Firma Novo Nordisk unaufgefordert aktualisierte IPD-Auswertungen zur gemeinsamen Betrachtung von Hypoglykämien und der langfristigen Blutzuckersenkung. Diese Auswertungen bezogen sich auf dieselben Studienpools wie diejenigen IPD-Auswertungen, die bereits im Juli 2008 zur Verfügung gestellt worden waren. Unterschiedlich zur Version vom Juli 2008 waren z. T. die Definitionen für Hypoglykämien. Offensichtlich waren die nicht schweren Hypoglykämien, auf denen die im Juli 2008 gesendeten Auswertungen beruhten, nicht zwangsläufig über eine Kombination aus Hypoglykämie-assoziierten Symptomen und einer bestätigenden Blutzuckermessung definiert. Bei den Analysen vom 24.11.2008 wurden bezüglich nicht schwerer Hypoglykämien laut Angaben in den Unterlagen ausschließlich solche Ereignisse berücksichtigt, die sich aus typischer Symptomatik und hypoglykämischem Blutzuckerwert zusammensetzten (bestätigte Hypoglykämien). Diese korrigierten Analysen finden sich im Anhang der Stellungnahme der Firma Novo Nordisk in der „Dokumentation und Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht“.

Insgesamt ergaben sich durch die unterschiedlichen Hypoglykämiedefinitionen leichte Unterschiede in den Hypoglykämieraten der jeweiligen Behandlungsgruppen, die jedoch in keinem Fall das Fazit des vorliegenden Berichts änderten.

## **5.6 Meta-Analysen randomisierter kontrollierter Studien auf Basis individueller Patientendaten (IPD)**

### **Über die Literaturrecherche identifizierte IPD-Meta-Analysen**

Wie in Abschnitt 4.4.3.1 erwähnt, wurden die über 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 systematische Übersicht mit einer Meta-Analyse auf der Basis von IPD:

- Mullins 2007 [83]

Der Pool der in diese Publikation eingeschlossenen Studien entsprach jedoch nicht dem der vorliegenden Nutzenbewertung. Es wurden insbesondere verschiedene Therapieschemata in einer Analyse zusammengefasst (siehe auch Abschnitt 5.2.2.1), sodass eine differenzierte Aussage im Sinne des vorliegenden Berichts nicht möglich ist. Dies allein führte dazu, dass diese IPD-Meta-Analyse nicht in der vorliegenden Nutzenbewertung berücksichtigt wurde. Darüber hinaus wurden formale Kriterien für die Erstellung von Meta-Analysen nicht erfüllt, z. B. liegt weder ein veröffentlichtes Protokoll vor noch wurde in der Publikation auf ein Protokoll verwiesen, mit dem die angewandte Methodik der Informationsbeschaffung und -bewertung im Voraus geplant wurden.

### **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]

In dieser Publikation wurden verschiedene Therapieschemata zusammengefasst, sodass der Pool der in die Meta-Analyse eingeschlossenen Studien nicht dem der vorliegenden Nutzenbewertung entsprach. Die vorgenommenen Analysen können daher nicht zur Beantwortung der vorliegenden Fragestellung beitragen. Dies allein führte dazu, dass die Ergebnisse dieser IPD-Meta-Analyse nicht in der vorliegenden Nutzenbewertung berücksichtigt wurden.

## 5.7 Zusammenfassung

Eine zusammenfassende Übersicht über die Beleglage der für die vorliegende Nutzenbewertung langwirksamer Insulinanaloga patientenrelevanten Zielgrößen bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 ist in Tabelle 81 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 18 relevante Studien identifiziert, zu denen hinreichend transparente Informationen vorlagen und die deshalb in die Nutzenbewertung eingingen.

Die 18 relevanten Studien teilten sich auf die einzelnen Fragestellungen wie folgt auf:

- In 15 Studien wurde die Behandlung mit einem langwirksamen Insulinanalogon mit derjenigen mit Humaninsulin verglichen, davon wurde in 9 Studien Insulin Glargin verwendet und in 6 Studien Insulin Detemir. Dabei wurden insgesamt 7160 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 18 Studien wurde in einem offenen Studiendesign die Anwendung langwirksamer Insulinanaloga mittels einmaliger oder zweimaliger subkutaner Injektion untersucht. Die maximale Behandlungsdauer betrug 5 Jahre (1 Studie mit Insulin Glargin). Die Behandlungsdauer der übrigen Studien lag zwischen bei 6 Monaten (24 bis 28 Wochen, 7 Studien mit Insulin Glargin, 4 Studien mit Insulin Detemir und eine zum Vergleich Insulin Detemir vs. Insulin Glargin), 9 Monaten (1 Studie mit Insulin Glargin, 1 Studie mit Insulin Detemir), 11 Monaten (48 Wochen, 1 Studie mit Insulin Detemir) und 12 Monaten (3 Studien, 1 Studie mit Insulin Glargin und 2 zum Vergleich Insulin Detemir vs. Insulin Glargin). Es wurde lediglich eine Studie (4016) 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 Dosis titration notwendig gewesen. Dies war bei allen Studien für die meisten Endpunkte zumindest unklar. Aus diesem Grund wurden 14 der 18 Studien als mit „leichten Mängeln“ behaftet bewertet. 4 Studien zum Vergleich Insulin Glargin vs. NPH-Insulin wurden aufgrund einer unklaren Zuteilungsverdeckung (3102, 1476, 1477) und / oder einer inadäquaten Anwendung des ITT-Prinzips (3102, 4013) als mit „groben Mängeln“ behaftet bewertet. Die fehlende Verblindung führte jedoch in allen Studien zu einem hohen Verzerrungspotenzial 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. Aus Daten zu kardialen Störungen, die in der 5-Jahres-Studie 4016 zum Vergleich Insulin Glargin vs. NPH-Insulin im Rahmen der Sicherheitsevaluation erhoben wurden, ergaben sich keine Hinweis auf einen Vorteil einer der beiden Therapieoptionen bez. kardialer Folgekomplikationen.

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 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

Aus den Studien mit einer Behandlungsdauer von bis zu einem Jahr für den Vergleich Insulin Glargin vs. NPH-Insulin ließ 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. In der mittlerweile fertiggestellten, von der FDA empfohlenen, auf diese Parameter ausgerichtete Studie, zeigten sich zusammenfassend keine auffälligen Unterschiede. Da diese Studie aufgrund ihrer Behandlungsdauer von 5 Jahren einen höheren Stellenwert im Vergleich zu den anderen Studien hatte, ergab sich insgesamt kein Hinweis auf einen Vorteil einer der beiden Therapieoptionen.

### 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. Die Studien 1336, 1337, 1476 und 1477 berichteten Ergebnisse zur Fundoskopie / Fundusfotografie. In keiner der Studien zeigten sich statistisch signifikante 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 Insulinaloga zeigte sich insgesamt kein Hinweis auf einen Vorteil einer der beiden Therapieoptionen.

### **Stationäre Behandlungen jeglicher Ursache**

Hinsichtlich des Effekts der langwirksamen Insulinaloga 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 Blutzuckersenkung**

Die Angaben zum HbA1c-Wert und den schweren / schwerwiegenden Hypoglykämien sind für alle Studien ausreichend transparent dargestellt. Aufgrund des starken Zusammenhangs zwischen Hypoglykämien und dem HbA1c-Wert wurden nur Aussagen über den Nutzen eines Medikaments 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 nicht oberhalb dieser Grenze, dann wurde die Wahrscheinlichkeit als sehr gering angesehen, dass der Effekt allein auf systematischer Verzerrung beruhen konnte.

Von den Herstellerfirmen der langwirksamen Insulinanaloga, Novo Nordisk und Sanofi Aventis, wurden im Rahmen der Anhörung zum Vorbericht Ergebnisse zur gemeinsamen Betrachtung von Hypoglykämien und dem HbA1c-Wert auf Basis individueller Patientendaten (IPD) zur Verfügung gestellt. Diese flossen als zusätzliche Information in die Bewertung ein.

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

Insgesamt zeigten sich beim Vergleich Insulin Glargin vs. NPH-Insulin, jeweils einmal täglich abends und in Kombination mit OAD, bei vergleichbarer langfristiger Blutzuckersenkung hinreichend große Effekte bez. des Auftretens nicht schwerer nächtlicher Hypoglykämien. Diese Ergebnisse wurden jeweils durch die IPD-Analysen bestätigt. Dadurch ergab sich der Beleg für eine Überlegenheit gegenüber der einmaligen Gabe von NPH-Insulin. Bei schweren nächtlichen Hypoglykämien blieb die Bewertung wegen widersprüchlicher Angaben unklar. Bei schweren / schwerwiegenden Hypoglykämien sowie nicht schweren Hypoglykämien zeigten sich weder auf Basis aggregierter Daten noch auf Basis der IPD-Analysen auffällige Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. In der gemeinsamen Betrachtung ergab sich damit kein Hinweis auf einen Vorteil für eine der beiden Therapieoptionen.

Beim Vergleich Insulin Glargin vs. NPH-Insulin, jeweils einmal täglich morgens und in Kombination mit OAD, zeigten sich auf Basis aggregierter Daten bei vergleichbarer langfristiger Blutzuckersenkung keine auffälligen Unterschiede bez. schwerer Hypoglykämien (gesamt, nächtlich) oder nicht schwerer Hypoglykämien (gesamt, nächtlich). Diese Ergebnisse wurden jeweils durch die IPD-Analysen bestätigt. Insgesamt ergab sich in der gemeinsamen Betrachtung kein Hinweis auf einen Vorteil einer der beiden Therapieoptionen.

Der Vergleich Insulin Glargin einmal täglich morgens vs. NPH-Insulin einmal täglich abends, jeweils in Kombination mit Glimepirid, (1 Studie) zeigte auf Basis aggregierter Daten bei stärkerer Blutzuckersenkung unter Insulin Glargin keine auffälligen Unterschiede bez. des Auftretens schwerer / schwerwiegender Hypoglykämien, was als eingeschränkter Hinweis auf eine Überlegenheit von Insulin Glargin gewertet wurde. Die IPD-Analyse konnte aufgrund des nicht berechenbaren Odds Ratios keine Zusatzinformationen liefern, sodass diese nicht zu einer Änderung der Bewertung führten. Bei schweren nächtlichen Hypoglykämien zeigten sich auf Basis aggregierter Daten statistisch signifikant weniger Hypoglykämien unter Insulin

Glargin. In der gemeinsamen Betrachtung mit der stärkeren Senkung des HbA1c-Wertes unter Insulin Glargin ergab sich bez. schwerer nächtlicher Hypoglykämien ein Hinweis auf eine Überlegenheit von Insulin Glargin. Die IPD-Analysen konnten hier auch keine Zusatzinformationen liefern. Bei nicht schweren nächtlichen Hypoglykämien zeigte sich sowohl auf Basis aggregierter Daten als auch auf Basis der IPD-Analysen ein hinreichend großer Effekt zugunsten von Insulin Glargin bezogen auf die adjustierte Grenze. Daraus ergab sich ein Hinweis auf eine Überlegenheit für Insulin Glargin gegenüber der einmal täglichen Anwendung von NPH-Insulin. Für schwere nächtliche Hypoglykämien sowie für nicht schwere Hypoglykämien gesamt ergab sich kein Hinweis auf einen Vorteil einer der beiden Therapieoptionen.

Für den Vergleich Insulin Glargin einmal täglich vs. NPH-Insulin ein- oder zweimal täglich, jeweils in Kombination mit Normalinsulin im Rahmen einer intensivierten Insulintherapie, zeigten sich bei vergleichbarer Senkung des HbA1c-Wertes insgesamt geringe Raten von schweren / schwerwiegenden und schweren nächtlichen Hypoglykämien. Dieses Ergebnis wurde durch die IPD-Analysen bestätigt. Damit ergab sich in der gemeinsamen Betrachtung kein Hinweis auf einen Vorteil einer der beiden Therapieoptionen. Darüber hinaus zeigten sich auch keine hinreichend großen Effekte bez. nicht schwerer und nicht schwerer nächtlicher Hypoglykämien, was ebenfalls durch die IPD-Analysen bestätigt wurde. In der gemeinsamen Betrachtung ergab sich daraus kein Hinweis auf einen Vorteil einer der Therapieoptionen.

In der 5-Jahres-Studie 4016 zum Vergleich Insulin Glargin einmal täglich abends vs. NPH-Insulin zweimal täglich, jeweils im Rahmen einer basal unterstützten oralen Therapie oder einer intensivierten Insulintherapie, traten bei vergleichbarer Blutzuckersenkung statistisch signifikant weniger schwere Hypoglykämien unter Insulin Glargin auf. Das Ergebnis wurde durch die IPD-Analysen bestätigt. In der gemeinsamen Betrachtung ergab dies einen Hinweis auf einen Vorteil von Insulin Glargin. Bez. schwerer nächtlicher Hypoglykämien sowie nicht schwerer Hypoglykämien (gesamt, nächtlich) zeigten sich weder auf Basis aggregierter Daten noch auf Basis der IPD-Analysen auffällige Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Dadurch ergab sich in der gemeinsamen Betrachtung jeweils kein Hinweis auf einen Vorteil einer der beiden Therapieoptionen.

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

Beim Vergleich Insulin Detemir vs. NPH-Insulin, jeweils einmal täglich abends und in Kombination mit OAD, zeigte sich in einer Studie eine statistisch signifikant und relevant geringere Blutzuckersenkung unter Insulin Detemir bei sehr geringen Raten schwerer / schwerwiegender und schwerer nächtlicher Hypoglykämien. Dieses Ergebnis konnte in der zweiten Studie zu diesem Behandlungsschema nicht bestätigt werden. Insgesamt ergab sich kein Hinweis auf einen Vorteil einer der beiden Therapieoptionen. Die IPD-Analysen konnten jeweils keine Zusatzinformationen liefern und änderten die Bewertung der Ergebnisse

schwerer und schwerer nächtlicher Hypoglykämien auf Basis aggregierter Daten nicht. Bez. nicht schwerer nächtlicher Hypoglykämien zeigte sich in den IPD-Analysen, dass die geringere HbA1c-Senkung einen geringen Einfluss auf die Ergebnisse der Hypoglykämien hatte. Der Vorteil zu Gunsten von Insulin Detemir war hinreichend groß, sodass er als nicht allein auf Bias beruhend angesehen wurde. In der Gesamtbeurteilung der Ergebnisse aggregierter Daten und der IPD-Analysen ergab sich hier der Hinweis auf einen Vorteil von Insulin Detemir. Bei nicht schweren Hypoglykämien gesamt zeigte sich in einer Studie auf Basis von IPD ein hinreichend großer Effekt, der als nicht allein durch Bias erklärbar angesehen wurde. Diesem Ergebnis stand das Ergebnis einer zweiten Studie gegenüber, in der sich bei vergleichbarer HbA1c-Wertsenkung keine auffälligen Unterschiede bez. nicht schwerer Hypoglykämien zeigten. In der Gesamtschau blieb hier die Bewertung aufgrund heterogener Ergebnisse unklar. Bei nicht schweren Hypoglykämien tagsüber ergab sich kein Hinweis auf einen Vorteil einer der beiden Behandlungsoptionen.

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. Somit zeigte sich hier in der gemeinsamen Betrachtung allein auf Basis aggregierter Daten ein Hinweis auf einen Vorteil von Insulin Detemir. In der IPD-Analyse wurde dieses Ergebnis jedoch nicht bestätigt. In der gemeinsamen Betrachtung von schweren Hypoglykämien tagsüber oder nächtlich ergaben sich bei geringen Ereignisraten keine Hinweise auf einen Vorteil einer der beiden Therapieoptionen. Bez. nicht schwerer Hypoglykämien (gesamt, tagsüber, nächtlich) zeigten sich jeweils auf Basis aggregierter Daten und in den IPD-Analysen hinreichend große Effekte, sodass in der gemeinsamen Betrachtung jeweils ein Hinweis auf einen Vorteil von Insulin Detemir resultierte.

Für den Vergleich Insulin Detemir vs. NPH-Insulin, jeweils einmal täglich abends oder zweimal täglich morgens und abends im Rahmen einer intensivierten Insulintherapie, zeigte sich eine vergleichbare langfristige Blutzuckersenkung. Die Ergebnisse bez. schwerer / schwerwiegender Hypoglykämien waren aufgrund diskrepanter Ergebnisse unklar, sodass die Bewertung der gemeinsamen Betrachtung auf Basis aggregierter Daten unklar war. Auf Basis der IPD-Analyse und damit auch in der Gesamtbewertung ergab sich kein Hinweis auf einen Vorteil für eine der beiden Therapieoptionen. Bei geringen Raten zu schweren nächtlichen Hypoglykämien und nicht hinreichend großen Effekten bez. nicht schwerer Hypoglykämien ergab sich in der gemeinsamen Betrachtung mit der HbA1c-Senkung jeweils kein Hinweis auf einen Vorteil einer der beiden Therapieoptionen.

Für den Vergleich Insulin Detemir vs. NPH-Insulin, jeweils einmal täglich abends im Rahmen einer intensivierten Insulintherapie, zeigten sich bei vergleichbarer langfristiger Blutzuckersenkung nur sehr geringe Raten schwerer / schwerwiegender und schwerer nächtlicher Hypoglykämien. In der gemeinsamen Betrachtung, auch unter Berücksichtigung

der IPD-Analysen, zeigte sich kein Hinweis auf einen Vorteil einer der Therapieoptionen. Bei der gemeinsamen Betrachtung nicht schwerer Hypoglykämien (gesamt, tagsüber, nächtlich) und der HbA1c-Senkung zeigte sich weder auf Basis aggregierter Daten noch auf Basis der IPD-Analysen ein Hinweis auf einen Vorteil einer der Therapieoptionen.

#### *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 bei vergleichbarer Blutzuckersenkung keine auffälligen Unterschiede bezüglich des Auftretens von Hypoglykämien. Dadurch ergab sich in der gemeinsamen Betrachtung weder auf Basis aggregierter Daten noch unter Hinzunahme der IPD-Auswertungen ein Hinweis auf eine Über- oder Unterlegenheit einer der beiden Therapieoptionen.

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 mit Insulin Aspart zu den Mahlzeiten zeigte sich ebenfalls eine vergleichbare langfristige Blutzuckersenkung ohne auffällige Unterschiede bez. Hypoglykämien. Dadurch ergab sich weder auf Basis aggregierter Daten noch in der IPD-Analyse ein Hinweis auf eine Über- oder Unterlegenheit einer der beiden langwirksamen Insulinanaloga.

### **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*

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“ zeigte sich keine Über- oder Unterlegenheit einer der beiden Therapieoptionen.

Lediglich für die Dimension „Mental Health“ des SF-36v2 zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin Detemir und NPH-Insulin. Aus diesem Einzelbefund wurde kein Hinweis oder Beleg für einen Vorteil von Insulin Detemir hinsichtlich der Zielgröße „Lebensqualität“ abgeleitet. 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 für den Vergleich „Insulin Detemir vs. Insulin Glargin“.

### **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. In 2 Studien wurde der Vergleich Insulin Detemir vs. NPH-Insulin untersucht. In 2 weiteren Studien wurde der Vergleich Insulin Detemir vs. Insulin Glargin untersucht.

#### *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 war jedoch von fraglicher Relevanz. Zudem wurde der Effekt aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials dieses Endpunkts als nicht groß genug angesehen, um nicht allein durch Bias erklärt werden zu können. Somit ergab sich kein Hinweis auf einen Vorteil einer der beiden Therapieoptionen.

Der Vergleich Insulin Glargin einmal täglich morgens vs. NPH-Insulin einmal täglich abends, jeweils in Kombination mit Glimperid, 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 Relevanz dieses Ergebnisses blieb jedoch unklar. Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials wurde der Unterschied als nicht groß genug angesehen, um nicht allein durch systematische Verzerrung erklärt werden zu können. Somit ergab sich kein Hinweis auf einen Vorteil einer der beiden Therapieoptionen.

Nur für die Studie 1336 ergab sich für die Dimension „Hypoglykämiewahrnehmung“ des DTSQs ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Insulin Detemir. Die Relevanz dieses Ergebnisses blieb jedoch unklar. Dieser Effekt wurde aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials als zu klein angesehen, um nicht allein durch systematische Verzerrung erklärt werden zu können. Für die Dimension „Hyperglykämiewahrnehmung“ des DTSQs ergab sich in keiner der beiden Studien ein Hinweis auf eine Über- oder Unterlegenheit einer der beiden Therapieoptionen.

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

In 2 der in die Bewertung einbezogene Studien (1431, 2175) zu Insulin Detemir vs. Insulin Glargin wurde die Behandlungszufriedenheit mit dem ITSQ evaluiert. Für keine der beiden Studien ergab sich ein Hinweis auf eine Über- bzw. Unterlegenheit einer der beiden Therapieoptionen hinsichtlich des Gesamtscores. Für die Dimension „Glycaemic control“ der Studie 1431 ergab sich nach 52 Wochen ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Insulin Detemir. Der Effekt war von fraglicher Relevanz. Darüber hinaus war aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials der Effekt als nicht groß genug angesehen, um nicht allein systematischer Verzerrung zu beruhen. Insgesamt ergab sich kein Hinweis auf eine Überlegenheit einer der beiden Therapieoptionen.

#### **Sonstige unerwünschte Ereignisse**

Insgesamt wurde nur eine Studie mit dem Ziel des Nachweises der Langzeitsicherheit identifiziert. Diese Studie war jedoch nur auf eine ausgewählte Zielgröße ausgelegt. 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. Die meta-analytische Zusammenfassung der Studien zeigte jeweils ebenfalls keinen statistisch signifikanten oder numerisch auffälligen Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daher ergab sich für keine der Therapieoptionen ein Hinweis auf ein höheres Schadenspotenzial.

In Bezug auf den Gewichtsverlauf zeigte die meta-analytische Zusammenfassung aller Studien 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 von im Mittel 0,3 kg bei einer Behandlungsdauer von 6 bis 12 Monaten. Die Relevanz des Effektes war unklar. Bezüglich der Entwicklung des BMI zeigten die vorhandenen Daten ein ähnliches Bild.

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

Hinsichtlich schwerwiegender unerwünschter Ereignisse zeigten sich weder in den Einzelstudien noch in der Meta-Analyse auffällige Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Bez. des Endpunktes „Reaktionen an der Injektionsstelle“ ergab sich kein Hinweis für einen Vorteil einer der beiden Therapieoptionen. Insgesamt ergab sich für keine der Therapieoptionen ein Hinweis auf ein höheres Schadenspotenzial.

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 0,9 kg zu Gunsten von Insulin Detemir. Die klinische Relevanz dieses Unterschiedes blieb unklar. 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 sich bez. schwerwiegender unerwünschter Ereignisse kein Hinweis auf einen Vorteil einer der beiden Therapieoptionen ergab, gab es auffällig und in der Meta-Analyse statistisch signifikant mehr Therapieabbrüche und mehr Reaktionen an der Injektionsstelle unter Insulin Detemir. Somit ergab sich der Beleg für ein höheres Schadenspotenzial von Insulin Detemir im Vergleich zu Insulin Glargin.

Bezüglich des Gewichtsverlaufes zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Insulin Detemir (im Mittel 1,1 kg geringere Gewichtszunahme). Die klinische Relevanz dieses Unterschiedes blieb unklar.

### **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.

Insgesamt berichteten 3 Studien, jeweils zum Vergleich Insulin Glargin vs. NPH-Insulin, 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. Aus dieser geringen Datenlage ergab sich kein Hinweis auf einen altersspezifischen Effekt zwischen den beiden Behandlungsoptionen.

Tabelle 81: Landkarte der Beleglage für langwirksame Insulinanaloga bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 in Bezug auf die präspezifizierten patientenrelevanten Zielgrößen

Zielgröße \ Therapieschema	Insulin Glargin vs. NPH-Insulin					Insulin Detemir vs. NPH-Insulin				Insulin Detemir vs. Insulin Glargin	
	je 1x (A) + OAD	je 1x (M) + OAD	G 1x (M) vs. NPH 1x (A) + OAD	G 1x (A) vs. NPH 1x o. 2x + NI	G 1x (A) vs. NPH 2x + OAD (+ NI)	je 1x o. 2x + Aspart	je 1x (A) + Aspart	je 1x (A) + OAD (Met)	je 2x + OAD (SH)	D 1x o. 2x vs. G 1x (A) + OAD	D 1x o. 2x vs. G 1x (A) + Aspart
Gesamtmortalität	↔					↔				↔	
kardiale Morbidität und Mortalität					↔						
zerebrale Morbidität und Mortalität											
sonstige gefäßbedingte Morbidität und Mortalität											
Erbblindung											
Augenhintergrundveränderungen	↔					↔				↔	
terminale Niereninsuffizienz und Dialysenotwendigkeit											
Amputation (Minor- und Majoramputationen)											

(Fortsetzung)

Tabelle 81 (Fortsetzung): Landkarte der Beleglage für langwirksame Insulinanaloga bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 in Bezug auf die präspezifizierten patientenrelevanten Zielgrößen

Therapieschema		Insulin Glargin vs. NPH-Insulin					Insulin Detemir vs. NPH-Insulin				Insulin Detemir vs. Insulin Glargin	
		je 1x (A) + OAD	je 1x (M) + OAD	G 1x (M) vs. NPH 1x (A) + OAD	G 1x (A) vs. NPH 1x o. 2x + NI	G 1x (A) vs. NPH 2x + OAD (+ NI)	je 1x o. 2x + Aspart	je 1x (A) + Aspart	je 1x (A) + OAD (Met)	je 2x + OAD (SH)	D 1x o. 2x vs. G 1x (A) + OAD	D 1x o. 2x vs. G 1x (A) + Aspart
stationäre Behandlung jeglicher Ursache		(↔)										
hyperosmolares bzw. ketoazidotisches Koma												
Symptomatik bedingt durch chronische Hyperglykämie												
Hypoglykämien / BZ	nicht schwere Hypoglykämien / BZ	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	±	[D+]	↔	↔
	nicht schwere nächtliche Hypoglykämien / BZ	G+	(↔)	[G+]	↔	↔	↔	↔	[D+]	[D+]	↔	↔
	schwere / schwerwiegende Hypoglykämien / BZ	↔	(↔)	[[G+]]	(↔)	[G+]	(↔)	(↔)	(↔)	±	↔	↔
	schwere nächtliche Hypoglykämien / BZ	±	(↔)	[G+]	(↔)	↔	(↔)	(↔)	(↔)	(↔)	↔	↔

(Fortsetzung)

Tabelle 81 (Fortsetzung): Landkarte der Beleglage für langwirksame Insulinanaloga bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 in Bezug auf die präspezifizierten patientenrelevanten Zielgrößen

Zielgröße		Therapieschema	Insulin Glargin vs. NPH-Insulin					Insulin Detemir vs. NPH-Insulin				Insulin Detemir vs. Insulin Glargin	
			je 1x (A) + OAD	je 1x (M) + OAD	<b>G</b> 1x (M) vs. <b>NPH</b> 1x (A) + OAD	<b>G</b> 1x (A) vs. <b>NPH</b> 1x o. 2x + NI	<b>G</b> 1x (A) vs. <b>NPH</b> 2x + OAD (+ NI)	je 1x o. 2x + Aspart	je 1x (A) + Aspart	je 1x (A) + OAD (Met)	je 2x + OAD (SH)	<b>D</b> 1x o. 2x vs. <b>G</b> 1x (A) + OAD	<b>D</b> 1x o. 2x vs. <b>G</b> 1x (A) + Aspart
Unerwünschte Arzneimittelwirkungen	unerwünschte Ereignisse	↔					↔				↔		
	schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	↔					↔				±		
	Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse	↔					↔				<b>D-</b>		
	Reaktionen an der Injektionsstelle	↔					↔				<b>D-</b>		
	Gewichtsverlauf	↔					<b>D<sup>a</sup></b>				<b>D<sup>a</sup></b>		

(Fortsetzung)

Tabelle 81 (Fortsetzung): Landkarte der Beleglage für langwirksame Insulinanaloga bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 in Bezug auf die präspezifizierten patientenrelevanten Zielgrößen

Zielgröße	Therapieschema	Insulin Glargin vs. NPH-Insulin					Insulin Detemir vs. NPH-Insulin				Insulin Detemir vs. Insulin Glargin	
		je 1x (A) + OAD	je 1x (M) + OAD	<b>G</b> 1x (M) vs. <b>NPH</b> 1x (A) + OAD	<b>G</b> 1x (A) vs. <b>NPH</b> 1x o. 2x + NI	<b>G</b> 1x (A) vs. <b>NPH</b> 2x + OAD (+ NI)	je 1x o. 2x + Aspart	je 1x (A) + Aspart	je 1x (A) + OAD (Met)	je 2x + OAD (SH)	<b>D</b> 1x o. 2x vs. <b>G</b> 1x (A) + OAD	<b>D</b> 1x o. 2x vs. <b>G</b> 1x (A) + 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-: Beleg für Überlegenheit bzw. Unterlegenheit von Insulin Glargin. D+ / D-: Beleg für Überlegenheit bzw. Unterlegenheit von Insulin Detemir. [G+] / [G-]: Hinweis auf eine Über- oder Unterlegenheit von Insulin Glargin. [D+] / [D-]: Hinweis auf eine Über- oder Unterlegenheit von Insulin Detemir. [[G+]]: eingeschränkter Hinweis auf eine Überlegenheit von Insulin Glargin. [[D-]]: eingeschränkter Hinweis auf eine 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

Nachfolgend werden die Ergebnisse der vorliegenden Nutzenbewertung diskutiert. Dabei werden Kommentare aus den Stellungnahmen zum Vorbericht bei den jeweiligen Themen aufgegriffen. Die einzelnen Stellungnahmen wurden hinsichtlich valider wissenschaftlicher Argumente für eine Änderung des Vorberichts überprüft. Neben projektspezifischen wissenschaftlichen Aspekten wurden darüber hinaus auch übergeordnete Punkte, z. B. zur allgemeinen Institutsmethodik, zur Aufgabe des Instituts und zu rechtlichen Vorgaben für das Institut, angesprochen. Auf diese letztgenannten Punkte wurde im Rahmen dieser projektspezifischen Würdigung der Stellungnahmen nicht weiter eingegangen.

### 6.1 Stellungnahmen zur Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung

Die Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung lautet: „Haben die langwirksamen Insulinaloga Insulin Glargin und Insulin Detemir einen Zusatznutzen gegenüber einem auf Humaninsulin basierenden Verzögerungsinsulin oder gegenüber dem jeweils anderen langwirksamen Insulinalogon in Bezug auf patientenrelevante Endpunkte?“ Als Komparator diene demnach das einzige in Deutschland verfügbare, auf Humaninsulin basierende Verzögerungsinsulin NPH-Insulin oder das jeweils andere langwirksame Insulinalogon.

In verschiedenen Stellungnahmen zum Vorbericht wurden die Ein- und Ausschlusskriterien in Bezug auf die in der vorliegenden Nutzenbewertung verwendeten Komparatoren als zu strikt kritisiert, da dadurch wertvolle Evidenz verloren gehe. Unter anderem wurde der Einschluss von Studien zum Vergleich von langwirksamen Insulinaloga mit anderen Medikamenten (Mischinsulinen [84]) und/oder Therapieschemata (supplementäre Therapie auf der Grundlage von kurzwirksamem Insulin [85]) gefordert. Weiterhin wurde der Einschluss des Vergleiches einer Behandlung mit kurz- und langwirksamen Insulinaloga mit einer Behandlung mit kurz- und langwirksamen Insulinen auf der Basis von Humaninsulin, jeweils im Rahmen einer intensivierten Insulintherapie [86] gefordert.

Die genannten Vergleiche können nicht zur Klärung der oben erwähnten Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung beitragen. Beim Diabetes mellitus Typ 2 stellt die Behandlung mit Insulinen die letzte Eskalationsstufe der Behandlung dar. Für einen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 kann im Verlaufe der Krankheitsgeschichte also die Situation entstehen, dass eine adäquate Blutzuckereinstellung nur noch mit Insulinen gewährleistet werden kann. Bei Insulinen sind aufgrund ihres therapeutischen Einsatzes grundsätzlich 2 Arten zu unterscheiden: zum einen Insuline mit kurzer Wirkdauer, die zumeist zu den Mahlzeiten verabreicht werden, um den durch die Aufnahme von Nahrung erhöhten Blutzucker aufzufangen. Zum anderen werden Insuline mit längerer Wirkdauer eingesetzt, um unabhängig von der Nahrungsaufnahme einen gewissen Insulinspiegel im Blut aufrechtzuerhalten. Diese mittellang wirksamen (intermediär wirksam, gemäß ATC-Code A10AC) und langwirksamen (ATC-Code A10AE) Insuline können aufgrund ihres

therapeutischen Einsatzes unter dem Begriff „Basalinsuline“ oder „Verzögerungsinsuline“ zusammengefasst werden. Sowohl kurzwirksame Insuline als auch Verzögerungsinsuline haben für sich eine wichtige Bedeutung in der Therapie des Diabetes mellitus und sind unter bestimmten Bedingungen notwendig für eine adäquate Behandlung. Auch beim Vergleich von Insulinanaloga vs. Humaninsulin als Verzögerungsinsulin ist darauf zu achten, dass die Begleittherapien vergleichbar sind, damit die Effekte tatsächlich auf die verwendeten Verzögerungsinsuline zurückgeführt werden können. Das ist bei Verwendung verschiedener kurzwirksamer Insuline in den Gruppen nicht der Fall.

In einer Stellungnahme wurde gefordert, analog zu der Nutzenbewertung des IQWiG zu Glitazonen bei Diabetes mellitus Typ 2 (Projekt A05-05A) eine umfassende Bewertung der langwirksamen Insulinanaloga im Vergleich zu allen anderen Blutzucker senkenden Therapien, medikamentös oder nichtmedikamentös, durchzuführen. Man muss diese beiden Nutzenbewertungen jedoch differenziert betrachten. Während Insuline in jedem Stadium der Erkrankung eine Alternative für orale Antidiabetika darstellen können, ist dies umgekehrt nicht zwingend der Fall. Um eine adäquate Versorgung der Patienten mit Diabetes mellitus in Deutschland zu gewährleisten, muss also die Bereitstellung von kurzwirksamen Insulinen und Verzögerungsinsulinen gegeben sein. Im Rahmen einer Erstattungsentscheidung des G-BA ist aufgrund dessen bei Verzögerungsinsulinen ein Vergleich nur innerhalb dieser Gruppe sinnvoll, da andere Blutzucker senkende Arzneimittel nicht in jedem Fall eine Alternative für diese darstellen. Aus diesem Grund wurden in die vorliegende Nutzenbewertung nur Studien eingeschlossen, in denen ein langwirksames Insulinanalogon mit einem auf Humaninsulin basierenden Verzögerungsinsulin oder dem jeweils anderen langwirksamen Insulinanalogon verglichen wird.

## **6.2 Auftragspezifische Methodik**

Verschiedene Stellungnahmen bezogen sich auf die projektspezifische Methodik. Dabei wurden insbesondere folgende Aspekte angesprochen: Beschränkung der eingeschlossenen Studien auf randomisierte kontrollierte Studien; Wahl der Mindeststudiendauer für die eingeschlossenen Studien; Validität der Surrogatendpunkte „Nüchternblutzucker“ und „HbA1c-Wert“.

Diese Punkte wurden bereits im Rahmen der Anhörung zum Berichtsplan ausführlich diskutiert (siehe Dokumentation und Würdigung der Stellungnahmen zum Berichtsplan A05-03) [87]. Die darüber hinaus gehenden Argumente sowie weitere methodische Diskussionspunkte sind im Folgenden dargestellt:

### *Forderung nach Langzeitstudien*

In einer Stellungnahme wurden die meisten der in der vorliegenden Nutzenbewertung verwendeten Zielgrößen als ungeeignet kritisiert mit der Begründung, dass sie sich wegen der langsamen Progression des Diabetes mellitus Typ 2 in den üblichen randomisierten klinischen

Studien nicht erfassen ließen. Dabei bezogen sich die Stellungnehmenden insbesondere auf die Zielgrößen „Gesamtmortalität“ und „makro- oder mikrovaskuläre Folgekomplikationen“. Weiterhin wurde die Forderung des IQWiG nach hochwertigen Langzeitstudien als unrealistisch und nicht finanzierbar kritisiert. Dennoch bestätigten die Stellungnehmenden, dass Langzeitdaten zum Nutzen und Schaden fehlen.

Es ist richtig, dass Studien mit einer Behandlungsdauer von einem Jahr oder weniger nicht geeignet sind, Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen bei den oben genannten Zielgrößen zu erfassen. Hierfür sind Langzeitstudien mit einer angemessen großen Patientenzahl notwendig. Solche Langzeitstudien durchzuführen ist möglich und notwendig. Zu Diabetes-Fragestellungen liegen solche Studien auch vor: erst kürzlich sind zur Indikation Diabetes mellitus Typ 2 zwei große Langzeitstudien publiziert worden, die auf patientenrelevante Endpunkte ausgelegt waren [70;88]. Diese Studien schlossen jeweils ca. 10 000 Patienten ein und hatten eine mediane Beobachtungsdauer von 3,5 bzw. 5 Jahren. Darüber hinaus wurde mit der Studie 4016 sogar eine 5-Jahres-Langzeitstudie, die auf einen patientenrelevanten Endpunkt ausgelegt war, in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen. Diese Studien zeigen, dass Langzeitstudien mit patientenrelevanten Endpunkten realistisch durchführbar sind und auch durchgeführt werden. Nur mit solchen Studien ist der Langzeitnutzen einer Therapie sinnvoll und valide beurteilbar. Die oben angesprochenen Studien mit einer Behandlungsdauer von einem Jahr und weniger sind dafür geeignet, den Nutzen langwirksamer Insulinanaloga bei anderen patientenrelevanten Zielgrößen wie Hypoglykämien zu untersuchen.

#### *Durchführung von Meta-Analysen mit einem Modell mit zufälligen Effekten*

In den Stellungnahmen wurde angemerkt, dass die Verwendung des Random Effects Modells (REM) als primäre Analyse in den Meta-Analysen eine Änderung der projektspezifischen Methodik darstellt, die im Vorbericht als solche hätte spezifiziert werden müssen. Darüber hinaus wurde kritisiert, dass dieses Vorgehen nicht im Einklang mit dem zum Zeitpunkt der Veröffentlichung des Vorberichtes gültigen Methodenpapiers 2.0 stehe und nicht den in der Literatur genannten Empfehlungen entspreche.

Zunächst ist zu sagen, dass die Vorgehensweise im Vorbericht eine Operationalisierung der im Berichtsplan vorab definierten Methodik darstellt und nicht im Widerspruch dazu steht. Die Frage nach dem geeigneten Modell – Fixed-Effects-Modell (FEM) oder REM – zur Berechnung eines gepoolten Schätzers im Rahmen einer Meta-Analyse wird zudem nach wie vor kontrovers diskutiert und es gibt in der Literatur keine eindeutige Empfehlung [89]. Im vorliegenden Bericht wurde primär das REM verwendet, da dieses Modell – im Gegensatz zum FEM – die Berücksichtigung von möglicherweise heterogenen Studienergebnissen ermöglicht. Dieses Vorgehen wird im Methodenpapier 3.0 des IQWiG beschrieben [90]. Die Vorgehensweise im Vorbericht steht auch durchaus im Einklang mit dem Methodenpapier 2.0. Demnach werden lediglich dann beide Modelle gerechnet, wenn keine eindeutige

Begründung für die Wahl eines der beiden Modelle vorliegt. Bei heterogener Studienlage ist das Modell mit zufälligen Effekten das Modell der Wahl, da dann die Voraussetzungen des FEM nicht erfüllt sind. Simulationsstudien haben gezeigt, dass schon bei geringer Heterogenität das FEM das Signifikanzniveau nicht einhält [91]. Mit sinkender Heterogenität der Einzelstudienresultate konvergiert das REM gegen das FEM, und bei Homogenität der Studien ( $I^2 = 0\%$ ) fallen beide Modelle zusammen. Aufgrund dieser Tatsache erübrigt sich bei homogener Studienlage die zusätzliche Berechnung eines Modells mit festen Effekten.

Insgesamt hält das IQWiG das im Vorbericht beschriebene Vorgehen für sinnvoll und geeignet. Ein Änderungsbedarf bez. der Methodik des Vorberichts ergibt sich also nicht.

### **6.3 Hinweise in den Stellungnahmen auf im Vorbericht nicht berücksichtigte Studien**

#### *Im Abschlussbericht berücksichtigte Studien*

Mehrere Stellungnehmende forderten, die 5-Jahres-Studie 4016 zum Vergleich Insulin Glargin vs. NPH-Insulin in der Nutzenbewertung zu berücksichtigen. Diese war zum Zeitpunkt der Fertigstellung des Vorberichts nicht publiziert. Der Studienbericht zu dieser Studie wurde dem IQWiG im Juli 2008 durch die Firma Sanofi-Aventis nach Veröffentlichung des Vorberichts zur Verfügung gestellt. Auf der Basis dieses Dokuments wurde diese Studie im vorliegenden Abschlussbericht in die Nutzenbewertung eingeschlossen.

#### *Weitere mit den Stellungnahmen eingereichte, jedoch nicht im Abschlussbericht berücksichtigte Studien*

In verschiedenen Stellungnahmen wurden weitere Studien vorgelegt, die nach Ansicht der Stellungnehmenden wertvolle zusätzliche Informationen liefern könnten. Dabei handelte es sich um Studien mit kürzerer Studiendauer [86;92] sowie um Anwendungsbeobachtungen [93-96]. Im Folgenden werden diese Studien kurz dargestellt:

In der dreiarmligen Studie von Philis-Tsimikas et al. (2006) [92] wurden Insulin Detemir einmal täglich abends, Insulin Detemir einmal täglich morgens und NPH-Insulin einmal täglich abends miteinander verglichen. Die vor der Studie gegebene OAD-Therapie wurde jeweils fortgeführt. Die Studie hatte eine Beobachtungsdauer von 20 Wochen und entsprach damit nicht den Kriterien der Nutzenbewertung. Zum Vergleich Insulin Detemir vs. NPH-Insulin in Kombination mit OAD wurde eine Studie (1337) in die Nutzenbewertung eingeschlossen, die alle Ein- und Ausschlusskriterien des Berichtsplanes erfüllt. Die Ergebnisse der Studie Philis-Tsimikas 2006 (Insulin Detemir morgens vs. NPH-Insulin abends und Insulin Detemir abends vs. NPH-Insulin abends) widersprachen denen der Studie 1337 nicht.

In der Studie von Raslova et al. (2004) [86] wurde Insulin Detemir mit NPH-Insulin, jeweils in ein- oder zweimal täglicher Gabe im Rahmen einer intensivierten Insulintherapie, verglichen. Diese Studie wurde zum einen nicht in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen, weil die zusätzliche Blutzucker senkende Behandlung in den beiden Behandlungsgruppen nicht identisch war. Während in der Insulin-Detemir-Gruppe Insulin Aspart als mahlzeitengebundenes Insulin eingesetzt wurde, erhielten die Patienten der Kontrollgruppe Normalinsulin. Dadurch ist keine Aussage darüber möglich, inwieweit Unterschiede zwischen den Gruppen auf einen Unterschied zwischen Insulin Detemir und NPH-Insulin zurückzuführen sind. Aus diesem Grund kann diese Studie nicht die Fragestellung des vorliegenden Berichts beantworten. Darüber hinaus entsprach die Behandlungsdauer mit 22 Wochen nicht den Ein- und Ausschlusskriterien des Berichtsplans.

Auch die Praxisbeobachtung PREDICTIVE [93-96] ist für den vorliegenden Bericht ungeeignet. Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 oder Typ 2 und einer bestehenden Behandlung mit NPH-Insulin oder Insulin Glargin wurden auf Insulin Detemir ein- bzw. umgestellt und im Median von 14,4 Wochen nachbeobachtet. Allein aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe lassen sich keine kausalen Aussagen zu Insulin Detemir im Sinne des vorliegenden Berichts treffen.

#### *Yokoyama 2006*

In mehreren Stellungnahmen wurde die Nichtberücksichtigung der Studie Yokoyama 2006 [26] kritisiert. In dieser Studie wurde die einmal täglich morgendliche Gabe von Insulin Glargin mit der einmal täglich abendlichen Gabe von NPH-Insulin verglichen. Die Stellungnehmenden kritisierten darüber hinaus den im Vorbericht angeführten Ausschlussgrund „zusätzliche Blutzucker senkende Behandlung unterschiedlich“. Einerseits sei der Anteil der OAD und des kurzwirksamen Insulins in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar und andererseits könnten Insulin Glargin und NPH-Insulin aufgrund ihres jeweiligen Wirkprofils nicht identisch angewendet werden.

Das IQWiG sieht die Studie Yokoyama 2006 für die vorliegende Nutzenbewertung als nicht relevant an. Die Gründe für den Ausschluss dieser Studie wurden in Abschnitt 5.1.1 des Vorberichts ausführlich diskutiert. Es ist zusätzlich zu sagen, dass in dieser Studie nicht der Vergleich von Insulin Glargin und NPH-Insulin im Vordergrund stand, wie auch die in der Publikation formulierte Hypothese bestätigt. In dieser Studie sollte primär die Frage beantwortet werden, ob eine Erhöhung der Dosierung von Insulin Glargin auf die Hälfte der gesamten Insulintagesdosis zu einer verbesserten glykämischen Kontrolle führt. Um dies zu überprüfen, erscheint es allerdings nicht sinnvoll, NPH-Insulin als Kontrollbehandlung zu verwenden, da so mögliche Effekte zwischen den Gruppen auf 2 mögliche Faktoren (das verwendete Insulin sowie die jeweilige Dosierung) zurückzuführen sind. Dadurch lassen sich keine Aussagen mehr darüber treffen, inwieweit Unterschiede zwischen den

Behandlungsgruppen auf die Art des Verzögerungsinsulins zurückzuführen sind. Dies wird in Abschnitt 5.1.1 des vorliegenden Berichts nochmals ausführlicher dargestellt.

Um zu erläutern, weshalb die Studie aus dem oben angegebenen Grund ausgeschlossen wurde, muss zunächst die grundsätzliche Frage beantwortet werden, wie die Bezeichnung „zusätzliche Blutzucker senkende Behandlung“ definiert ist. Darunter wird nicht zwangsläufig ein bestimmtes Medikament verstanden, sondern auch eine bestimmte Art der Anwendung eines Medikaments. 2 Arzneimittel, die in einer Studie verglichen werden, müssen beispielsweise jeweils im Rahmen der Zulassung eingesetzt werden. Erfordert dies Unterschiede in der Anwendung, so sind diese sinnvoll und wünschenswert. Alle darüber hinaus durchgeführten Anpassungen, die man als „zusätzliche Blutzucker senkende Behandlung“ bezeichnen kann, müssen in beiden Behandlungsgruppen jedoch identisch vorgenommen werden, um die in der Studie beobachteten Effekte tatsächlich auf die zu vergleichenden Arzneimittel zurückführen zu können. In der Studie Yokoyama 2006 betrifft dies die Erhöhung des Anteils der Basalinsulindosis auf die Hälfte der Insulintagesdosis. Sie ist in dieser Studie aber nur in der Insulin-Glargin-Gruppe durchgeführt worden, ohne dass die Zulassung dies zwingend erfordert. Aus diesem Grund ist der angegebene Ausschlussgrund „zusätzliche Blutzucker senkende Behandlung unterschiedlich“ richtig.

#### **6.4 Relevante Studien und deren (Publikations-)Qualität**

In den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung langwirksamer Insulinaloga wurden 18 Studien eingeschlossen. Es lagen insgesamt 9 Studien für den Vergleich Insulin Glargin vs. NPH-Insulin vor, 6 Studien verglichen Insulin Detemir mit NPH-Insulin und 3 Studien verglichen Insulin Detemir mit Insulin Glargin. Alle Studien wurden im offenen Studiendesign durchgeführt. Bei 17 der 18 Studien betrug die Studiendauer 6 bis 12 Monate. Eine Studie zum Vergleich Insulin Glargin vs. NPH-Insulin hatte eine Studiendauer von 60 Monaten und war auf den patientenrelevanten Endpunkt „Vorstufen der Erblindung“ ausgelegt. Für die meisten anderen im Berichtsplan festgelegten patientenrelevanten Zielgrößen fehlen jedoch adäquate Daten, obwohl einer der untersuchten Wirkstoffe (Insulin Glargin) bereits seit mehr als 7 Jahren für die Diabetesbehandlung zugelassen und marktpräsent ist.

Alle eingeschlossenen Studien wurden von den Herstellern der beiden langwirksamen Insulinaloga, Sanofi-Aventis bzw. Novo Nordisk, durchgeführt. Beide Hersteller waren zur Übermittlung unpublizierter Daten bereit, sodass umfangreiche, bislang unpublizierte Daten in die Nutzenbewertung gingen. Für 14 der 18 Studien lagen die vollständigen Studienberichte zur Bewertung vor. Für 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. Für 2 japanische Studien lag jeweils nur die Publikation vor, da diese von der Firma Novo Nordisk nicht benannt wurden

und nur über eine nachträgliche Recherche im Studienregister [www.novonordisk-trials.com](http://www.novonordisk-trials.com) identifiziert werden konnten.

Aufgrund der schwierigen Durchführbarkeit der Verblindung von Patient und Behandelndem wurden die meisten Studien trotz des offenen Designs 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 nicht gegeben war oder unklar blieb. Aufgrund zusätzlicher Qualitätsmängel, bezogen auf die Durchführung bzw. Berichterstattung der Studien, wurden 4 Studien als mit „groben Mängeln“ behaftet bewertet. Hierbei ist hervorzuheben, dass für die Studien 3102, 1476 und 1477 die Zuteilungsverdeckung unklar blieb, was gerade beim offenen Studiendesign besonders zu bemängeln ist.

#### *Fehlende Verblindung in den Studien*

Mehrere Stellungnehmende beanstandeten die Kritik im Vorbericht an der fehlenden Verblindung in den eingeschlossenen Studien als nicht sachgerecht, da eine Verblindung in den Studien nicht ohne große Anstrengungen möglich gewesen wäre. Die Stellungnehmenden argumentierten, dass fehlende Verblindung kein Argument für ein hohes Verzerrungspotenzial darstellt, da die eingeschlossenen Patienten der neuen Therapie nicht immer positiv gegenüberstehen. Weiterhin führten die Stellungnehmenden aus, dass eine Verblindung ihrerseits die Ursache für eine systematische Verzerrung sein kann [97].

Das IQWiG stimmt dem zu, dass eine Verblindung in jeder der eingeschlossenen Studien nur unter großen Anstrengungen, z. B. durch Verwendung einer Double-Dummy-Technik, sinnvoll möglich gewesen wäre. Dies ändert jedoch nichts an der Tatsache, dass einzelne Endpunkte aufgrund der fehlenden Verblindung ein hohes Verzerrungspotenzial aufweisen, sofern keine Anstrengungen unternommen wurden, ein objektives Element bei einem Endpunkt zu implementieren. Die Verblindung ist ein international anerkanntes Instrument zur Verminderung von systematischer Verzerrung in klinischen Studien. Die in den Stellungnahmen vorgebrachte Behauptung, dass eine Verblindung selbst zu einer Verzerrung führen kann, wurde nicht mit Evidenz untermauert. In vielen empirischen Arbeiten wurde gezeigt, dass Ergebnisse zu „subjektiven“ Endpunkten in unverblindeten Studien im Mittel den Effekt der zu untersuchenden Intervention überschätzen [75;98]. Insgesamt ergibt sich kein Änderungsbedarf im Abschlussbericht bez. der Bewertung der fehlenden Verblindung in den eingeschlossenen Studien.

#### *Zusätzlich identifizierte Studien zum Vergleich Insulin Detemir vs. NPH-Insulin*

Zusätzlich zu den in die Nutzenbewertung eingeschlossenen relevanten Studien wurden in den Studienregistern [www.novonordisk-trials.com](http://www.novonordisk-trials.com) und [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) 2 relevante Studien der Firma Novo Nordisk zum Vergleich Insulin Detemir vs. NPH-Insulin identifiziert. Diese Studien fanden sich jedoch nicht in den im Juli 2006 von der Firma Novo Nordisk im Rahmen

der Vertraulichkeitsvereinbarung zur Verfügung gestellten Studienlisten, obwohl sie bereits im Jahre 2005 abgeschlossen waren. Die Studienlisten waren demnach, zumindest in Bezug auf diese beiden Studien, nicht vollständig. Dass darüber hinaus weitere zu Insulin Detemir durchgeführte oder sogar für die Nutzenbewertung relevante Studien existieren, die nicht in den Studienlisten erwähnt wurden, lässt sich anhand der vorliegenden Informationen nicht belegen, aber auch nicht sicher ausschließen.

Für beide Studien wurden die in den Studienregistern angegebenen Publikationen ins Englische übersetzt. Beide Studien wurden anhand dieser Übersetzungen in die Nutzenbewertung eingeschlossen. Die im Studienregistereintrag enthaltenen Synopsen gingen als zusätzliche Information in die Bewertung ein. Die Ergebnisse der beiden Studien und deren Einfluss auf das Fazit der Nutzenbewertung sind in Abschnitt 5.5.2 dargestellt.

## **6.5 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) Inkretine zur subkutanen Injektion.

Während die nichtmedikamentösen Maßnahmen regelhaft für alle Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 empfohlen werden [1], hängt die Empfehlung einer spezifischen medikamentösen Therapie von der individuellen Behandlungssituation ab. Denkbar (und in Leitlinien in verschiedenen Eskalationsstufen auch empfohlen) sind allerdings alle möglichen Kombinationen aus diesen Optionen, z. B. eine Monotherapie mit einem OAD, eine Kombinationstherapie mit mehreren OAD, eine Kombination aus einem oder mehreren OAD und Insulin, eine alleinige Insulintherapie etc. In 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 oder supplementäre 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 mellitus 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.

Laut einer Untersuchung zur Behandlungssituation von Patienten mit Diabetes mellitus in 3188 Allgemeinpraxen in Deutschland wurden 11,9 % der Patienten mit Typ-2-Diabetes mit einer Kombination aus Insulin und OAD behandelt [99], 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 [100], 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 82 dargestellt sind.

Tabelle 82: Praxis der Insulintherapie bei Patienten mit Typ-2-Diabetes, die ein Basalinsulin erhalten [100]

<b>Therapieschema der Insulinbehandlung</b>	<b>Insulin + OAD %</b>	<b>Nur Insulintherapie %</b>	<b>Summe %</b>
basale Insulintherapie	12%	2%	14%
konventionelle Insulintherapie	10%	9%	19%
intensivierte Insulintherapie	23%	43%	66%

Der überwiegende Anteil der mit einem Basalinsulin behandelten Patienten erhielt 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.

In einer Stellungnahme zum Vorbericht wurden die Daten aus der DIG-Studie als nicht aktuell kritisiert und es wurde darauf hingewiesen, dass in den letzten Jahren eine Verschiebung der Therapieschemata stattgefunden habe. Diese Aussage wurde gestützt mit einer bisher unveröffentlichten Datenauswertung von IMS Health, die der Stellungnahme beigelegt wurde. Die eingereichten Unterlagen zu dieser Auswertung sind in der Dokumentation und Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht dargestellt. Grundlage dieser Auswertung stellen 4220 Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 aus 1348 Praxen dar, bei denen im Jahr 2006 und in den ersten 3 Quartalen 2007 aufgrund einer nicht

ausreichenden Blutzuckereinstellung unter OAD eine Insulintherapie begonnen wurde. Damit stellt die untersuchte Patientenpopulation nur einen Teil der mit Insulin behandelten Patienten dar. Ob diese Ergebnisse repräsentativ für die Population aller mit Verzögerungsinsulinen behandelten Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 sind, geht aus den Daten nicht hervor. Dagegen sprechen die oben genannten publizierten Daten.

Zur Untersuchung der Versorgungssituation in Deutschland wurden eigene Auswertungen von Verschreibungsdaten der gesetzlichen Krankenversicherungen Barmer Ersatzkasse und Gmünder Ersatzkasse aus den Jahren 2005 und 2006 vorgenommen. Ziel war es, den Anteil verschiedener Kombinationstherapien mit Verzögerungsinsulinen zu ermitteln. Eine ausführliche Darstellung der Auswertungsmethodik findet sich in Anhang G dieses Abschlussberichts. Insgesamt gingen über 65 000 mit Verzögerungsinsulin behandelte Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 in die Analyse ein. Die Auswertung zeigte, dass ca. 75 % der Patienten im Rahmen einer intensivierten oder konventionellen Therapie behandelt werden. Die basalunterstützte orale Therapie wurde nur bei ca. jedem fünften Patienten angewendet. Diese Ergebnisse decken sich mit denen der DIG-Studie.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass auch bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 die reine Insulintherapie und insbesondere die intensivierte Insulintherapie das häufigste in Deutschland angewandte Therapieschema unter Verwendung von Verzögerungsinsulin ist.

Von den 9 Studien zum Vergleich Insulin Glargin vs. NPH-Insulin untersuchten 7 eine basale Insulintherapie in ausschließlicher Kombination mit OAD. In keiner Studie wurde Insulin Glargin mit NPH-Insulin im Rahmen einer konventionellen Insulintherapie verglichen. In der Langzeitstudie 4016 zum Vergleich Insulin Glargin vs. NPH-Insulin wurde ein Teil der Patienten im Rahmen einer basalunterstützten oralen Therapie behandelt und ein Teil im Rahmen einer intensivierten Insulintherapie. Ein Wechsel zwischen den Therapieschemata war, angepasst an die individuelle Situation der Patienten, während der Studie möglich, sodass diese Studie keinem Therapieschema eindeutig zugeordnet werden konnte. Aus den zum Zeitpunkt des Vorberichts vorliegenden Informationen zu der neunten Studie zum Vergleich Insulin Glargin vs. NPH-Insulin (Studie 3006) ließ sich das Therapieschema nicht eindeutig ableiten. Nach Angaben der Stellungnahme des Herstellers Sanofi-Aventis handelt es sich jedoch um eine intensivierte Insulintherapie. Dies wurde im Abschlussbericht berücksichtigt.

Zusammenfassend bildet der Großteil der Studien zum Vergleich Insulin Glargin vs. NPH-Insulin ein in Deutschland untergeordnetes Behandlungsregime ab, was auch der Bundesverband der niedergelassenen Diabetologen e. V. (BVND) in seiner Stellungnahme anmerkt. Für das am häufigsten angewandte Therapieschema der intensivierten Insulintherapie lagen nur 2 Studien vor. Für ca. 20 % der Behandlungsfälle im Rahmen einer konventionellen Insulintherapie wurden keinerlei für den deutschen Versorgungskontext relevanten Daten identifiziert.

Zu Insulin Detemir wurde in 3 der 6 Studien die Behandlung im Rahmen einer intensivierten Insulintherapie im Vergleich zu NPH-Insulin untersucht. Die 3 übrigen Studien untersuchten ebenfalls die basalunterstützte Behandlung mit oralen Antidiabetika. In keiner Studie wurde der Einsatz im Rahmen einer konventionellen Insulintherapie untersucht.

Von den 3 Studien zum Direktvergleich Insulin Detemir vs. Insulin Glargin untersuchte eine die basalunterstützte Therapie mit OAD. In den anderen beiden Studien wurden die 2 langwirksamen Insulinanaloga im Rahmen einer intensivierten Insulintherapie verglichen; in diesen Studien war allerdings zusätzlich die Behandlung mit OAD möglich. Es ging jedoch aus den Studienberichten weder hervor, wie viele Patienten dies betraf, noch lagen differenzierte Informationen zu den Ergebnissen der einzelnen Endpunkte vor. Auch der Studiensponsor Novo Nordisk machte in seiner Stellungnahme hierzu keine näheren Angaben. Demnach ist eine gesicherte Aussage über das Therapieschema in diesen beiden Studien nicht möglich.

### *Insulintherapieschulung*

Insgesamt wurde in 7 der 18 Studien eine intensivierte Insulintherapie angewandt. Es fanden sich jedoch für keine dieser Studien Angaben darüber, ob die Patienten eine spezielle Insulintherapieschulung erfahren hatten. Es ist unklar, ob dadurch die Übertragbarkeit auf den hiesigen Versorgungskontext infrage zu stellen ist. Dieses Thema wurde auch in der wissenschaftlichen Erörterung vom 17.06.2008 kritisch diskutiert.

## **6.6 Applikationsfrequenz von NPH-Insulin**

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 [5;13]. 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 [6]. Daraus leiten sich unterschiedliche Applikationsfrequenzen für die untersuchten Verzögerungsinsuline ab, die sich auch in den Empfehlungen der Fachinformationen widerspiegeln. Während Insulin Glargin laut Fachinformation einmal täglich injiziert werden soll [5], ist die Injektionshäufigkeit von NPH-Insulin an die individuelle Situation anzupassen [13]. Letzteres gilt auch für Insulin Detemir, wobei die Gabe maximal zweimal täglich erfolgen soll [6]. Die Empfehlungen für NPH-Insulin zeigen sich auch in einer Analyse deutscher Versorgungsdaten. Nach Auswertungen der DPV-Wissensdatenbank [101] wird NPH-Insulin bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 in Schwerpunktpraxen und diabetologisch spezialisierten Krankenhäusern etwa gleich häufig einmal oder mehrmals täglich gegeben. Nähere Angaben zu dieser Auswertung finden sich in Anhang H dieses Abschlussberichts.

Demgegenüber wurde in mehreren Stellungnahmen behauptet, dass NPH-Insulin in den Studien aus Gründen der klinischen Relevanz einmal täglich eingesetzt worden und eine einmal tägliche Gabe in Deutschland üblich sei.

Dem widersprechen jedoch die von den Stellungnehmenden selbst vorgelegten Daten. So fand sich in einer Analyse von IMS Health und in Versorgungsstudien der Hinweis, dass Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 durchschnittlich 1,47 Injektionen NPH-Insulin pro Tag benötigen. Zudem wurde in mehreren Stellungnahmen Insulin Glargin ein Vorteil per se attestiert, weil NPH-Insulin im Gegensatz zu Insulin Glargin häufig zweimal täglich injiziert werden müsse. Dem folgend wies einer der Stellungnehmenden in der wissenschaftlichen Erörterung vom 17.06.2008 darauf hin, dass er bei der Studienplanung zur Studie 4001 den Vorschlag zur Diskussion gestellt habe, NPH-Insulin zweimal täglich statt, wie durchgeführt, einmal täglich einzusetzen. Dieser Vorschlag sei jedoch verworfen worden, da ein großer Teil der Studienzentren außerhalb von Deutschland lag. In diesen anderen Ländern sei, im Gegensatz zu Deutschland, die einmal tägliche Gabe von NPH-Insulin die Regel gewesen.

In einer Stellungnahme wurde mit Verweis auf das HAS [102] darauf hingewiesen, dass bei Einleitung einer Insulintherapie sowohl Insulin Glargin als auch NPH-Insulin zunächst einmal täglich gegeben werde. Dies mag der üblichen Praxis entsprechen. Es kann jedoch im Laufe der Behandlung der Fall eintreten, dass die Applikationsfrequenz von NPH-Insulin aufgrund der kürzeren Wirkdauer erhöht werden muss. Ist dies der Fall, sind die eingeschlossenen Studien nicht geeignet für die Nutzenbewertung einer Langzeitbehandlung, da sie dann nur Aussagen über den kurzen Zeitraum der Einleitung der Insulintherapie zulassen.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass die Gabe von NPH-Insulin mehr als einmal täglich im deutschen Versorgungsalltag üblich und im Sinne einer optimierten Anwendung bei einem großen Teil der Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 notwendig ist.

Dieser Umstand kommt in den vorliegenden Studien zum Vergleich Insulin Glargin vs. NPH-Insulin allerdings nicht zum Tragen. In 7 der 9 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 in diesen Studien eine optimale Behandlung in der Kontrollgruppe gewährleistet wurde, sodass unklar ist, ob der Vergleich zwischen Insulin Glargin und NPH-Insulin in diesen Studien fair war. Ein therapieoptimierter Einsatz von NPH-Insulin fand nur in 2 Studien statt. In der Studie 3006 wurde NPH-Insulin mehrmals täglich gegeben, wenn auch vor der Studie eine mehrmals tägliche Gabe von NPH-Insulin notwendig war. In der Langzeitstudie 4016 erhielten alle Patienten, die in die NPH-Insulin-Gruppe randomisiert wurden, zweimal täglich NPH-Insulin. Nur bei diesen beiden Studien ist aufgrund der Applikationsfrequenz von NPH-Insulin von einem fairen Vergleich auszugehen.

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 Insulinalogon (Insulin Detemir) und NPH-Insulin, da sowohl für NPH-Insulin als auch für Insulin Detemir eine Therapieoptimierung durch die Erhöhung der Applikationsfrequenz nicht möglich war.

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 für 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 meisten 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.

#### **6.7 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 7 Studien zum Vergleich Insulin Glargin vs. NPH-Insulin einmal täglich abends gegeben und in einer Studie einmal täglich morgens. In der dreiarmligen Studie 4001 wurden Insulin Glargin einmal täglich morgens, einmal täglich abends und NPH-Insulin einmal täglich abends, jeweils in Kombination mit Glimperid, verglichen.

In den Stellungnahmen zum Vorbericht wurde kritisiert, dass die Bestimmungen des Berichtsplans nicht eingehalten und der Arm der Studie 4001, in der Insulin Glargin einmal täglich morgens gegeben wurde, nicht adäquat in der Nutzenbewertung berücksichtigt worden sei. Es wurde gefordert, die Auswertungen um die Ergebnisse des Morgenarms der Studie 4001 zu erweitern und die Erkenntnisse in die Nutzenbewertung aufzunehmen.

Zunächst ist zu sagen, dass der Morgenarm der Studie 4001 bei der Nutzenbewertung berücksichtigt wurde. Für die Zielgrößen „Gemeinsame Betrachtung von Hypoglykämien und der langfristigen Blutzuckersenkung“ und „Behandlungszufriedenheit“ wurde der Vergleich von Insulin Glargin einmal täglich morgens mit NPH-Insulin einmal täglich abends separat dargestellt und bewertet. Die Ergebnisse gingen in das Fazit ein. Für die Zielgrößen, die als nicht abhängig vom Therapieschema angesehen wurden, lag keine gemeinsame Auswertung der beiden Insulin-Glargin-Arme der Studie 4001 vor. Deshalb ging im Vorbericht jeweils der

Abendarm der Studie 4001 in die entsprechenden Meta-Analysen ein, da die einmal täglich abendliche Gabe von Insulin Glargin eher mit derjenigen der meisten anderen eingeschlossenen Studien vergleichbar war. Da sich für keinen dieser in den Meta-Analysen untersuchten Endpunkte nennenswerte qualitative Unterschiede zwischen der abendlichen und der morgendlichen Gabe von Insulin Glargin zeigten und damit Unterschiede in den Ergebnissen der Meta-Analysen nicht zu erwarten gewesen wären, wurde auf Sensitivitätsanalysen unter Einbeziehung des Morgenarms statt des Abendarms der Studie 4001 verzichtet.

Der Abschlussbericht wurde aufgrund der Stellungnahmen dahin gehend geändert, dass in Meta-Analysen mit dichotomen Endpunkten auch der Morgenarm berücksichtigt wurde. Dazu wurden jeweils die Anzahl Patienten mit Ereignissen und die Gesamtzahlen der Patienten der beiden Glarginarme addiert. In keinem Fall änderte sich durch dieses Vorgehen die Bewertung der Ergebnisse. Für stetige Endpunkte war dies aus methodischen Gründen nicht möglich, da ansonsten der NPH-Insulin-Arm als Kontrolle zweimal hätte eingeschlossen werden müssen. Aus diesem Grund ging hier wie auch im Vorbericht jeweils nur der Abendarm der Studie in die Meta-Analyse ein.

## **6.8 Unterschiede in der praktischen Anwendung zwischen den langwirksamen Insulinanaloga und NPH-Insulin**

In verschiedenen Stellungnahmen wurde auf Unterschiede in der praktischen Anwendung zwischen den langwirksamen Insulinanaloga und NPH-Insulin hingewiesen. Die Stellungnehmenden bezogen sich dabei im Wesentlichen auf Folgendes:

- a. NPH-Insulin muss im Gegensatz zu den langwirksamen Insulinanaloga vor dem Gebrauch durch Schütteln resuspendiert werden. Dadurch kann es laut den Stellungnehmenden bei „stärker behinderten“ Patienten zu Fehldosierungen kommen, die wiederum zu Hypo- oder Hyperglykämien führen können [103;104].
- b. Die langwirksamen Insulinanaloga benötigen im Gegensatz zu NPH-Insulin eine geringere Anzahl täglicher Injektionen.
- c. Für Insulin Glargin ist der Tageszeitpunkt der Injektion frei wählbar.

Die genannten Unterschiede werden von den Stellungnehmenden als Vorteil der Insulinanaloga angesehen, der per se als Zusatznutzen zu werten sei.

Zunächst ist zu sagen, dass diese von den Stellungnehmenden vorgebrachten Unterschiede hypothetisch einen patientenrelevanten Vorteil einer der Therapieoptionen darstellen könnten. Dies ist jedoch zu belegen. Plausibilität kann nicht mit einem Beleg für einen Zusatznutzen gleichgesetzt werden. Als Beispiel ist die fehlende Notwendigkeit der Resuspendierung der langwirksamen Insulinanaloga zu nennen. Die Stellungnehmenden behaupten, dass es beim

Einsatz von Insulinanaloga bei alten und „stärker behinderten“ Patienten nicht zu Fehldosierungen kommt, die mit Hypo- oder Hyperglykämien enden. Das bedeutet im Umkehrschluss, dass es unter NPH-Insulin mit der damit verbundenen Notwendigkeit der Resuspendierung sehr wohl zu diesen unerwünschten Effekten kommt. In der von den Stellungnehmenden angegebenen Literatur [103;104] kam es zwar durch eine schlechte Suspendierung des NPH-Insulins zu Dosisschwankungen, dies hatte jedoch keine signifikanten Auswirkungen auf das Auftreten von Hypoglykämien oder den HbA1c-Wert.

Auf die Unterschiede in der Injektionsfrequenz der verschiedenen Verzögerungsinsuline wurde bereits in Abschnitt 6.6 eingegangen. Dort wurde diskutiert, dass NPH-Insulin im Gegensatz zu Insulin Glargin häufig mehrfach täglich angewendet wird. Von einem Unterschied in der praktischen Anwendung ist also auszugehen, wobei die Stellungnehmenden widersprüchliche Angaben zu diesem Punkt machen. Dennoch kann dieser Unterschied ebenfalls nicht per se als Zusatznutzen von Insulin Glargin gewertet werden. Dies müsste in randomisierten klinischen Studien, zum Beispiel mit adäquaten Instrumenten zur Erfassung der Behandlungszufriedenheit, nachgewiesen werden. So zeigten sich in der Studie 3006, in der NPH-Insulin zweimal täglich angewendet wurde, keine auffälligen Unterschiede bez. der Behandlungszufriedenheit.

Als dritter Unterschied in der praktischen Anwendung wurde von den Stellungnehmenden die freie Wahl des Injektionszeitpunktes für Insulin Glargin im Gegensatz zu NPH-Insulin angegeben. Für Insulin Glargin wird in der Fachinformation tatsächlich explizit gesagt, dass es zu einem beliebigen Zeitpunkt, aber jeden Tag zur gleichen Zeit gegeben werden kann [5]. Auf der anderen Seite ist dies für NPH-Insulin aber nicht ausdrücklich ausgeschlossen [13]. Dies wurde in den eingeschlossenen Studien auch so praktiziert. In der Studie 3102 wurde bspw. NPH-Insulin nur morgens angewendet. Somit besteht hier nicht zwangsläufig ein Unterschied in der praktischen Anwendung.

In den Stellungnahmen wurde auf die Schwierigkeiten hingewiesen, dass sich die vermeintlichen Vorteile in der praktischen Anwendung der langwirksamen Insulinanaloga und von NPH-Insulin in klinischen Studien nicht abbilden ließen.

Diese Meinung teilt das IQWiG nicht. Wenn diese angesprochenen Unterschiede zwischen den Insulinanaloga und NPH-Insulin tatsächlich einen Vorteil für die Analoga darstellten, wäre dies in pragmatischen RCTs durch die Erfassung von Hypo- und Hyperglykämien bzw. mit adäquaten Instrumenten zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und der Behandlungszufriedenheit durchaus abzubilden.

Das IQWiG sieht deshalb keinen Änderungsbedarf im Vergleich zum Vorbericht im Hinblick auf die Bewertung der Unterschiede in der praktischen Anwendung. Angaben zu spezifischen Charakteristika der Anwendung der langwirksamen Insulinanaloga bzw. von NPH-Insulin aus den Fachinformationen wurden im Kapitel „Hintergrund“ ergänzt.

## **6.9 Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Behandlungszufriedenheit**

### **6.9.1 Einleitung**

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität und die Behandlungszufriedenheit sind wichtige patientenrelevante 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 an PROs, die beispielsweise mit der Draft Guidance der FDA zusammengefasst dargestellt wurden [80].

Dies erschwert auch in der vorliegenden Nutzenbewertung die Bewertung der Daten und deren Interpretation. Zusammenfassend sind hier methodische Aspekte wie hohe Raten fehlender Werte ohne entsprechende Sensitivitätsanalysen zu nennen. Weiterhin führte die Verwendung von Instrumenten ohne festgelegten Minimal Important Difference oder einer anderen Möglichkeit zur Interpretation der Relevanz des Effektes zu der Notwendigkeit, auf statistische Maße für die Interpretation zurückzugreifen.

Bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ergab sich zusätzlich zu den oben genannten Aspekten noch die Schwierigkeit, dass in 3 von 4 Studien nur Teilbereiche erfasst wurden. Diese bezogen sich auf das Well-being (Wohlbefinden) sowie auf psychische und psychosoziale Aspekte. Die Funktionsfähigkeit im Alltag und Beruf, soziale Beziehungen und die 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, obwohl selbst dieser Fragebogen als Instrument zur Messung des Gesundheitsstatus angesehen wird (nach Angaben der PROQOLID).

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 in den meisten Studien eingeschränkt. Dies kann gerade auf patientenberichtete Endpunkte wie die gesundheitsbezogene Lebensqualität und auf die Behandlungszufriedenheit Auswirkungen haben. Diese These wird dadurch gestützt, dass in der Studie 3006, in der als einzige NPH-Insulin in der Kontrollgruppe im Sinne einer Therapieoptimierung eingesetzt wurde, bez. der Behandlungszufriedenheit kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen beobachtet wurde.

Zusammenfassend wurde zwar das Konzept im Rahmen von randomisierten kontrollierten Studien erfasst, die Datenlage ist jedoch für eine Gesamtbewertung der langwirksamen Insulinanaloga in Bezug auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität unzureichend. Ein Beleg für eine größere Behandlungszufriedenheit ließ sich aus den Daten nicht ableiten.

## 6.9.2 Stellungnahmen zur Bewertung patientenberichteter Endpunkte

### 6.9.2.1 Auswahl der Instrumente

In einer Stellungnahme wurde die im Vorbericht angegebene Definition der gesundheitsbezogenen Lebensqualität als nicht korrekt kritisiert. Darüber hinaus wurde in dieser Stellungnahme darauf hingewiesen, dass die in den Vorbericht eingeschlossenen Fragebögen W-BQ22, DHP-18 und SF-36v2 keine Instrumente zur Messung der gesundheitspezifischen Lebensqualität seien, sondern eher patientenberichtete Endpunkte (W-BQ22 und DHP-18) oder den Gesundheitsstatus (SF36v2) mäßten. Auf die Relevanz des Unterschiedes zwischen der Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und der des Gesundheitsstatus wurde besonders hingewiesen [105].

Wie bereits im Vorbericht dargelegt, wird die gesundheitsbezogene Lebensqualität als multidimensionales Konstrukt angesehen, für das es keinen internationalen Konsens einer allgemeingültigen Definition gibt. Dennoch werden von den meisten Autoren 5 Domänen der Lebensqualität zugesprochen, wobei folgende 3 der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zuzuordnen sind: 1. körperliche Verfassung und Funktionsfähigkeit, 2. psychische Verfassung und Befinden, 3. soziale Beziehungen [106]. Diese entsprechen weitestgehend den im Vorbericht genannten Kriterien. Die in der Stellungnahme geäußerte Meinung, dass die oben genannten Fragebögen keine Instrumente zur vollständigen Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sind, wird vom IQWiG durchaus geteilt. Dennoch werden zumindest Teilbereiche abgebildet, sodass die verwendeten Fragebögen für die Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung relevante Informationen liefern können. Aus diesem Grund wurden sie berücksichtigt. Eine mögliche Konsequenz der Stellungnahme wäre, die Ergebnisse zu diesen Fragebögen aus der Nutzenbewertung auszuschließen. Damit würde jedoch nach Ansicht des IQWiG wertvolle Evidenz ausgeblendet. Einen Änderungsbedarf im Vergleich zum Vorbericht sieht das IQWiG im Hinblick auf diesen Aspekt daher nicht.

In einer Stellungnahme wurde darauf hingewiesen, dass der in 2 eingeschlossenen Studien verwendete W-BQ22 nicht krankheitsspezifisch sei, sondern vielmehr ein generisches Instrument darstelle. Die Beschreibung des W-BQ im Vorbericht als krankheitsspezifisch wurde mit Bezug auf die PROQOLID vorgenommen. Gemäß dieser Datenbank ist allerdings nur der W-BQ12 ein diabetesspezifisches Instrument. Im Abschlussbericht wurde das Adjektiv „krankheitsspezifisch“ im Zusammenhang mit dem W-BQ22 gestrichen.

Ein Stellungnehmender kritisierte mit Bezug auf die Angaben im Vorbericht über die Richtung der Skalen der verschiedenen Fragebögen, dass diese die Messung einer Veränderung der Lebensqualität implizierten, obwohl die meisten Fragebögen keine Instrumente zur Messung von Veränderungen seien. Aufgrund dessen seien Angaben wie „höhere Werte bedeuten Verbesserung“ nicht adäquat. Diese Meinung wird vom IQWiG geteilt; soweit nötig, wurden die Formulierungen im Abschlussbericht korrigiert.

In einer Stellungnahme wurde weiterhin kritisiert, dass für verschiedene der eingeschlossenen Fragebögen keine Literatur zur Entwicklung und Validierung zitiert worden sei, während dies für den SF36v2 erfolgt sei. Dazu ist zu sagen, dass Informationen über die verwendeten Fragebögen in der Regel der PROQOLID entnommen wurden. Für den SF36v2 hingegen gab es als einzigen der eingeschlossenen Fragebögen Angaben zur MID. Zu diesen wurde auf entsprechende Literatur verwiesen, die zusätzliche Informationen zur PROQOLID lieferte. Für die anderen Fragebögen waren die Informationen aus der PROQOLID ausreichend. Aus diesem Grund ergab sich kein Änderungsbedarf für den Abschlussbericht.

### **6.9.2.2 Zusätzliche Studien**

In einer Stellungnahme wurde auf eine Studie verwiesen, die nach Ansicht des Stellungnehmenden relevante Ergebnisse bez. der Behandlungszufriedenheit unter Insulin Glargin liefern könne [107]. Diese Studie sei wegen der Ein- und Ausschlusskriterien des Berichts nicht berücksichtigt worden.

In die genannte Studie wurden Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2 eingeschlossen, die bereits mit Insulin vorbehandelt waren, bei denen aber das angestrebte Therapieziel nicht erreicht werden konnte. Nach Einschluss in die Studie wurden die Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 für im Median 13 Wochen mit einer Basis-Bolus-Therapie mit Insulin Glargin und Insulin Glulisin behandelt. Die Änderung der Behandlungszufriedenheit wurde mittels der DTSQs-Score-Änderung von Studienbeginn bis -ende erhoben. Die Studie ist für den vorliegenden Bericht insbesondere deswegen nicht relevant, weil sie keine Kontrollgruppe aufweist. Unabhängig vom beobachteten Effekt kann keine Aussage über die Kausalität der Ergebnisse gemacht werden.

### **6.9.2.3 Spezielle methodische Aspekte**

#### *Fehlende Verblindung*

In den Stellungnahmen wurde angeführt, dass Kriterien wie die fehlende Verblindung in Studien für patientenberichtete Endpunkte wie die Behandlungszufriedenheit keinen Qualitätsmangel darstellen. Im Gegenteil kann laut den Stellungnahmen die Verblindung unter bestimmten Bedingungen selbst zu Einschränkungen der Validität der Studie führen.

Die Verblindung von Patienten und Behandelnden gegenüber der Behandlung in einer Studie ist ein international anerkanntes Instrument zur Verminderung von systematischer Verzerrung. Verschiedene Untersuchungen haben gezeigt, dass gerade bei subjektiven Endpunkten wie PROs, inkl. der Behandlungszufriedenheit und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, unverblindete Studien im Vergleich zu verblindeten Studien im Mittel einen deutlich positiveren Effekt zugunsten der zu untersuchenden Intervention zeigen. Eine Zusammenfassung dieser Untersuchungen liefert die Arbeit von Wood und Kollegen [75]. Aufgrund der Tatsache, dass alle in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien in einem

offenen Studiendesign durchgeführt wurden, sind die Ergebnisse zur Behandlungszufriedenheit mit einem hohen Verzerrungspotenzial behaftet. Generell ist zudem zu sagen, dass an patientenberichtete Endpunkte in Bezug auf das Verzerrungspotenzial die gleichen Qualitätskriterien anzusetzen sind wie an andere Endpunkte, wie die FDA in ihrer Draft Guidance für PROs empfiehlt [80]. Dass fehlende Verblindung in bestimmten Situationen – bezogen auf die Behandlungszufriedenheit und die gesundheitsbezogene Lebensqualität – ein Vorteil sein kann, wird vom IQWiG nicht bestritten. Wenn Vergleiche zwischen Therapien beispielsweise mittels der Double-Dummy-Technik vorgenommen werden, bildet dies die reale Behandlungssituation nicht ab, sodass valide Aussagen über einen Effekt bez. der Behandlungszufriedenheit nicht mehr getroffen werden können. Dennoch muss gesagt werden, dass allein die Tatsache, dass eine Verblindung in einer Studie nicht möglich ist, keine Auswirkungen auf das Verzerrungspotenzial eines Endpunkts haben kann. Dieses unterscheidet sich nicht von dem einer offenen Studie, in der eine Verblindung leicht möglich gewesen wäre. Die Bewertung des Verzerrungspotenzials darf daher nicht auf der Basis des theoretisch Möglichen durchgeführt werden, sondern anhand der vorhandenen Informationen und des tatsächlichen Verzerrungspotenzials.

#### *Nichtberücksichtigungsrate bei PROs*

In den Stellungnahmen wird weiterhin kritisiert, dass das IQWiG die hohe Nichtberücksichtigungsrate in Bezug auf die Behandlungszufriedenheit als weiteren Aspekt sieht, der die Validität der Ergebnisse infrage stellt. Die Stellungnehmenden führen aus, dass zu unterscheiden sei zwischen in der Datenauswertung fehlenden Fragebögen aufgrund der Nichtverfügbarkeit eines in einer gewissen Sprache validierten Fragebogens und fehlenden Werten z. B. aufgrund von Studienabbruchern.

Diese Ansicht wird vom IQWiG geteilt. Wenn fehlende Werte in der Datenauswertung allein dadurch zustande kommen, dass ein Fragebogen in einer bestimmten Sprache nicht verfügbar ist, schränkt dies die Validität der Ergebnisse aus den vorliegenden Daten, wenn überhaupt, in sehr viel geringerem Maße ein, da die fehlenden Werte nicht mit der angewendeten Medikation in Zusammenhang stehen. Entsprechende Abschnitte wurden im Abschlussbericht korrigiert. Dies betrifft allerdings nur 2 der eingeschlossenen Studien, und selbst bei diesen ist der Grund nur von untergeordneter Bedeutung. Der Großteil der fehlenden Werte in den Studien ist nach den vorliegenden Informationen durch Studienabbrecher und nicht ausgefüllte Fragebögen bzw. die fehlende Beantwortung einzelner Fragen bedingt. Fehlende Werte, die auf diese Gründe zurückzuführen sind, können die Validität der Studie in hohem Maße infrage stellen. Auch bei fehlenden Werten, die bei der Erhebung der Behandlungszufriedenheit auftreten können, sind im Prinzip die gleichen Qualitätskriterien anzuwenden wie bei anderen Endpunkten [80]. Die Tatsache, dass in der Praxis der Studiendurchführung durch unzureichende qualitätssichernde Maßnahmen fehlende Werte bei patientenberichteten Endpunkten häufiger vorkommen als bei anderen Endpunkten, ändert nichts an diesem Sachverhalt. Auch wenn die Nichtberücksichtigungsraten zwischen den

Behandlungsgruppen vergleichbar sind, ist dies in Bezug auf die Ergebnissicherheit kritisch zu sehen. Es besteht zum einen die Gefahr, dass die aufgrund der Randomisierung erzielte Strukturgleichheit zwischen den Gruppen nicht mehr gewährleistet ist und es so zu Verzerrungen durch Confounding kommen kann. Zum anderen besteht bei unbekanntem Grund für die Nichtberücksichtigung, gerade in offenen Studien, die Gefahr, dass zwar die Raten der fehlenden Werte vergleichbar, aber die Gründe zwischen den Behandlungsgruppen differenziell sind, was ebenfalls zu verzerrten Ergebnissen führen kann. Zusammenfassend ist es berechtigt, den Endpunkten „Behandlungszufriedenheit“ und „gesundheitsbezogene Lebensqualität“ aufgrund der zum Teil sehr hohen Nichtberücksichtigungsraten ein hohes Verzerrungspotenzial zuzusprechen.

#### *Bewertung der klinischen Relevanz von PROs*

Als weiteren methodischen Kritikpunkt führten die Stellungnehmenden die Bewertung der klinischen Relevanz der Ergebnisse bez. der Behandlungszufriedenheit vonseiten des IQWiG an. Die Stellungnehmenden kritisierten, dass die Ergebnisse der Behandlungszufriedenheit als irrelevant bezeichnet worden seien, weil für die Fragebögen kein MID definiert sei. Weiterhin empfinden sie die Bewertung der klinischen Relevanz für die beiden Versionen des DTSQ als unzulässig, weil jeder statistisch signifikante Unterschied relevant sei.

Zunächst muss klargestellt werden, dass das IQWiG keine Forderung nach der Festlegung eines MID gestellt hat. Es wurde für die meisten der in den Studien verwendeten Fragebögen lediglich das Fehlen eines instrumentenspezifischen Anhaltspunktes zur Bewertung der Relevanz des Effekts angemerkt.

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität und die Behandlungszufriedenheit können nicht direkt gemessen werden. Bei diesen beiden Zielgrößen muss daher auf Proxyparameter, in Form von Skalenwerten zu spezifischen Fragebögen, zurückgegriffen werden. Gruppenunterschiede in klinischen Studien werden in der Regel auf Basis dieser abstrakten Skalenwerte ermittelt. Auf dieser Grundlage lassen sich zumeist keine Aussagen über die Relevanz eines Gruppenunterschieds treffen, wobei Relevanz hier im Sinne einer Spürbarkeit des Behandlungseffektes zu verstehen ist. Deshalb reicht bei diesen Zielgrößen für die Bewertung eines Ergebnisses die statistische Signifikanz eines Gruppenunterschiedes nicht aus. Diese ist mit hinreichend hohen Fallzahlen selbst bei minimalen Unterschieden zu erreichen, die aber de facto für die Patienten im Mittel keine Auswirkungen haben. Zusätzlich ist es deshalb notwendig zu ermitteln, welcher Gruppenunterschied erforderlich ist, damit man im Mittel von einem spürbaren Effekt sprechen kann.

Aus diesem Grund ist es für die umfassende Bewertung eines Behandlungseffektes in Bezug auf patientenberichtete Endpunkte wichtig, Aussagen zur statistischen Signifikanz und zur Relevanz des Effekts machen zu können. Das Vorgehen des IQWiG bei der Bewertung der Relevanz eines solchen Effektes von Studienergebnissen ist dabei folgendes: Zunächst wird geprüft, ob eine MID oder ein anderes adäquates Maß zur Bewertung der Relevanz für ein

bestimmtes Instrument definiert ist. Ist dies der Fall, wird dieses Maß primär zur Bewertung der Relevanz herangezogen. Liegt ein solcher Wert nicht vor, wird, wenn möglich, auf ein gebräuchliches statistisches Maß zur Bewertung der Relevanz zurückgegriffen. So wurde auch im Vorbericht A05-03 mit den patientenberichteten Endpunkten „Behandlungszufriedenheit“ und „gesundheitsbezogene Lebensqualität“ verfahren. Als statistisches Maß wurde Cohen's d herangezogen. Eine Effektgröße von 0,2 bis 0,5 Standardabweichungen wird nach einer Interpretation des Cohen's d als klein angesehen [82]. So resultierte z. B. aus dem Ergebnis des Vergleichs der Behandlungszufriedenheit unter Insulin Glargin mit der unter NPH-Insulin, dass sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Insulin Glargin zeigte. Die obere Grenze des Konfidenzintervalls lag im Bereich eines kleinen Effekts, wobei die untere Grenze unterhalb eines kleinen Effektes lag. Die Relevanz des Unterschieds war fraglich. Aufgrund der oben angeführten methodischen Aspekte in den Studien (fehlende Verblindung, hohe Nichtberücksichtigungsrate) und des damit verbundenen hohen Verzerrungspotenzials wurde der Effekt aber als nicht hinreichend groß angesehen, um nicht allein durch eine systematische Verzerrung erklärt werden zu können. Im Vorbericht wurde deshalb von einem „irrelevanten Effekt“ gesprochen. Diese Formulierung scheint jedoch zum Teil missverständlich gewesen zu sein und zum Teil den Kern der Sache nicht getroffen zu haben. Im Abschlussbericht wurde die Bewertung der betreffenden Ergebnisse in den entsprechenden Abschnitten umfassender erläutert und diskutiert.

#### *Fallzahlplanungen für PROs*

In einer Stellungnahme wurde kritisiert, dass das IQWiG die fehlende Fallzahlplanung sowohl für die gesundheitsbezogene Lebensqualität als auch für die Behandlungszufriedenheit in den Studien bemängelt habe.

Zunächst ist zu sagen, dass im Vorbericht lediglich die Feststellung gemacht wurde, dass in keiner der eingeschlossenen Studien eine Fallzahlplanung für PROs vorgenommen wurde. Dieser Umstand führte in keinem Fall zu einer Abwertung der Studienqualität oder zur Abwertung der Ergebnissicherheit eines patientenberichteten Endpunktes. Allerdings ist aus diesem Grund nicht auszuschließen, dass die einzelnen Studien keine ausreichende statistische Macht besaßen, um Unterschiede hinsichtlich der PROs aufdecken zu können. Offensichtlich führten die Angaben jedoch zu Missverständnissen bei den Stellungnehmenden. Aufgrund der Tatsache, dass das Fehlen einer Fallzahlplanung für das Fazit des Berichts keine Konsequenzen hat, wurden Anmerkungen zu diesem Aspekt aus dem Abschlussbericht entfernt.

#### *Zusammenfassung der Instrumente DTSQs und DTSQc in einer Meta-Analyse*

In den Stellungnahmen wurde das Vorgehen des IQWiG kritisiert, die beiden Versionen des DTSQ (DTSQs und DTSQc) in einer Meta-Analyse zusammenzufassen. Laut den Stellungnehmenden messen beide Versionen unterschiedliche Phänomene. Sollten die beiden

Versionen dennoch zusammengefasst werden, ist nach Ansicht der Stellungnehmenden zumindest eine Anpassung der Skalen notwendig [81].

Zunächst ist zu sagen, dass die gemeinsame Analyse verschiedener Instrumente zu einer Zielgröße in einer Meta-Analyse ein adäquates Verfahren ist. Über die Auswertung mittels standardisierter Mittelwerte können Unterschiede z. B. in der Reichweite der Skalen ausgeglichen werden. Bei den oben genannten Fragebögen DTSQs und DTSQc handelt es sich um 2 Versionen des gleichen Fragebogens. Die jeweiligen Items sind grundsätzlich identisch, lediglich die Skalierung der Antwortmöglichkeiten ist verschieden. Die Intention bei der Verwendung des DTSQc ist es, die Veränderung in der Zufriedenheit zu messen, während der DTSQs die augenblickliche Behandlungszufriedenheit misst. Zur Abbildung von Veränderungen anhand des DTSQs werden die Unterschiede zwischen den Scores zu Beginn und zum Ende der Studie betrachtet.

Von den Stellungnehmenden wurde angemerkt, dass beim DTSQs Deckeneffekte auftreten könnten, wodurch unterschiedliche Effekte bei der Betrachtung des DTSQs und DTSQc möglich seien.

Diese Ansicht wird grundsätzlich geteilt. Dies wäre jedoch insbesondere dann relevant, wenn sich dies auch in heterogenen Ergebnissen in der Meta-Analyse äußern würde und die Heterogenität durch die Zusammenführung der Instrumente bedingt wäre. Dies trifft jedoch auf die vorliegenden Fälle nicht zu. Insgesamt ergibt sich für diesen Aspekt daher keine Änderung des Vorgehens im Vorbericht.

#### **6.9.2.4 Änderungen aufgrund von Stellungnahmen**

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Kommentare der Stellungnehmenden zu keinen wesentlichen Änderungen in der Bewertung der Ergebnisse bez. der Behandlungszufriedenheit und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität im Abschlussbericht A05-03 führten. Einzelne Bewertungen wurden näher ausgeführt und erläutert, da die Formulierungen im Vorbericht teilweise offensichtlich zu Missverständnissen geführt hatten.

### **6.10 Hypoglykämien**

#### *Einleitung*

Im Vorbericht der vorliegenden Nutzenbewertung wurden die Ergebnisse zu Hypoglykämien aufgrund des durchweg offenen Studiendesigns und des damit verbundenen hohen Verzerrungspotenzials zurückhaltend interpretiert. Nicht schweren Hypoglykämien wurde ein so hohes Verzerrungspotenzial zugesprochen, dass sie als nicht relevant für das Fazit angesehen wurden. Aufgrund der Kommentare der Stellungnehmenden wurde die Bewertung vor allem der nicht schweren Hypoglykämien grundlegend überdacht. Der überarbeitete Umgang mit den nicht schweren Hypoglykämien wird im Folgenden diskutiert. Weiterhin

kam es durch die Anhörung zum Vorbericht zu Änderungen in der Bewertung der gemeinsamen Betrachtung sowohl schwerer als auch nicht schwerer Hypoglykämien und der langfristigen Blutzuckersenkung, gemessen am HbA1c-Wert. Von den Herstellern von Insulin Glargin und Insulin Detemir wurden speziell angefertigte Analysen auf der Basis von individuellen Patientendaten zur Verfügung gestellt. Auch die Bewertung der gemeinsamen Betrachtung wird in den nachfolgenden Abschnitten diskutiert.

### *Relevanz nicht schwerer Hypoglykämien*

Von den Stellungnehmenden wurde kritisiert, dass nicht schwere Hypoglykämien im Vorbericht nicht berücksichtigt wurden. Diese Hypoglykämien seien für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 von hoher Relevanz. Nicht schwere Hypoglykämien stellten unter anderem einen Hauptrisikofaktor für das Auftreten schwerer Hypoglykämien dar und seien ein Faktor für die Lebensqualität von Diabetespatienten [108-110]. Besonders für ältere Patienten stellen solche Hypoglykämien eine Barriere für die Adhärenz dar [111]. Weiterhin würden nicht schwere Hypoglykämien auch von anderen Organisationen und Wissenschaftlern als relevant angesehen [21;71;73]. Darüber hinaus kritisierten die Stellungnehmenden, dass die nicht schweren Hypoglykämien aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials nicht berücksichtigt wurden, das insbesondere auf die fehlende Verblindung in den Studien zurückzuführen war. Eine wirksame Verblindung, weder der Patienten und Behandelnden noch der Endpunkterheber, sei jedoch in der Realität nicht möglich gewesen. Weiterhin führten die Stellungnehmenden aus, dass ein Ausschluss der Daten zu nicht schweren Hypoglykämien mit den Grundsätzen der evidenzbasierten Medizin, die bestverfügbare Evidenz zu berücksichtigen, nicht zu vereinbaren sei.

Zunächst ist zu sagen, dass das IQWiG die Relevanz der nicht schweren Hypoglykämien im Vorbericht nicht infrage gestellt hat. Aus diesem Grund wurden sie auch als patientenrelevante Zielgröße im Berichtsplan aufgenommen und fanden so in der vorliegenden Nutzenbewertung Berücksichtigung. Dass nicht schwere Hypoglykämien nicht in das Fazit des Vorberichts eingingen, war nicht durch die fehlende Relevanz dieser Zielgröße begründet, sondern durch das hohe Verzerrungspotenzial, das den Endpunkten der nicht schweren Hypoglykämien in den eingeschlossenen Studien anhaftete.

Ein kategorischer Ausschluss der nicht schweren Hypoglykämien ist in der Tat nicht gerechtfertigt. 2 Aspekte müssen bei der Entscheidung über die Berücksichtigung der nicht schweren Hypoglykämien jedoch bedacht werden: Zum einen müssen die Definitionen für Hypoglykämien bezüglich ihrer Messsicherheit differenziert betrachtet werden. Aufgrund der mitunter unspezifischen Symptomatik und des Umstands, dass die Ergebnisse allein auf Patientenangaben beruhen, haben solche nicht schweren Hypoglykämien, die nur über Hypoglykämie-assoziierte Symptome oder nur über eine Blutzuckermessung definiert sind, eine sehr geringe, nicht ausreichende Messsicherheit und gehen nicht in das Fazit eines Abschlussberichtes ein. In der vorliegenden Nutzenbewertung wurden jedoch solche nicht

schweren Hypoglykämien berücksichtigt, zu denen eine Kombination aus Hypoglykämie-assoziierten Symptomen und einer bestätigenden Blutzuckermessung unterhalb eines bestimmten Wertes vorlag. Trotzdem sind auch diese relativ messsicheren Hypoglykämien mit einem hohen Verzerrungspotenzial behaftet.

Zum anderen ist es im Falle eines hohen Verzerrungspotenzials notwendig, die Effektgröße in die Bewertung mit einzubeziehen. Liegt ein hinreichend großer Effekt zugunsten einer Therapie vor, ist die Wahrscheinlichkeit gering, dass dieser allein auf systematischer Verzerrung beruht. Dennoch muss gesagt werden, dass allein die Tatsache, dass eine Verblindung in einer Studie nicht möglich ist, keine Auswirkungen auf das Verzerrungspotenzial eines Endpunkts haben kann. Es unterscheidet sich nicht von dem einer offenen Studie, in der eine Verblindung leicht möglich gewesen wäre. Die Bewertung des Verzerrungspotenzials darf daher nicht auf der Basis des theoretisch Möglichen durchgeführt werden, sondern anhand der vorhandenen Informationen und des tatsächlichen Verzerrungspotenzials. Aus diesem Grund wurde das Vorgehen im Vergleich zum Vorbericht geändert und die nicht schweren, auch nächtlichen Hypoglykämien, wie in Abschnitt 5.3.4.6 beschrieben, in das Fazit des vorliegenden Abschlussberichts unter Berücksichtigung der Effektgröße und Verwendung einer adjustierten Grenze, die für möglicherweise vorliegende systematische Verzerrung kontrolliert, aufgenommen.

Durch die veränderte Bewertung ergaben sich für jedes der beiden langwirksamen Insulinaloga qualitative Änderungen des Fazits. Im Vorbericht wurden die Ergebnisse für alle nicht schweren Hypoglykämien als unklar aufgrund einer unzureichenden Datenlage bewertet. Durch die veränderte Bewertung konnte für jeden Vergleich sowohl für nicht schwere nächtliche Hypoglykämien als auch für nicht schwere Hypoglykämien gesamt eine Aussage getroffen werden. Für die meisten Vergleiche ergab sich dabei kein Hinweis auf einen Zusatznutzen.

Für Insulin Glargin ergab sich in der einmal täglich abendlichen Anwendung in Kombination mit OAD durch die veränderte Bewertung der Beleg einer Überlegenheit bei dem Vergleich mit NPH-Insulin in der gleichen Anwendung in Bezug auf den Endpunkt „nicht schwere nächtliche Hypoglykämien“. Bei dem Vergleich Insulin Glargin einmal täglich morgens vs. NPH-Insulin einmal täglich abends ergab sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Insulin Glargin bez. dieses Endpunkts.

Für Insulin Detemir in der zweimal täglichen Anwendung in Kombination mit OAD ergab sich bei dem Vergleich mit NPH-Insulin in der gleichen Anwendung ein Hinweis auf einen Zusatznutzen bei nicht schweren und nicht schweren nächtlichen Hypoglykämien. Bei dem Vergleich Insulin Detemir vs. NPH-Insulin ergab sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Insulin Detemir bei nicht schweren nächtlichen Hypoglykämien.

Insgesamt ging durch die veränderte Bewertung der nicht schweren Hypoglykämien umfangreiche neue Evidenz in das Fazit der Nutzenbewertung ein. Für beide langwirksame Insulinanaloga ergaben sich dadurch bei einzelnen Therapievergleichen Vorteile.

Ungeachtet dessen ist die bei den meisten 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 zwingend einmal täglich abends angewendet. Aufgrund des in den Nachtstunden auftretenden Wirkmaximums kann es insbesondere bei dieser Art der Anwendung (Gabe der gesamten Basaldosis in den 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 vs. 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. Weiterhin zeigten sich in der Studie 3006, in der NPH-Insulin therapieoptimiert einmal oder zweimal täglich eingesetzt wurde, keine auffälligen Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

#### *Gemeinsame Betrachtung von Hypoglykämien und der langfristigen Blutzuckersenkung*

Das Auftreten von Hypoglykämien lässt sich nur unter Berücksichtigung der Blutzuckersenkung sinnvoll interpretieren. Aus diesem Grund wurde in der vorliegenden Nutzenbewertung eine gemeinsame Betrachtung von Hypoglykämien und des HbA1c-Werts vorgenommen. In der Regel stehen für eine systematische Übersicht nur aggregierte Daten zur Verfügung. Die beste Möglichkeit, auf Basis solcher aggregierten Daten eine gemeinsame Betrachtung von Hypoglykämien und der langfristigen Blutzuckersenkung vorzunehmen, ist, die aggregierten Ergebnisse zu Hypoglykämien denen des HbA1c-Wertes gegenüberzustellen. Aus diesem Grund wurde im Vorbericht so verfahren. Dieses Vorgehen ist der Entscheidung vorzuziehen, den Zusammenhang zwischen der langfristigen Blutzuckersenkung und dem Auftreten von Hypoglykämien gar nicht zu berücksichtigen, wie es in den meisten publizierten systematischen Übersichten zu Blutzucker senkenden Therapien der Fall ist.

In verschiedenen Stellungnahmen wurde darauf hingewiesen, dass eine gemeinsame Betrachtung von Hypoglykämien und des HbA1c-Werts auf Basis individueller Patientendaten besser und valider sei.

Diese Ansicht wird vom IQWiG geteilt. Aufgrund dessen wurden entsprechende Auswertungen im Rahmen der Anhörung zum Vorbericht bei den Herstellerfirmen angefragt. Beide Firmen erklärten sich dazu bereit, eine solche Auswertung zur Verfügung zu stellen. Diese wurden im vorliegenden Abschlussbericht berücksichtigt. In den Analysen wurde auf Basis individueller Patientendaten der Effekt der langwirksamen Insulinanaloga auf das

Auftreten von Hypoglykämien im Vergleich zu NPH-Insulin (bzw. im Vergleich zum anderen Insulinanalogon) ermittelt, adjustiert für den individuellen HbA1c-Wert. Dadurch waren die IPD-Meta-Analysen in der Lage, den Anteil des Effektes, der nicht durch die individuelle Blutzuckersenkung bedingt, sondern substanzspezifisch war, zu ermitteln.

Insgesamt ist der Einfluss der IPD-Analysen auf das Fazit der Nutzenbewertung allerdings als gering zu bezeichnen. Die Bewertungen der Ergebnisse entsprachen weitestgehend denen der Bewertungen allein auf Basis aggregierter Daten. Zu qualitativ unterschiedlichen Bewertungen durch die IPD-Analysen kam es insgesamt nur in wenigen Fällen. Darunter sind solche Fälle zu verstehen, in denen es aufgrund der IPD-Analysen zu einem Hinweis oder Beleg für einen Zusatznutzen kommt oder ein solcher Hinweis oder Beleg wegfällt. Bei den meisten dieser Fälle beruhte der Hinweis auf Basis aggregierter Daten darauf, dass eine geringere oder höhere Blutzuckersenkung unter dem jeweiligen Insulinanalogon auftrat ohne auffällige Unterschiede bez. des Auftretens von Hypoglykämien. Dieser Unterschied in der HbA1c-Wert-Senkung hatte in den IPD-Analysen keinen relevanten Einfluss auf das Auftreten von Hypoglykämien. In einigen Fällen konnten die IPD-Analysen aufgrund nicht berechenbarer Odds Ratios keine Zusatzinformationen zu den Ergebnissen auf Basis aggregierter Daten liefern.

Bei den Fällen, bei denen es auf Basis von aggregierten Daten zu Unterschieden bez. des Auftretens von Hypoglykämien kam, wurde dies in der Regel durch die IPD-Analysen bestätigt. Der größte Anteil des Gruppenunterschiedes war in diesen Fällen also auf substanzspezifische Effekte zurückzuführen.

Der Hauptgrund für die Änderungen des Fazits durch die Berücksichtigung der IPD-Analysen war jedoch ein anderer: Aufgrund der in diesem Zusammenhang bereitgestellten Daten verbesserte sich die Datenbasis insgesamt. Somit konnten auch Ergebnisse von Studien in die Bewertung eingehen, für die es zuvor keine Angaben gab. Dies waren im Falle der nicht schweren Hypoglykämien vor allem Angaben zu bestätigten symptomatischen Hypoglykämien.

#### *Spezielle Aspekte zu Hypoglykämien*

In einer Stellungnahme wurde die Bewertung eines statistisch signifikanten Unterschiedes bez. schwerwiegender Hypoglykämien zugunsten von Insulin Detemir in der Studie 1530 als nicht schlüssig kritisiert. Kritisiert wurde insbesondere, dass diese lediglich zu dem Hinweis auf einen Zusatznutzen geführt habe, obwohl dieser Endpunkt im Vorbericht als verzerrungsarm angesehen worden sei.

Die oben genannte Bewertung beruht nur auf den Ergebnissen einer Einzelstudie. Dieses Ergebnis wurde nicht in einer zweiten, unabhängig durchgeführten Studie bestätigt. Demnach kann das Ergebnis der Studie 1530 nur hinweisenden Charakter haben. Von daher ist die Bewertung im Vorbericht adäquat. Weiterhin gilt auch für die Bewertung schwerer und

schwerwiegender Hypoglykämien, dass ihnen in den eingeschlossenen Studien im Vergleich zu verblindeten Studien immer noch ein relativ hohes Verzerrungspotenzial zugesprochen werden muss. Lediglich im Vergleich zu den anderen in den Bericht eingeschlossenen Hypoglykämien sind die Ergebnisse als verzerrungsarm zu bezeichnen. Davon unabhängig lässt sich auch der im Vorbericht dargestellte Hinweis auf einen Zusatznutzen nicht mehr aufrechterhalten. Die von den Stellungnehmenden geforderten und vorgelegten IPD-Meta-Analysen zeigten keinen statistisch signifikanten Effekt.

### **6.11 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 einer Über- oder Unterlegenheit einer der untersuchten Behandlungsoptionen. Die meisten der eingeschlossenen Studien waren allerdings auch nicht darauf ausgelegt, das Schadenspotenzial langwirksamer Insulinanaloga im Vergleich zu Humaninsulin in der Langzeitbehandlung darzustellen. Lediglich eine Studie (4016) war mit einer Beobachtungsdauer von 5 Jahren und einer Patientenzahl von ca. 1000 darauf ausgelegt, bezogen auf einen speziellen Sicherheitsaspekt, Veränderungen des Augenhintergrundes, die Nichtunterlegenheit von Insulin Glargin im Vergleich zu NPH-Insulin zu zeigen. In Bezug auf das Auftreten von Veränderungen des Augenhintergrundes konnte durch Berücksichtigung der 5-Jahres-Studie 4016 die aufgrund heterogener Ergebnisse in den Kurzzeitstudien im Vorbericht unklar gebliebene Bewertung weitgehend aufgelöst werden. Es zeigten sich zwar numerisch auffällig mehr unerwünschte Ereignisse im Zusammenhang mit dem Augenhintergrund unter Insulin Glargin, insgesamt kann aber kein Hinweis auf einen höheren Schaden durch Insulin Glargin gegenüber NPH-Insulin abgeleitet werden.

Bezogen auf generelle Schadensaspekte bleibt diese Frage jedoch vor allem für Insulin Detemir weitgehend unbeantwortet. In Bezug auf den Anteil der Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen und den 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. Über das Schadenspotenzial in der Langzeitbehandlung kann aufgrund des Fehlens entsprechender Studien keine Aussage getroffen werden.

#### *Mitogenität und Kanzerogenität*

In den Stellungnahmen zum Vorbericht wurden Argumente für und gegen die Annahme eines erhöhten mitogenen Potenzials der Insulinanaloga vorgebracht. Die von den Stellungnehmenden zitierte Literatur zeigt, dass die Diskussion um eine potenziell erhöhte Mitogenität der langwirksamen Insulinanaloga nach wie vor geführt wird [19;112-125].

In diesem Zusammenhang wurde in den Stellungnahmen auf die Ergebnisse der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studie 4016 hingewiesen. Hier zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen in Bezug auf im Studienverlauf aufgetretene Neoplasien. Es zeigten sich sogar numerisch auffällig mehr neoplastische Erkrankungen unter NPH-Insulin. Diese Studie hatte eine Beobachtungsdauer von immerhin 5 Jahren. Um eine abschließende Aussage treffen zu können, war jedoch in dieser Studie die Patientenzahl zu gering.

Weiterhin wurde in den Stellungnahmen die Tabelle (Seite 6 des Vorberichts) zur synoptischen Darstellung der Aussagen der Zulassungsbehörden zur Mitogenität hinterfragt. Aufgrund dessen, dass die Veröffentlichungsdaten der Dokumente, denen die zitierten Aussagen entnommen sind, mittlerweile 4 bis 8 Jahre zurückliegen und neue Erkenntnisse zu diesem Thema vorliegen, wurde im Abschlussbericht auf diese Darstellung verzichtet. Sie hatte aber ohnehin keinen Einfluss auf das Fazit des vorliegenden Berichts, sodass sich hierdurch keine Änderung des Fazits ergibt.

Zusammenfassend ist zu sagen, dass keine Studie vorliegt, die darauf ausgelegt und aufgrund ihrer Fallzahl und Studiendauer in der Lage war, Unterschiede in der Mitogenität und Kanzerogenität am Menschen aufzudecken. Auch von den Stellungnehmenden wurden keine randomisierten oder nicht randomisierten Studien am Menschen zu diesem Thema vorgelegt.

#### *Geringere Gewichtszunahme unter Insulin Detemir*

Sowohl im Vergleich zu Insulin Glargin als auch im Vergleich zu NPH-Insulin zeigte sich unter Insulin Detemir eine statistisch signifikant geringere Gewichtszunahme in den Meta-Analysen. Der mittlere Unterschied im Körpergewicht betrug in den Studien zwischen ca. 0,8 kg und 1,6 kg. Für die Bewertung der Patientenrelevanz des Gewichtsverlaufes sind allerdings 2 Punkte wesentlich: Zum einen sind Studien entscheidend, die die Langzeitauswirkungen auf den Unterschied in der Gewichtsentwicklung untersuchen. Hier wären positive und negative Auswirkungen denkbar, dies ist zurzeit Gegenstand der Forschung. Solche Studien wurden nicht identifiziert. In einer retrospektiven Kohortenstudie an 58 Patienten wurde beobachtet, dass sich der Gewichtsverlauf nach Beginn einer Insulintherapie erst im dritten Jahr stabilisierte [126]. Eine Behandlungsdauer von mindestens 2 Jahren wäre demnach für eine realistische Abschätzung der klinischen Relevanz notwendig. Die maximale Behandlungsdauer in den eingeschlossenen Studien überschritt 12 Monate jedoch nicht. Die zitierte Studie kann also nicht als abschließender Beleg gewertet werden. 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 der Einleitung oder Intensivierung einer Insulintherapie ist zum großen Teil als ein Wiedererreichen des vor der Therapie infolge ungenügender Blutzuckereinstellung verlorenen Gewichts einzuschätzen [126]. Daher wäre es notwendig gewesen, den Anteil der Gewichtsentwicklung zu ermitteln, der als unerwünscht angesehen

werden kann. In keiner der eingeschlossenen Studien fanden sich jedoch Angaben dazu. Auch hier kann die zitierte Studie nicht als abschließender Beleg gewertet werden.

In den Stellungnahmen wurde gefordert, die unter Insulin Detemir im Vergleich zu NPH-Insulin oder Insulin Glargin konsistent geringere Gewichtszunahme als Zusatznutzen in das Fazit der Nutzenbewertung aufzunehmen. Zum Einen sei ein erhöhtes Gewicht mit einem erhöhten Risiko für Folge- und Begleiterkrankungen assoziiert [127-129], zum anderen stelle eine erhöhte Gewichtszunahme für die Patienten eine große Barriere für die Initiierung einer Insulintherapie dar [130;131]. Weiterhin sei eine Gewichtsreduktion ein wichtiges Therapieziel für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 [3;132;133].

In verschiedenen Studien konnte gezeigt werden, dass das Risiko für Folgeerkrankungen und die Sterblichkeit erst ab einem vergleichsweise hohen BMI (ca. 30 kg/m<sup>2</sup>) erhöht ist [128;134]. Aus diesem Grund kann die Aussage, dass jedes erhöhte Gewicht (z. B. ab einem BMI von 25 kg/m<sup>2</sup>) mit einem erhöhten Risiko assoziiert ist, nicht unterstützt werden. Davon unabhängig ist zudem unklar, ob eine Beeinflussung der Gewichtsentwicklung, z. B. durch eine medikamentöse Behandlung mit Insulin Detemir, zu einer Reduzierung dieses erhöhten Risikos führt, die Gewichtsentwicklung also als Surrogatparameter verwendet werden kann. Dies muss in adäquaten randomisierten Studien validiert werden. Solche Studien wurden von den Stellungnehmenden nicht vorgelegt. Aus diesem Grund wurden das Körpergewicht und der BMI in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht als valide Surrogatendpunkte angesehen.

Hinzu kommt, dass nach wie vor der Mechanismus unklar ist, der zu der geringeren Gewichtszunahme unter Insulin Detemir führt. Er konnte auch durch die Stellungnehmenden nicht erklärt werden. Der Hersteller von Insulin Detemir, Novo Nordisk, bestätigte in einer Pressemitteilung, dass zum einen der Mechanismus, der kausal für den Unterschied verantwortlich ist, und zum anderen die klinische Relevanz des Unterschiedes unklar sei [135]. Es kann also nicht ausgeschlossen werden, dass die geringere Gewichtszunahme ihrerseits eine unerwünschte Wirkung darstellt. Nach der Betrachtung der Gruppendifferenz von im Mittel ca. 0,8 kg bis 1,6 kg und des nach wie vor unklaren Pathomechanismus der geringeren Gewichtszunahme unter Insulin Detemir wurde daher die klinische Relevanz des beobachteten Unterschieds im Gewichtsverlauf insgesamt als unklar bewertet.

Wie in der Dokumentation und Würdigung der Stellungnahmen zum Berichtsplan dargelegt, wurde die Gewichtsentwicklung im Rahmen der Zielgröße „Unerwünschte Arzneimittelwirkungen“ in die Nutzenbewertung aufgenommen. War der Gewichtsverlauf zwischen den Therapien unterschiedlich, wird dies im Fazit des vorliegenden Berichts dargestellt.

## **6.12 Studien außerhalb des geltenden Zulassungsstatus**

Wie in Abschnitt 5.1.7 erwähnt, wurde ein nicht geringer Anteil der Patienten in der 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 ähnlichen Design durchgeführten Studie 1431, in der nur ein geringer Teil (< 10 %) der Patienten die oben genannte Kombinationstherapie erhalten hatte. In lediglich einer der durchgeführten Meta-Analysen (Anteil Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis) trat eine relevante Heterogenität ( $I^2 = 57,7\%$ ) auf. Die Ursache der Heterogenität war unklar, wobei die Studiendauer eine Rolle spielen könnte. Der Einfluss dieser außerhalb der Zulassung durchgeführten Behandlung ist somit zu vernachlässigen. Die Ergebnisse dieser Studie können daher uneingeschränkt in das Fazit der vorliegenden Nutzenbewertung eingeschlossen werden.

### **6.13 Nutzenbewertung langwirksamer Insulinanaloga im internationalen Vergleich**

Im mehreren Stellungnahmen wurde die fehlende inhaltliche Auseinandersetzung mit systematischen Übersichten, HTA-Berichten oder Leitlinien kritisiert. Laut den Stellungnehmenden nimmt die Nutzenbewertung des IQWiG im internationalen Vergleich eine Außenseiterposition ein, weil andere systematische Übersichten und HTA-Berichte zu anderen Ergebnissen kämen als das IQWiG.

In allen von den Stellungnehmenden zitierten systematischen Übersichten und HTA-Berichten wurde die geringere Inzidenz symptomatischer und nächtlicher Hypoglykämien unter langwirksamen Insulinanaloga angesprochen. Keine Institution sieht dies jedoch als eindeutigen Vorteil an. Auch wenn die Stellungnehmenden behaupten, dass das CADTH im Gegensatz zum IQWiG den Vorteil von Insulin Glargin bez. des Risikos für Hypoglykämien „eindeutig konstatiert“, so lässt sich das Fazit dieses HTA-Berichtes allenfalls als ein Hinweis auf einen Vorteil übersetzen. Diese Institution diskutierte ebenfalls die hohe Anfälligkeit für systematische Verzerrungen in den Studien. Das Cochrane Review zu langwirksamen Insulinanaloga bei Diabetes mellitus Typ 2 stellte in seiner Schlussfolgerung aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials, wenn überhaupt, nur einen geringen klinischen Vorteil der langwirksamen Insulinanaloga bez. symptomatischer nächtlicher Hypoglykämien fest. Genauso leitete das PBAC auf Grundlage der vorhandenen Daten ab, dass das Ausmaß der Reduktion der hypoglykämischen Ereignisse während einer Therapie mit Insulin Glargin im Vergleich zu NPH-Insulin allenfalls sehr gering war. In den Leitlinien des HAS und der IDF wird zwar ebenfalls ein Vorteil von Insulin Glargin bez. nächtlicher Hypoglykämien festgestellt, hier ist jedoch zum Teil unklar, auf welcher Datenbasis diese Aussagen beruhen und ob eine eingehende Qualitätsbewertung der Studien vorgenommen worden war. Darüber hinaus stellt die IDF fest, dass die Daten nur darauf hinweisen, dass die langwirksamen Insulinanaloga einen Vorteil bez. Hypoglykämien haben.

Im Vergleich zum Fazit des Vorberichts nehmen nicht schwere Hypoglykämien in den Bewertungen anderer Institutionen eine zentrale Stelle ein. Wie in Abschnitt 6.10 diskutiert, haben die Stellungnahmen zu wesentlichen Änderungen der Bewertung nicht schwerer Hypoglykämien geführt. Für den Abschlussbericht wurden nicht schwere Hypoglykämien neu

bewertet. Dieses Vorgehen ist umfassend diskutiert (siehe auch Abschnitt 5.3.4.6). Im Fazit der vorliegenden Nutzenbewertung wird Insulin Glargin bez. des Auftretens nächtlicher Hypoglykämien der Beleg eines Vorteils zugesprochen, allerdings nur im Vergleich zu der einmaligen Gabe von NPH-Insulin im Rahmen einer basalunterstützten oralen Therapie. Gegenüber der therapieoptimierten Anwendung von NPH-Insulin, also der Möglichkeit der mehrmals täglichen NPH-Insulin-Gabe, zeigte sich dieser Vorteil nicht. Dies wird auch in dem HTA-Bericht von Warren et al. bestätigt [9] und vom NICE in seiner Guideline zu Insulin Glargin adressiert [136]. Dort wird angemerkt, dass Insulin Glargin nur im Vergleich zur einmaligen Gabe von NPH-Insulin einen Vorteil habe, nicht jedoch im Vergleich zur zweimaligen Gabe von NPH-Insulin.

Zu Insulin Detemir führten die Stellungnehmenden weiterhin die Fachinformation an, in der folgende Formulierung zu finden ist: „In Studien zur Kombinationstherapie von oralen Antidiabetika mit Insulin führte die Therapie mit Levemir verglichen mit NPH-Insulin zu einem 61-65 % niedrigeren Risiko für leichte nächtliche Hypoglykämien. [...] In klinischen Studien, in denen eine Basis-Bolus-Therapie eingesetzt wurde, waren die Hypoglykämie-Gesamtraten mit Levemir und NPH-Insulin ähnlich. Die Analysen nächtlicher Hypoglykämien bei Patienten mit Typ 1 Diabetes ergaben ein signifikant niedrigeres Risiko für leichte nächtliche Hypoglykämien [...] als bei NPH-Insulin, während bei Typ 2 Diabetes kein Unterschied festgestellt wurde.“ Diese Einschätzung entspricht im Wesentlichen dem Fazit der vorliegenden Nutzenbewertung. Auch hier wird ein Zusatznutzen bez. der gemeinsamen Betrachtung von nicht schweren nächtlichen Hypoglykämien und des HbA1c-Werts im Rahmen einer basalunterstützten oralen Therapie festgestellt, während sich dies im Rahmen einer intensivierten Insulintherapie nicht zeigte.

Des Weiteren wiesen verschiedene systematische Übersichten und HTA-Berichte auf das Fehlen von Langzeitdaten zu patientenrelevanten Endpunkten hin, weshalb eine gesicherte Aussage nicht möglich sei [137;138]. Dieser Umstand wurde auch vom IQWiG bemängelt.

Zusammenfassend muss festgestellt werden, dass das Fazit der vorliegenden Nutzenbewertung langwirksamer Insulinanaloga sich im Wesentlichen mit der Einschätzung vieler anderer Institutionen deckt. Wenn überhaupt, dann unterscheiden sich die Bewertungen anderer Institutionen nur marginal von derjenigen des IQWiG. Dies könnte sich auf die unterschiedlichen Veröffentlichungsdaten und die damit verbundenen unterschiedlichen Studienpools zurückzuführen sein. Ein weiterer Grund könnte auch sein, dass das IQWiG im Gegensatz zu vielen anderen Institutionen Zugriff auf umfangreiche bislang unpublizierte Daten hatte.

#### *Nichteinbeziehung von publizierten IPD-Analysen*

Verschiedene Stellungnehmende kritisierten, dass die publizierten Meta-Analysen auf der Basis von individuellen Patientendaten von Rosenstock et al. [36] und Mullins et al. [83] nicht

in die Nutzenbewertung eingeschlossen wurden, obwohl sie den höchsten Evidenzgrad darstellten.

Ein wesentliches Kriterium für den Einschluss von publizierten Meta-Analysen auf der Basis von individuellen Patientendaten in eine Nutzenbewertung ist, dass der Pool der eingeschlossenen Studien dem der jeweiligen Nutzenbewertung entspricht. Ansonsten kann diese IPD-Meta-Analyse nicht zur Beantwortung der jeweiligen Fragestellung beitragen. Das trifft weder für die Arbeit von Rosenstock et al. aus dem Jahre 2005 noch für die Arbeit von Mullins et al. aus dem Jahre 2007 zu. In beiden IPD-Meta-Analysen wurden Therapie-schemata zusammengefasst, die im vorliegenden Bericht separat betrachtet werden. Allein aus diesem Grund wurden die beiden Arbeiten in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt. Darüber hinaus sind für beide von den Stellungnehmenden eingereichten IPD-Meta-Analysen formale Kriterien nicht erfüllt. Insgesamt ergibt sich aus den Stellungnahmen kein Bedarf einer Änderung im Vergleich zum Vorbericht.

#### *Fehlende Zitierung des Cochrane Reviews von Horvath et al. [137] im Vorbericht*

In einer Stellungnahme wurde kritisiert, dass das Cochrane Review von Horvath et al. [137], das unter der Coautorenschaft von IQWiG-Mitarbeitern erstellt wurde, nicht in der Liste der systematischen Übersichten aufgeführt wurde.

Das Screening in systematischen Übersichtsarbeiten wird primär zur Identifikation von Primärstudien durchgeführt. Das in den Stellungnahmen angesprochene Cochrane Review wurde deshalb nicht aufgeführt, weil die ihm zugrunde liegende Suche derjenigen der vorliegenden Nutzenbewertung entsprach. Dadurch war die Möglichkeit, dass in der bibliografischen Recherche zusätzliche Studien aufgefunden wurden, nicht gegeben. Da dieses Vorgehen jedoch offensichtlich zu Missverständnissen geführt hat, wird die Arbeit von Horvath et al. in der Liste der gescreenten systematischen Übersichten im vorliegenden Abschlussbericht aufgeführt.

## **6.14 Weitere Aspekte in den Stellungnahmen**

### **6.14.1 Stellungnahmen zum Hintergrund**

In verschiedenen Stellungnahmen fanden sich Kommentare, die sich auf Formulierungen und Aussagen im Kapitel „Hintergrund“ des Berichtsplans bezogen.

Der Text des Hintergrunds stellt lediglich eine Einführung in das Thema dar und erhebt nicht den Anspruch auf Vollständigkeit. Anregungen der Stellungnehmenden bez. des Hintergrundtextes wurden berücksichtigt, soweit diese zur umfassenderen Einführung in das Thema beitrugen.

### 6.14.2 Berücksichtigung von Informationen aus der Anhörung

In einer Stellungnahme wurde eine Aussage aus dem Vorbericht kritisiert, nach der relevante Informationen aus dem Anhörungsverfahren berücksichtigt werden können. Die Stellungnehmenden wiesen darauf hin, dass das IQWiG nach seinem gesetzlichen Auftrag relevante Informationen berücksichtigen müsse. Die betreffende Formulierung aus dem Vorbericht ist offensichtlich missverständlich. Aus diesem Grund wurde die Aussage im Abschlussbericht entsprechend geändert.

#### *Bewertungsmaßstäbe an Intervention und Vergleichsbehandlung*

In einer Stellungnahme wurde vermutet, dass unterschiedliche Bewertungsmaßstäbe an die zu evaluierende Medikation im Vergleich zur Vergleichsbehandlung angelegt wurden. Die Stellungnehmenden bezogen sich dabei auf Aussagen in Abschnitt 5.3.1.1 des Vorberichts, in denen numerische Auffälligkeiten zuungunsten von NPH-Insulin schwächer formuliert worden seien als solche zuungunsten von Insulin Glargin.

Es handelt sich bei den in der Stellungnahme genannten Textstellen lediglich um Beschreibungen von Ergebnissen. Beide von den Stellungnehmenden angesprochenen Ergebnisse waren statistisch nicht signifikant, aber numerisch auffällig. Die Formulierungen im Vorbericht waren offensichtlich missverständlich und wurden im vorliegenden Abschlussbericht geändert. Darüber hinaus ist zu beachten, dass die Bewertung der Ergebnisse in beiden Fällen gleich ausfiel, da diese wiederum an formale Kriterien gebunden ist. Weder in der Zusammenfassung noch im Fazit des Vorberichts fanden sich unterschiedliche Bewertungen der genannten Ergebnisse.

#### *Bewertung bei ungenügender Datenlage*

In einer Stellungnahme wurde die Bewertung bei ungenügender Datenlage kritisiert. Die Stellungnehmenden gaben zu bedenken, dass das Fehlen von Evidenz für einen Nutzen nicht mit der Evidenz für das Fehlen eines Nutzens gleichgesetzt werden dürfe.

Diese Ansicht teilt das IQWiG grundsätzlich. Es ist ein häufiger Trugschluss in der Wissenschaft, dass beim Fehlen eines signifikanten Unterschiedes zwischen zwei Behandlungsgruppen die Gleichheit beider Behandlungen angenommen wird. An keiner Stelle im Vorbericht findet sich allerdings ein Hinweis auf oder ein Beleg für das Fehlen eines Zusatznutzens. Laut Aussage in der wissenschaftlichen Erörterung vom 17.06.2008 bezog sich diese Stellungnahme auf folgende Formulierung im Vorbericht: „Zusammenfassend gibt es bez. der Behandlungszufriedenheit keinen Unterschied zwischen Insulin Glargin und NPH-Insulin.“ Diese Formulierung im Vorbericht war in der Tat missverständlich und wurde im Abschlussbericht geändert. Dennoch ist zu sagen, dass auch dieses Ergebnis weder in der Zusammenfassung noch im Fazit des Vorberichts zu der Bewertung geführt hat, dass ein Beleg für das Fehlen eines Zusatznutzens von Insulin Glargin existiert.

## 7 Fazit

### **Insulin Glargin vs. 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 der basalunterstützten Therapie mit oralen Antidiabetika gibt es ebenfalls keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Insulin Glargin gegenüber NPH-Insulin im Falle einer optimierten Anwendung von NPH-Insulin. In den Studien zur basalunterstützten Therapie war die geforderte und in der Praxis durchgeführte Anpassung der Injektionshäufigkeit von NPH-Insulin an individuelle Gegebenheiten nicht möglich. Unterschiede zeigten sich in Studien, in denen NPH-Insulin einmal täglich abends gegeben wurde. In diesen Studien zeigten sich bei der gemeinsamen Betrachtung von nicht schweren nächtlichen Hypoglykämien und der langfristigen Blutzuckersenkung ein Beleg für eine Überlegenheit von Insulin Glargin abends gegenüber NPH-Insulin abends sowie ein Hinweis auf eine Überlegenheit von Insulin Glargin morgens gegenüber NPH-Insulin abends. Weiterhin ergibt sich bei der gemeinsamen Betrachtung der langfristigen Blutzuckersenkung und schweren Hypoglykämien (nächtlich und gesamt) ein Hinweis auf eine Überlegenheit von Insulin Glargin morgens gegenüber NPH-Insulin abends.

Aus einer Langzeitstudie, in der Insulin Glargin einmal täglich und NPH-Insulin zweimal täglich im Rahmen verschiedener Therapieschemata angewendet wurden, ergibt sich ebenfalls kein Beleg für einen Zusatznutzen. Aus dieser Studie ergibt sich jedoch ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Insulin Glargin in Bezug auf die gemeinsame Betrachtung von schweren Hypoglykämien und der langfristigen Blutzuckersenkung.

Für die Behandlung im Rahmen einer konventionellen Insulintherapie gibt es mangels Daten keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Insulin Glargin gegenüber NPH-Insulin.

Der Langzeitnutzen und -schaden hinsichtlich diabetischer Folgekomplikationen von Insulin Glargin im Vergleich zu NPH-Insulin ist generell nicht ausreichend untersucht. Bezüglich des Aspekts „Veränderungen des Augenhintergrundes unter Insulin Glargin“ ergibt sich unter Berücksichtigung der zu dieser Fragestellung durchgeführten Langzeitstudie kein Hinweis auf einen Schaden durch Insulin Glargin.

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

Für die Behandlung im Rahmen einer intensivierten Insulintherapie gibt es keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Insulin Detemir 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. Bei der einmal täglichen Anwendung sowie bei der zweimal täglichen Anwendung zeigte sich

jeweils ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Insulin Detemir gegenüber NPH-Insulin bei der gemeinsamen Betrachtung von nicht schweren nächtlichen Hypoglykämien und der langfristigen Blutzuckersenkung. Weiterhin zeigt sich bei der zweimal täglichen Anwendung von Insulin Detemir und NPH-Insulin ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Insulin Detemir in Bezug auf die gemeinsame Betrachtung von nicht schweren Hypoglykämien insgesamt und der langfristigen Blutzuckersenkung.

Für die Behandlung im Rahmen einer konventionellen Insulintherapie gibt es mangels Daten keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Insulin Detemir gegenüber NPH-Insulin.

Es gibt einen Beleg für eine geringere Gewichtszunahme unter Insulin Detemir im Vergleich zu NPH-Insulin. Der mittlere Unterschied zwischen den Gruppen betrug nach 6 Monaten Behandlungsdauer ca. 0,4 kg bis 1,6 kg. Die Relevanz dieses Unterschiedes ist unklar. Ebenso ist unklar, ob dieser Effekt nachhaltig ist, da lediglich Studien mit einer maximalen Laufzeit von 11 Monaten vorliegen.

Der Langzeitnutzen und -schaden hinsichtlich diabetischer Folgekomplikationen von Insulin Detemir im Vergleich zu NPH-Insulin ist generell nicht ausreichend untersucht.

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

Weder für die Behandlung im Rahmen einer basalunterstützten Therapie mit oralen Antidiabetika noch im Rahmen einer intensivierten Insulintherapie gibt es einen Beleg für einen Zusatznutzen eines der Insulinanaloga gegenüber dem jeweils anderen.

Für die Behandlung im Rahmen einer konventionellen Insulintherapie gibt es mangels Daten ebenfalls keinen Beleg für einen Zusatznutzen eines der beiden Insulinanaloga.

Bezüglich Therapieabbrüchen wegen unerwünschter Ereignisse sowie Reaktionen an der Injektionsstelle ergab sich der Beleg für einen höheren Schaden durch Insulin Detemir. Es gibt auch einen Beleg für eine geringere Gewichtszunahme unter Insulin Detemir im Vergleich zu Insulin Glargin. Der mittlere Unterschied zwischen den Gruppen betrug nach 6 bis 12 Monaten Behandlungsdauer ca. 0,9 kg bis 1,3 kg. Die Relevanz des Unterschiedes ist unklar. Ebenso ist unklar, ob dieser Effekt nachhaltig ist, da lediglich Studien mit einer maximalen Laufzeit von 12 Monaten vorliegen.

Der Langzeitnutzen und -schaden hinsichtlich diabetischer Folgekomplikationen von Insulin Detemir im Vergleich zu Insulin Glargin ist generell nicht ausreichend untersucht.

## 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. 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. Glimperide 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. 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 clinical study to investigate the efficacy and safety 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 4016**

Sanofi-Aventis. Evaluation of diabetic retinopathy progression in subjects treated with insulin: clinical study report no LTS6036 (4016) [unveröffentlicht]. 2007.

### **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. 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 [unveröffentlicht]. 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. 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. 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 1476**

Kobayashi M, Iwamoto Y, Kaku K, Kawamori R, Tajima N. 48-week randomized multicenter open-label parallel group phase 3 trial to compare insulin detemir and NPH insulin efficacy and safety in subjects with insulin requiring diabetes mellitus in a basal-bolus regimen. *Journal of the Japan Diabetes Society* 2007; 9(50): 649-663.

Novo Nordisk. A 48-week, randomised, multi-centre, open-labelled, parallel-group trial to compare the efficacy and the safety of NN304 (insulin detemir) and NPH human insulin in subjects with insulin requiring diabetes mellitus on a basal-bolus regimen; integrated clinical trial report; trial ID NN304-1476 [Online]. In: Novo Nordisk Clinical Trial Registry. 07.11.2005 [Zugriff am 25.08.2008]. URL: [http://www.novonordisk-trials.com/website/pdf/registry/bin\\_20070524-020347-264.pdf](http://www.novonordisk-trials.com/website/pdf/registry/bin_20070524-020347-264.pdf).

**Studie 1477**

Kobayashi M, Iwamoto Y, Kaku K, Kawamori R, Tajima N. 36-week randomized multicenter open-label parallel group phase 3 trial to compare insulin detemir and NPH insulin efficacy and safety in once daily treatment as an add-on current oral hypoglycemic agents. *Journal of the Japan Diabetes Society* 2007; 9(50): 665-677.

Novo Nordisk. A 36-week, randomised, multi-centre, open-labelled, parallel-group trial to compare the efficacy and the safety of NN304 and NPH human insulin once daily treatment as add-on to current OHA therapy in subjects with type 2 diabetes mellitus who are inadequately controlled on OHA therapy: integrated clinical trial report; trial ID NN304-1477 [Online]. In: Novo Nordisk Clinical Trial Registry. 01.11.2005 [Zugriff am 25.08.2008]. URL: [http://www.novonordisk-trials.com/website/pdf/registry/bin\\_20070710-085427-494.pdf](http://www.novonordisk-trials.com/website/pdf/registry/bin_20070710-085427-494.pdf).

**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-naive people with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29(6): 1269-1274.

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-naive people with type 2 diabetes (Diabetes Care (2006) 29, (1269-1274)). Diabetes Care 2007; 30(4): 1035.

Novo Nordisk. 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. 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**

Rosenstock J, Davies M, Home PD, Larsen J, Koenen C, Schernthaner G. A randomised, 52-week, treat-to-target trial comparing insulin detemir with insulin glargine when administered as add-on to glucose-lowering drugs in insulin-naive people with type 2 diabetes. Diabetologia 2008; 51(3): 408-416.

Novo Nordisk. 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 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. 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] Matthaei S, Häring HU. Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Diabetologie 2008; 3(Suppl 2): 157-161.
- [4] Häring H, Joost HG, Laube H, Matthaei S, Meissner HP, Panten U et al. Evidenzbasierte Leitlinie: antihyperglykämische Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 [Online]. 2003 [Zugriff am 20.04.2008]. URL: <http://www.awmf-leitlinien.de/>.
- [5] Sanofi-Aventis Deutschland. Lantus 100 I.E./ml Injektionslösung in einer Durchstechflasche: Fachinformation. Berlin: Rote Liste Service GmbH; 2006.
- [6] Novo Nordisk. Levemir: Fachinformation. Berlin: Rote Liste Service GmbH; 2007.
- [7] 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.
- [8] Roskamp RH, Park G. Long-acting insulin analogs. Diabetes Care 1999; 22(Suppl 2): B109-B113.
- [9] 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.
- [10] Knollmeyer J (Sanofi-Aventis Deutschland GmbH). AW: Zinkanteil von Insulin Glargin. E-Mail an Kaiser T (IQWiG). 20.09.2005.
- [11] 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](http://www.fda.gov/cder/foi/nda/2005/021-536_Levemir_medr.pdf).
- [12] Kaiser M (Novo Nordisk Pharma GmbH). RE: Insulin Detemir: verfügbare Konzentrationen. E-Mail an Kaiser T (IQWiG). 22.09.2005.
- [13] B.Braun Melsungen. Insulin B. Braun ratiopharm Basal 100 I.E./ml: Fachinformation. Berlin: Rote Liste Service GmbH; 2000.
- [14] 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.

- [15] 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.
- [16] 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.
- [17] Abaira C, Colwell J, Nuttall F, Sawin CT, Henderson W, Comstock JP et al. Cardiovascular events and correlates in the Veterans Affairs Diabetes Feasibility Trial: Veterans Affairs Cooperative Study on Glycemic Control and Complications in Type II Diabetes. *Arch Intern Med* 1997; 157(2): 181-188.
- [18] 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>.
- [19] Renehan AG, Berster J. Insulin and cancer: report of the proceedings of the first International Workshop. *Pediatr Endocrinol Rev* 2008; 5(3): 810-816.
- [20] 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](http://whqlibdoc.who.int/hq/1999/WHO_NCD_NCS_99.2.pdf).
- [21] 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>.
- [22] 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.
- [23] Andres MA, Mato SA. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. *Comput Stat Data Anal* 1994; 17: 555-574.
- [24] 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>.
- [25] Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in metaanalyses. *BMJ* 2003; 327(7414): 557-560.
- [26] 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.

- [27] 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.
- [28] Kobayashi M, Iwamoto Y, Kaku K, Kawamori R, Tajima N. 48-week randomized multicenter open-label parallel group phase 3 trial to compare insulin detemir and NPH insulin efficacy and safety in subjects with insulin requiring diabetes mellitus in a basal-bolus regimen. *Journal of the Japan Diabetes Society* 2007; 9(50): 649-663.
- [29] Kobayashi M, Iwamoto Y, Kaku K, Kawamori R, Tajima N. 36-week randomized multicenter open-label parallel group phase 3 trial to compare insulin detemir and NPH insulin efficacy and safety in once daily treatment as an add-on current oral hypoglycemic agents. *Journal of the Japan Diabetes Society* 2007; 9(50): 665-677.
- [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. Glimperide 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] Rosenstock J, Davies M, Home PD, Larsen J, Koenen C, Schernthaner G. A randomised, 52-week, treat-to-target trial comparing insulin detemir with insulin glargine when administered as add-on to glucose-lowering drugs in insulin-naive people with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2008; 51(3): 408-416.
- [38] Rosenstock J, Larsen YJ, Draeger E, Kristensen HS, Davies M. Feasibility of improved glycemic control with insulin detemir and insulin glargine in combination with oral agents in insulin naive patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 2004; 53(Suppl 2): A145.
- [39] 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.
- [40] 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-naive people with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29(6): 1269-1274.
- [41] 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>.
- [42] 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>.
- [43] 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.
- [44] 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.
- [45] 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.
- [46] Aventis Pharma. 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.

- [47] 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.
- [48] Aventis Pharmaceuticals. 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.
- [49] Aventis Pharma International. 24-week, open, controlled, randomised, multinational, multicentre, phase IIIb clinical study to investigate the efficacy and safety 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.
- [50] 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.
- [51] Aventis Pharma. 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.
- [52] 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.
- [53] Sanofi-Aventis. Evaluation of diabetic retinopathy progression in subjects treated with insulin: clinical study report no LTS6036 (4016) [unveröffentlicht]. 2007.
- [54] Novo Nordisk. 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.

- [55] Novo Nordisk. 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.
- [56] Novo Nordisk. 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.
- [57] Novo Nordisk. 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.
- [58] Novo Nordisk. 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.
- [59] Novo Nordisk Pharma. 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.
- [60] Novo Nordisk. 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.
- [61] 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.
- [62] 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.

- [63] 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-naive people with type 2 diabetes (*Diabetes Care* (2006) 29, (1269-1274)). *Diabetes Care* 2007; 30(4): 1035.
- [64] Novo Nordisk. A 36-week, randomised, multi-centre, open-labelled, parallel-group trial to compare the efficacy and the safety of NN304 and NPH human insulin once daily treatment as add-on to current OHA therapy in subjects with type 2 diabetes mellitus who are inadequately controlled on OHA therapy: integrated clinical trial report; trial ID NN304-1477 [Online]. In: Novo Nordisk Clinical Trial Registry. 01.11.2005 [Zugriff am 25.08.2008]. URL: [http://www.novonordisk-trials.com/website/pdf/registry/bin\\_20070710-085427-494.pdf](http://www.novonordisk-trials.com/website/pdf/registry/bin_20070710-085427-494.pdf).
- [65] Novo Nordisk. A 48-week, randomised, multi-centre, open-labelled, parallel-group trial to compare the efficacy and the safety of NN304 (insulin detemir) and NPH human insulin in subjects with insulin requiring diabetes mellitus on a basal-bolus regimen; integrated clinical trial report; trial ID NN304-1476 [Online]. In: Novo Nordisk Clinical Trial Registry. 07.11.2005 [Zugriff am 25.08.2008]. URL: [http://www.novonordisk-trials.com/website/pdf/registry/bin\\_20070524-020347-264.pdf](http://www.novonordisk-trials.com/website/pdf/registry/bin_20070524-020347-264.pdf).
- [66] 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>.
- [67] 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.
- [68] Wiens BL, Zhao W. The role of intention to treat in analysis of noninferiority studies. *Clin Trials* 2007; 4(3): 286-291.
- [69] 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.
- [70] Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358(24): 2560-2572.
- [71] UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352(9131): 837-853.
- [72] Tshiang Tshiananga JK, Franke D, Luebker M, Weber C, Neeser K. Sind die im Tagebuch selbst dokumentierten Werte von Typ-2 Diabetes-Patienten zuverlässig? Ein Vergleich mit gespeicherten Werten im Blutzuckermessgerät und deren elektronischer Auswertung. *Diabetologie und Stoffwechsel* 2008; 3(Suppl 1): S115.

- [73] American Diabetes Association Workgroup on Hypoglycemia. Defining and reporting hypoglycemia in diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28(5): 1245-1249.
- [74] 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>.
- [75] Wood L, Egger M, Gluud LL, Schulz KF, Juni P, Altman DG et al. Empirical evidence of bias in treatment effect estimates in controlled trials with different interventions and outcomes: meta-epidemiological study. *BMJ* 2008; 336(7644): 601-605.
- [76] 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>.
- [77] Schwarzer R, Jerusalem M, Weber H. Gesundheitspsychologie von A bis Z: ein Handwörterbuch. Göttingen: Hogrefe; 2002.
- [78] 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.
- [79] 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.
- [80] 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>.
- [81] Bradley C, Plowright R, Stewart J, Valentine J, Witthaus E. The Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire change version (DTSQc) evaluated in insulin glargine trials shows greater responsiveness to improvements than the original DTSQ. *Health Qual Life Outcomes* 2007; 5: 57.
- [82] Fayers P, Hays R. *Assessing quality of life in clinical trials: methods and practice*. Oxford: Oxford University Press; 2005.
- [83] 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.

- [84] Bretzel RG, Nuber U, Landgraf W, Owens DR, Bradley C, Linn T. Once-daily basal insulin glargine versus thrice-daily prandial insulin lispro in people with type 2 diabetes on oral hypoglycaemic agents (APOLLO): an open randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 371(9618): 1073-1084.
- [85] Janka HU, Plewe G, Riddle MC, Kliebe-Frisch C, Schweitzer MA, Yki-Järvinen H. Comparison of basal insulin added to oral agents versus twice-daily premixed insulin as initial insulin therapy for type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28(2): 254-259.
- [86] Raslova K, Bogoev M, Raz I, Leth G, Gall MA, Hancu N. Insulin detemir and insulin aspart: a promising basal-bolus regimen for type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2004; 66(2): 193-201.
- [87] 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](http://www.iqwig.de/download/A05-03_Dokumentation_und_Wuerdigung_der_Stellungnahmen_zum_Berichtsplan_1.0.pdf).
- [88] Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC Jr., Bigger JT, Buse JB et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358(24): 2545-2559.
- [89] Brockwell SE, Gordon IR. A simple method for inference on an overall effect in meta-analysis. *Stat Med* 2007; 26(25): 4531-4543.
- [90] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 3.0 [Online]. 27.05.2008 [Zugriff am 11.11.2008]. URL: [http://www.iqwig.de/download/IQWiG\\_Methoden\\_Version\\_3\\_0.pdf](http://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_3_0.pdf).
- [91] Brockwell SE, Gordon IR. A comparison of statistical methods for meta-analysis. *Stat Med* 2001; 20(6): 825-840.
- [92] Philis-Tsimikas A, Charpentier G, Clauson P, Ravn GJ, Roberts VL, Thorsteinsson B. Comparison of once-daily insulin detemir with NPH insulin added to a regimen of oral antidiabetic drugs in poorly controlled type 2 diabetes. *Clin Ther* 2006; 28(10): 1569-1581.
- [93] Dornhorst A, Luddeke HJ, Sreenan S, Koenen C, Hansen JB, Tsur A et al. Safety and efficacy of insulin detemir in clinical practice: 14-week follow-up data from type 1 and type 2 diabetes patients in the PREDICTIVE European cohort. *Int J Clin Pract* 2007; 61(3): 523-528.
- [94] Dornhorst A, Luddeke HJ, Koenen C, Merilainen M, King A, Robinson A et al. Transferring to insulin detemir from NPH insulin or insulin glargine in type 2 diabetes patients on basal-only therapy with oral antidiabetic drugs improves glycaemic control and reduces weight gain and risk of hypoglycaemia: 14-week follow-up data from PREDICTIVE. *Diabetes Obes Metab* 2008; 10(1): 75-81.

- [95] Dornhorst A, Luddeke HJ, Sreenan S, Kozlovski P, Hansen JB, Looij BJ et al. Insulin detemir improves glycaemic control without weight gain in insulin-naive patients with type 2 diabetes: subgroup analysis from the PREDICTIVE study. *Int J Clin Pract* 2008; 62(4): 659-665.
- [96] Meneghini LF, Rosenberg KH, Koenen C, Merilainen MJ, Luddeke HJ. Insulin detemir improves glycaemic control with less hypoglycaemia and no weight gain in patients with type 2 diabetes who were insulin naive or treated with NPH or insulin glargine: clinical practice experience from a German subgroup of the PREDICTIVE study. *Diabetes Obes Metab* 2007; 9(3): 418-427.
- [97] Bradley C. Feedback on the FDA's February 2006 draft guidance on Patient Reported Outcome (PRO) measures from a developer of PRO measures. *Health Qual Life Outcomes* 2006; 4: 78.
- [98] Schulz KF, Chalmers I, Hayes RJ, Altman DG. Empirical evidence of bias: dimensions of methodological quality associated with estimates of treatment effects in controlled trials. *JAMA* 1995; 273(5): 408-412.
- [99] 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.
- [100] 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.
- [101] Holl RW (Universität Ulm). Re: AW: Häufigkeit der NPH-Injektionen. E-Mail an Ebrahim S (IQWiG). 15.11.2006.
- [102] Haute Autorité de santé. Traitement médicamenteux du diabète de type 2 (actualisation): recommandation de bonne pratique; argumentaire [Online]. 2006 [Zugriff am 15.06.2008]. URL: [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/argum\\_diabete-2006.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/argum_diabete-2006.pdf).
- [103] Jehle PM, Micheler C, Jehle DR, reitig D, Boehm BO. Inadequate suspension of neutral protamine Hagedorn (NPH) insulin in pens. *Lancet* 1999; 354(9190): 1604-1607.
- [104] Brown A, Steel JM, Duncan C, Duncan A, McBain AM. An assessment of the adequacy of suspension of insulin in pen injectors. *Diabet Med* 2004; 21(6): 604-608.
- [105] Bradley C. Importance of differentiating health status from quality of life. *Lancet* 2001; 357(9249): 7-8.
- [106] Cramer JA, Spilker B. Quality of life and pharmacoeconomics: an introduction. Philadelphia: Lippincott - Raven; 1998.

- [107] Daikeler R, Högy B, Donaubaue B. Auswirkungen einer Basis-Bolus-Therapie (ICT) mit Insulin glargin und Insulinglulisin auf patientenbezogene Endpunkte (PRO) bei Diabetes mellitus. *Diabetologie* 2007; 2: 308-314.
- [108] Fanelli CG, Porcellati F, Pampanelli S, Bolli GB. Insulin therapy and hypoglycaemia: the size of the problem. *Diabetes Metab Res Rev* 2004; 20(Suppl 2): S32-S42.
- [109] Fritsche A, Stefan N, Häring H, Gerich J, Stumvoll M. Avoidance of hypoglycemia restores hypoglycemia awareness by increasing beta-adrenergic sensitivity in type 1 diabetes. *Ann Intern Med* 2001; 134(9 Pt 1): 729-736.
- [110] Mokan M, Mitrakou A, Veneman T, Ryan C, Korytkowski M, Cryer P et al. Hypoglycemia unawareness in IDDM. *Diabetes Care* 1994; 17(12): 1397-1403.
- [111] Garber AJ, Clauson P, Pedersen CB, Kolendorf K. Lower risk of hypoglycemia with insulin detemir than with neutral protamine hagedorn insulin in older persons with type 2 diabetes: a pooled analysis of phase III trials. *J Am Geriatr Soc* 2007; 55(11): 1735-1740.
- [112] Zib I, Raskin P. Novel insulin analogues and its mitogenic potential. *Diabetes Obes Metab* 2006; 8(6): 611-620.
- [113] 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.
- [114] Erbel S, Reers C, Eckstein VW, Kleeff J, Buchler MW, Nawroth PP et al. Proliferation of colo-357 pancreatic carcinoma cells and survival of patients with pancreatic carcinoma are not altered by insulin glargine. *Diabetes Care* 2008; 31(6): 1105-1111.
- [115] Frasca F, Pandini G, Sciacca L, Pezzino V, Squatrito S, Belfiore A et al. The role of insulin receptors and IGF-I receptors in cancer and other diseases. *Arch Physiol Biochem* 2008; 114(1): 23-37.
- [116] Eckardt K, Eckel J. Insulin analogues: action profiles beyond glycaemic control. *Arch Physiol Biochem* 2008; 114(1): 45-53.
- [117] Eckardt K, May C, Koenen M, Eckel J. IGF-1 receptor signalling determines the mitogenic potency of insulin analogues in human smooth muscle cells and fibroblasts. *Diabetologia* 2007; 50(12): 2534-2543.
- [118] Kurtzhals P, Schaffer L, Sorensen A, Kristensen C, Jonassen I, Schmid C et al. Correlations of receptor binding and metabolic and mitogenic potencies of insulin analogs designed for clinical use. *Diabetes* 2000; 49(6): 999-1005.
- [119] Staiger K, Staiger H, Schweitzer MA, Metzinger E, Balletshofer B, Häring H et al. Insulin and its analogue glargine do not affect viability and proliferation of human coronary artery endothelial and smooth muscle cells. *Diabetologia* 2005; 48(9): 1898-1905.

- [120] Staiger K, Hennige AM, Schweitzer MA, Staiger H, Häring HU, Kellerer M. Effect of insulin glargine versus regular human insulin on proliferation of human breast epithelial cells. *Diabetes* 2005; 54(Suppl 1): A111.
- [121] Mayer D, Shukla A, Enzmann H. Proliferative effects of insulin analogues on mammary epithelial cells. *Arch Physiol Biochem* 2008; 114(1): 38-44.
- [122] Weinstein D, Simon M, Laron Z, Werner H. Insulin analogues display IGF-1-like mitogenic and antiapoptotic activities in cultured cancer cells [in Druck]. *Diabetes Metab Res Rev* 2008
- [123] Horn T, Wabitsch M, Wudy S, Heinze E. Plasma insulin and the IGF-1 system after Glargine. *Diabetes und Stoffwechsel* 2001; 10(Suppl 1): 58.
- [124] Ekstrom K, Salemyr J, Zachrisson I, Carlsson-Skwirut C, Ortqvist E, Bang P. Normalization of the IGF-IGFBP axis by sustained nightly insulinization in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30(6): 1357-1363.
- [125] Slawik M, Schories M, Busse Grawitz A, Reincke M, Petersen KG. Treatment with insulin glargine does not suppress serum IGF-1. *Diabet Med* 2006; 23(7): 814-817.
- [126] Larger E. Weight gain and insulin treatment. *Diabetes Metab* 2005; 31(4 Pt 2): 4S51-4S56.
- [127] Peeters A, Barendregt JJ, Willekens F, Mackenbach JP, Al Mamun A, Bonneux L. Obesity in adulthood and its consequences for life expectancy: a life-table analysis. *Ann Intern Med* 2003; 138(1): 24-32.
- [128] Adams KF, Schatzkin A, Harris TB, Kipnis V, Mouw T, Ballard-Barbash R et al. Overweight, obesity, and mortality in a large prospective cohort of persons 50 to 71 years old. *N Engl J Med* 2006; 355(8): 763-778.
- [129] Hauner H, Buchholz G, Hamann A, Husemann B, Koletzko B, Liebermeister H et al. Evidenzbasierte Leitlinie: Prävention und Therapie der Adipositas [Online]. 2005 [Zugriff am 23.04.2008]. URL: <http://www.adipositas-gesellschaft.de/daten/Adipositas-Leitlinie-2005.pdf>.
- [130] Korytkowski M. When oral agents fail: practical barriers to starting insulin. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002; 26(Suppl 3): S18-S24.
- [131] Meece J. Dispelling myths and removing barriers about insulin in type 2 diabetes [Online]. 2006.
- [132] Anderson JW, Kendall CW, Jenkins DJ. Importance of weight management in type 2 diabetes: review with meta-analysis of clinical studies. *Journal of the American College of Nutrition* 2003; 22(5): 331-339.
- [133] Daousi C, Casson IF, Gill GV, MacFarlane IA, Wilding JPH, Pinkney JH. Prevalence of obesity in type 2 diabetes in secondary care: association with cardiovascular risk factors. *Postgrad Med J* 2006; 82(966): 280-284.

- [134] Katzmarzyk PT, Janssen I, Ardern CI. Physical inactivity, excess adiposity and premature mortality. *Obew Rev* 2003; 4(4): 257-290.
- [135] Novo Nordisk. New study shows A1c reduced safely by patients with type 2 diabetes using self-adjusted dosing starting with once-daily insulin treatment Levemir [Online]. 25.06.2007 [Zugriff am 27.08.2008]. URL:  
[http://www.novonordisk.com/include/asp/exe\\_news\\_attachment.pdf?sAttachmentGUID=09eaa776-1973-47bd-b901-c898b9f64307](http://www.novonordisk.com/include/asp/exe_news_attachment.pdf?sAttachmentGUID=09eaa776-1973-47bd-b901-c898b9f64307).
- [136] National Institute for Clinical Excellence. Guidance on the use of long-acting insulin analogues for the treatment of diabetes insulin glargine. London: NICE; 2002. (Technology Appraisal Guidance; Band 53). URL:  
[http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/53\\_Insulin\\_analogues\\_full\\_guidance.pdf](http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/53_Insulin_analogues_full_guidance.pdf).
- [137] Horvath K, Jeitler K, Berghold A, Ebrahim SH, Gratzner TW, Plank J et al. Long-acting insulin analogues versus NPH insulin (human isophane insulin) for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (2): CD005613.
- [138] Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Insulin glargine, injection, 100 units per mL, 10 mL vials and 3 mL x 5 cartridges, Lantus [Online]. 03.2006 [Zugriff am 30.06.2006]. URL:  
[http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/1975B80032DC13C8CA25719C00244A7D/\\$File/Insulin\\_glargine.pdf](http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/1975B80032DC13C8CA25719C00244A7D/$File/Insulin_glargine.pdf).

**Anhang A: Suchstrategien****Datum der letzten Suche:** Freitag, 03. Juni 2008**Suchmaske:** Ovid**Datenbanken:** MEDLINE 66, Pre-MEDLINE, EMBASE 88, CENTRAL

<b>ID</b>	<b>Suchformulierung</b>
#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

<b>ID</b>	<b>Suchformulierung</b>
#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	((matury 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

<b>ID</b>	<b>Suchformulierung</b>
#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.

<b>ID</b>	<b>Suchformulierung</b>
#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 Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus (Einschlusskriterium E1)**

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.

**Nicht vordefinierte Intervention (Einschlusskriterium E2)**

Edelman SV. Does addition of pramlintide to basal insulin improve glycemic control in type 2 diabetes mellitus? *Nature Clinical Practice Endocrinology and Metabolism* 2008; 4(4): 194-195.

**Nicht vordefinierte Vergleichsbehandlung (Einschlusskriterium E3)**

Basal-bolus insulin regimen is effective for hospitalized patients with type 2 diabetes. *Nature Clinical Practice Endocrinology and Metabolism* 2007; 3(12): 791-792.

[New data on hypoglycemia risk and beta cell function]. *MMW Fortschr Med* 2007; 149(44): 57.

Pignone M. Choosing an insulin regimen for patients with type 2 diabetes. *Clinical Diabetes* 2008; 26(2): 63-64.

**Sonstige Blutzucker senkende 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.

**Keine randomisierte kontrollierte Studie (Einschlusskriterium E5)**

Bloomgarden ZT. Exploring treatment strategies for type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30(10): 2737-2745.

Cada DJ, Levien T, Baker DE. Insulin detemir. *Hosp Pharm* 2005; 40(12): 1062-1073.

Dailey G, Strange P. Lower severe hypoglycemia risk: insulin glargine versus NPH insulin in type 2 diabetes. *Am J Manag Care* 2008; 14(1): 25-30.

Freemantle N, Stella P, Munro V. Comment and reply on: Relative efficacy/effectiveness and relative costs of treatment with insulin glargine and insulin detemir [1]. *Current Medical Research and Opinion* 2007; 23(8): 1761-1762.

Garber AJ. Benefits of combination therapy of insulin and oral hypoglycemic agents. *Arch Intern Med* 2003; 163(15): 1781-1782.

Kudva YC, Montori VM. Patient-centred treatments for type 2 diabetes. *Lancet* 2008; 371(9618): 1047-1048.

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.

Schooff MD, Gupta L. Are long-acting insulin analogues better than isophane insulin? *American Family Physician* 2008; 77(4): 447-450.

Stoneking K. Initiating basal insulin therapy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Health Syst Pharm* 2005; 62(5): 510-518.

Kaceroovsky-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. (Extensionsstudie unter nicht randomisierten Bedingungen)

**Anhang C: Liste der gescreenten 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, Natrass 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.

Horvath K, Jeitler K, Berghold A, Ebrahim SH, Gratzer TW, Plank J et al. Long-acting insulin analogues versus NPH insulin (human isophane insulin) for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (2): CD005613.

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, Sicut 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](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](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 unveröffentlicher Studien

#### **Kurzbeschreibung der Studie 4016**

Die Studie 4016 war eine multizentrische, randomisierte, offene, parallele Langzeit-Sicherheitsstudie, in der Insulin Glargin zunächst einmal täglich abends mit NPH-Insulin zweimal täglich morgens und abends verglichen wurde. Im Verlaufe der Studie kam es zu einer Zulassungserweiterung, sodass der Zeitpunkt der Gabe von Insulin Glargin frei wählbar wurde. Je nach bisherigem Behandlungsschema wurde bei den Patienten eine zusätzliche Blutzucker senkende Behandlung mit Normalinsulin und / oder oralen Antidiabetika (Sulfonylharnstoffe, Metformin, Miglitol, Pioglitazon, Rosiglitazon) zunächst wie vor Einschluss in die Studie fortgesetzt. Die in Deutschland nicht zugelassene Kombinationstherapie aus Insulin und Rosiglitazon wurde nur in Studienzentren in den USA weitergeführt. Insgesamt erhielt nur ein geringer Anteil der Patienten (<1 %) diese Kombinationstherapie. Erhielten Patienten Normalinsulin zu den Mahlzeiten, geschah dies offenbar im Rahmen einer intensivierten Insulintherapie. Alle weiteren Patienten wurden im Rahmen einer basalunterstützten oralen Therapie behandelt. Während der ersten drei Studienjahre wurde die Insulindosierung so titriert (durch die Patienten selbst, sofern sie dazu in der Lage waren), dass ein Nüchtern-Plasmaglukosezielwert von  $\leq 120$  mg/dl ohne das Auftreten von Hypoglykämien erreicht wurde. Nach dem dritten Studienjahr war das Therapieziel ein Nüchtern-Plasmaglukosezielwert von  $\leq 100$  mg/dl und ein HbA1c-Wert  $\leq 7,0$  % ohne das Auftreten von Hypoglykämien. Nachdem die Titration des Verzögerungsinsulins optimiert war, war die zusätzliche Gabe oder die Anpassung der Dosierung von jeweils Normalinsulin oder OAD möglich. Demnach war während der Studie ein Wechsel des Behandlungsschemas möglich. Zu Studienbeginn wurden ca. 32 % der Patienten, zu Studienende ca. 69 % der Patienten im Rahmen einer intensivierten Insulintherapie behandelt.

Primäres Ziel der Studie war es, Nichtunterlegenheit von Insulin Glargin gegenüber NPH-Insulin bezüglich der Retinopathieprogression um  $\geq 3$  Schritte auf der ETDRS-Skala zu zeigen. Als Therapieversager wurden Patienten auch gewertet, die sich im Studienverlauf einer der nachfolgenden Interventionen unterziehen mussten: panretinale Photokoagulation wegen proliferativer oder schwerer nicht-proliferativer diabetischer Retinopathie, lokale Photokoagulation wegen neuen Gefäßwachstums, Vitrektomie wegen diabetischer Retinopathie. Sekundäre Ziele waren u. A. die Untersuchung des Effekts der Testpräparate auf die Änderung des HbA1c-Wertes im Studienverlauf sowie auf das Auftreten von Hypoglykämien und unerwünschten Ereignissen. Es war geplant, 420 Patienten pro Arm in die Studie aufzunehmen. Die geplante Fallzahl wurde um 95 (Insulin Glargin) bzw. 89 (NPH Insulin) ohne nähere Angaben von Gründen überschritten.

Die Patienten wurden den Behandlungsgruppen gemäß einer Randomisierungsliste im Verhältnis 1:1 zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Zentrum und Höhe des HbA1c-Wertes zu Studienbeginn ( $6,0\% \leq \text{HbA1c} \leq 9,0\%$  und  $> 9,0\% \leq \text{HbA1c} \leq 12,0\%$ ). Neu in die Studie eingeschlossenen Patienten wurde die Behandlungsgruppe mittels einer zentralen, automatisierten Telefonrandomisierung (Interactive Voice Response System, IVRS) zugeteilt. Sowohl Patient als auch Prüfarzt war die Behandlung, die der Patient erhielt, bekannt. Die Bewerter der Fundusfotografien waren gegenüber der Behandlung verblindet.

Die Studie bestand aus einer ein- bis sechswöchigen Screening-Phase, in der die Patienten die Medikation, die sie vor der Studie erhalten hatten, fortsetzten, und einer 60-monatigen Behandlungsphase, in der die Patienten die Testinterventionen erhielten. Die Randomisierung wurde am Ende der Screening-Phase vorgenommen. Die Titrierung der Studienmedikation erfolgte über den ganzen Studienverlauf. Fest eingeplante Visiten am Studienzentrum fanden zu Beginn und am Ende der Screening-Phase statt, 1,5 und 3 Monate nach Randomisierung sowie an 19 weiteren Terminen im Studienverlauf, jeweils im Abstand von 3 Monaten, statt. Weiterhin waren Telefonkontakte 4,5 und 7,5 sowie 10,5 Monate nach Randomisierung vorgesehen. Fundusfotografien zur Ermittlung der Retinopathie und ophthalmologische Untersuchungen wurden zu Beginn der Screening-Phase und 3, 6, 12, 24, 36, 48 und 60 Monate nach Randomisierung durchgeführt. Weiterhin wurden zu allen Visiten der HbA1c-Wert gemessen sowie Hypoglykämien und sonstige unerwünschte Ereignisse dokumentiert.

Die wichtigsten Einschlusskriterien der Studie waren: Alter 30 bis 70 Jahre;  $6,0\% \leq \text{HbA1c} \leq 12,0\%$ ; laufende Behandlung mit OAD und / oder Insulin für mindestens ein Jahr und in stabiler Dosierung für mindestens 3 Monate. Relevante Ausschlusskriterien waren: moderate oder schwerere Form der Retinopathie (ETDRS 53 / < 53 oder höher); diabetische Retinopathie, die chirurgisch behandelt ist (Laser Photokoagulation oder Vitrektomie) oder einer chirurgischen Behandlung innerhalb des ersten Studienjahres bedürfen kann; gestörte Leber- oder Nierenfunktion; klinisch bedeutsame kardiovaskuläre, Leber-, Nieren-, neurologische, endokrinologische oder andere System-Erkrankung; Gebrauch von Insulin Lispro oder Insulin Aspart innerhalb der letzten 3 Monate vor Studienbeginn; jegliche Vorbehandlung mit Insulin Glargin; systolischer Blutdruck  $> 150$  mmHg oder diastolischer Blutdruck  $> 95$  mmHg bei Screening-Untersuchung; Vorgeschichte einer unzureichenden Hypoglykämie-Wahrnehmung. Die Auswertung des primären Endpunktes wurde auf Basis der ITT-Population (alle randomisierten und behandelten Patienten mit mindestens einem Wert nach Randomisierung) und der per Protokoll-Population durchgeführt. Alle anderen Analysen wurden auf Basis der ITT-Population durchgeführt, die hier definiert war als alle Patienten, die randomisiert und behandelt wurden. Die Auswertung des primären Endpunktes erfolgte mittels GLM (unter Annahme einer Binomialverteilung und Verwendung einer identity link function) mit den Faktoren Behandlung und HbA1c-Stratum zu Baseline. Der HbA1c-Wert wurde mittels ANCOVA, adjustiert nach Zentrum, HbA1c-Stratum und für den jeweiligen Wert zu

Studienbeginn ausgewertet. Die Auswertung der Inzidenz der Hypoglykämien erfolgte mittels Cochrane-Mantel-Haenszel-Test.

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 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) zugewiesen. 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  $\geq 35$  Jahre bei einer Diabetesdauer von  $\geq 1$  Jahr, BMI  $\leq 40$  kg/m<sup>2</sup>, 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  $\leq 110$  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 HbA<sub>1c</sub>-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:  $\text{Alter} \geq 18$  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  $\geq 18$  Jahre bei einer Diabetesdauer von  $\geq 1$  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.

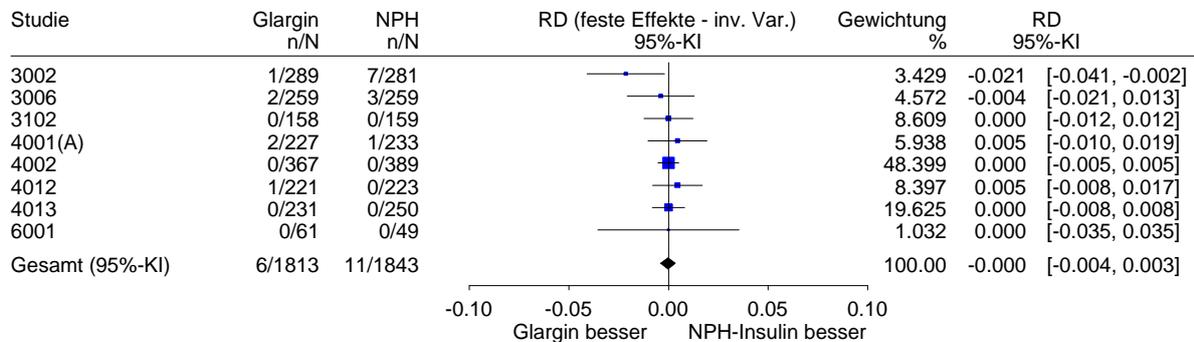
Daten und Studieninformationen, die in die vorliegende Nutzenbewertung eingegangen sind, finden sich in den Tabellen und im Text des Berichts zu Nutzenbewertung.

**Anhang E: Sensitivitätsanalysen zu Todesfällen in den Studien zum Vergleich Insulin Glargin vs. NPH-Insulin**

Glargin vs. NPH-Insulin

Todesfälle

Distanzmaß: Differenz der Raten



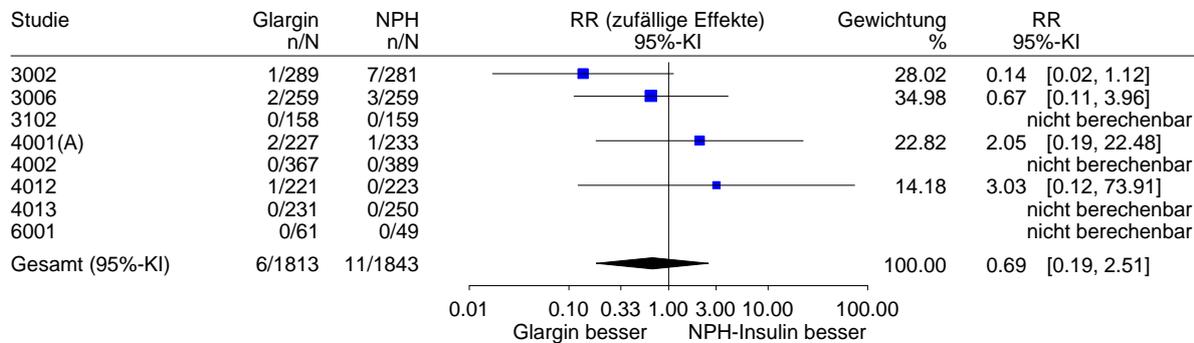
Heterogenität: Q=5.75, df=7 (p=0.569), I<sup>2</sup>=0%  
Gesamteffekt: Z Score=-0.12 (p=0.908)

Abbildung 49: Meta-Analyse Insulin Glargin vs. NPH-Insulin; Todesfälle gesamt (Sensitivitätsanalyse); Modell mit festen Effekten; Distanzmaß: Differenz der Raten

Glargin vs. NPH-Insulin

Todesfälle

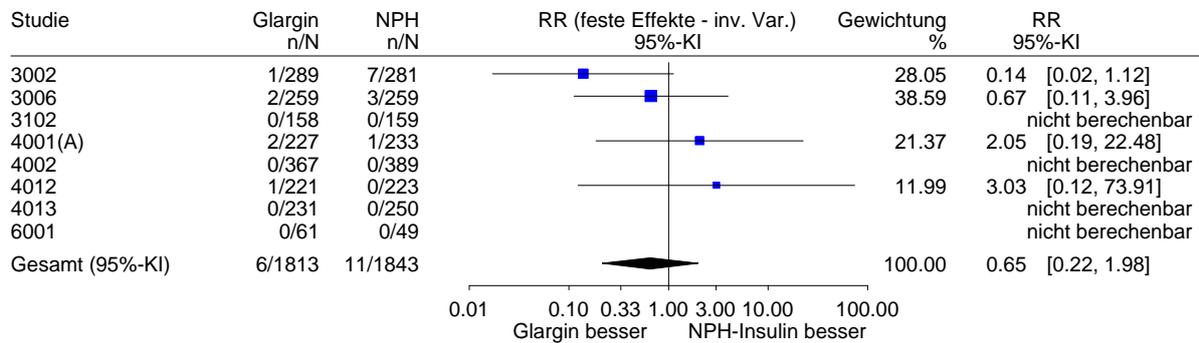
Distanzmaß: Relatives Risiko



Heterogenität: Q=3.95, df=3 (p=0.267), I<sup>2</sup>=24%  
Gesamteffekt: Z Score=-0.57 (p=0.572), tau<sup>2</sup>=0.423

Abbildung 50: 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 51: Meta-Analyse Insulin Glargin vs. NPH-Insulin; Todesfälle gesamt (Sensitivitätsanalyse); Modell mit festen Effekten; Distanzmaß: Relatives Risiko

## Anhang F: Übersicht über die Ergebnisse der IPD-Meta-Analysen zur gemeinsamen Betrachtung von Hypoglykämien und der langfristigen Blutzuckersenkung

Im Folgenden sind die Ergebnisse zu den von den Firmen Sanofi-Aventis und Novo Nordisk zur Verfügung gestellten IPD-Analysen zur gemeinsamen Betrachtung von Hypoglykämien und der langfristigen Blutzuckersenkung tabellarisch dargestellt.

Am 24. November 2008 wurde von der Firma Novo Nordisk eine überarbeitete Auswertung auf Basis von IPD-Analysen an das IQWiG gesendet. In den unten stehenden Tabellen zu den Vergleichen Insulin Detemir vs. NPH-Insulin und Insulin Detemir vs. Insulin Glargin zu nicht schweren Hypoglykämien sind unter Umständen nicht ausschließlich solche Hypoglykämien dargestellt, bei denen eine Kombination aus Hypoglykämie-assoziierten Symptomen und einer bestätigenden Blutzuckermessung unterhalb eines bestimmten Wertes vorlag. Die überarbeiteten Analysen finden sich im Anhang der Stellungnahme der Firma Novo Nordisk im Dokument Dokumentation und Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht.

### Insulin Glargin vs. NPH-Insulin

#### IPD-Meta-Analysen zu schweren Hypoglykämien

Therapie- schema	Lage- bzw. Distanzmaß	Adjustierung für	schwere Hypoglykämien	
			tagsüber	nächtlich
[G] 1x a vs. [NPH] 1x a; + OAD (Studien 3002, 4001(A), 4002, 4012, 4013)	Patienten mit Ereignissen (%)		15 (1,2) [G] 15 (1,1) [NPH]	15 (1,1) [G] 31 (2,3) [NPH]
	OR [95%-KI]	HbA1c- Änderung	1,02 [0,49; 20,9]	0,49 [0,26; 0,92]
[G] 1x m vs. [NPH] 1x m; + OAD (Studie 3102)	Patienten mit Ereignissen (%)		1 (0,6) [G] 0 (0) [NPH]	0 (0) [G] 0 (0) [NPH]
	OR [95%-KI]	HbA1c- Änderung	Nicht berechenbar	Nicht berechenbar
[G] 1x m vs. [NPH] 1x a; + OAD (Studie 4001(M))	Patienten mit Ereignissen (%)		5 (2,1) [G] 3 (1,3) [NPH]	0 (0) [G] 4 (1,8) [NPH]
	OR [95%-KI]	HbA1c- Änderung	1,40 [0,32; 6,05]	Nicht berechenbar
[G] 1x o. 2x vs. [NPH] 1x o 2x; + Normal- insulin (Studie 3006)	Patienten mit Ereignissen (%)		1 (0,4) [G] 4 (1,6) [NPH]	1 (0,4) [G] 2 (0,8) [NPH]
	OR [95%-KI]	HbA1c- Änderung	0,26 [0,03; 2,37]	0,48 [0,04; 5,43]

Therapie- schema	Lage- bzw. Distanzmaß	Adjustierung für	schwere Hypoglykämien	
			tagsüber	nächtlich
[G] 1x a vs. [NPH] 2x; + OAD + Normal- insulin (Studie 4016)	Patienten mit Ereignissen (%)		20 (4,0) [G] 36 (7,4) [NPH]	27 (5,4) [G] 32 (6,6) [NPH]
	OR [95%-KI]	HbA1c- Änderung	0,52 [0,30; 0,91]	0,81 [0,48; 1,37]
[G]: Insulin Glargin. [NPH]: NPH-Insulin. OAD: orale Antidiabetika. OR: Odds Ratio. KI: Konfidenzintervall. a: abends. m: morgens.				

## IPD-Meta-Analysen zu nicht schweren Hypoglykämien

Therapie- schema	Lage- bzw. Distanzmaß	Adjustierung für	nicht schwere symptomatische Hypoglykämien			
			tagsüber		nächtlich	
			BZ < 36 mg/dl	BZ < 70 mg/dl	BZ < 36 mg/dl	BZ < 70 mg/dl
[G] 1x a vs. [NPH] 1x a; + OAD  (Studien 3002, 4001(A), 4002, 4012, 4013)	Patienten mit Ereignissen (%)	-----	28 (2,1) [G] 45 (3,4) [NPH]	505 (38,8) [G] 558 (41,7) [NPH]	19 (1,5) [G] 44 (3,3) [NPH]	293 (22,5) [G] 470 (35,1) [NPH]
			OR [95%-KI]	HbA1c- Änderung	0,64 [0,39; 1,04]	0,88 [0,75; 1,04]
[G] 1x m vs. [NPH] 1x m; + OAD  (Studie3102)	Patienten mit Ereignissen (%)	-----	3 (1,9) [G] 2 (1,3) [NPH]	30 (19,1) [G] 31 (19,7) [NPH]	0 (0) [G] 0 (0) [NPH]	6 (3,8) [G] 2 (1,3) [NPH]
			OR [95%-KI]	HbA1c- Änderung	1,50 [0,25; 9,12]	0,96 [0,55; 1,67]
[G] 1x m vs. [NPH] 1x a; + OAD  (Studie 4001(M))	Patienten mit Ereignissen (%)	-----	3 (1,3) [G] 4 (1,8) [NPH]	95 (40,4) [G] 72 (31,7) [NPH]	1 (0,4) [G] 2 (0,9) [NPH]	19 (8,1) [G] 65 (28,6) [NPH]
			OR [95%-KI]	HbA1c- Änderung	0,75 [0,16; 3,48]	1,28 [0,86; 1,89]

Therapie- schema	Lage- bzw. Distanzmaß	Adjustierung für	nicht schwere symptomatische Hypoglykämien			
			tagsüber		nächtlich	
			BZ < 36 mg/dl	BZ < 70 mg/dl	BZ < 36 mg/dl	BZ < 70 mg/dl
[G] 1x o. 2x vs. [NPH] 1x o 2x; + Normal- insulin (Studie 3006)	Patienten mit Ereignissen (%)		10 (4,1) [G] 21 (8,2) [NPH]	120 (48,8) [G] 136 (53,3) [NPH]	11 (4,5) [G] 12 (4,7) [NPH]	71 (28,9) [G] 91 (35,7) [NPH]
	OR [95%-KI]	HbA1c- Änderung	0,47 [0,22; 1,02]	0,85 [0,60; 1,21]	0,96 [0,41; 2,22]	0,75 [0,51; 1,09]
[G] 1x a vs. [NPH] 2x; + OAD + Normal- insulin (Studie 4016)	Patienten mit Ereignissen (%)		103 (20,7) [G] 139 (28,6) [NPH]	325 (65,3) [G] 352 (72,4) [NPH]	105 (21,1) [G] 116 (23,9) [NPH]	269 (54,0) [G] 282 (58,0) [NPH]
	OR [95%-KI]	HbA1c- Änderung	0,65 [0,49; 0,88]	0,72 [0,55; 0,94]	0,85 [0,63; 1,15]	0,85 [0,66; 1,09]

[G]: Insulin Glargin. [NPH]: NPH-Insulin. OAD: orale Antidiabetika. BZ: Blutzucker. OR: Odds Ratio. KI: Konfidenzintervall. a: abends. m: morgens.

**Insulin Detemir vs. NPH-Insulin***IPD-Analysen zu schweren Hypoglykämien*

Therapie- schema	Lage- bzw. Distanzmaß	Adjustierung für	schwere Hypoglykämien		
			gesamt	tagsüber	nächtlich
[D] 1x a vs. [NPH] 1x a; + OAD (Studie 1337)	Patienten mit Ereignissen (%)		0 (0) [D] 1 (0,6) [NPH]	0 (0) [D] 1 (0,6) [NPH]	0 (0) [D] 1 (0,6) [NPH]
	OR [95%-KI]	HbA1c- Änderung	Nicht berechenbar	Nicht berechenbar	Nicht berechenbar
		HbA1c- Endwert	Nicht berechenbar	Nicht berechenbar	Nicht berechenbar
[D] 2x vs. [NPH] 2x; + OAD (Studie 1530)	Patienten mit Ereignissen (%)		1 (0,4) [D] 6 (2,5) [NPH]	1 (0,4) [D] 6 (2,5) [NPH]	0 (0) [D] 1 (0,4) [NPH]
	OR [95%-KI]	HbA1c- Änderung	0,20 [0,02; 1,72]	0,20 [0,02; 1,72]	Nicht berechenbar
		HbA1c- Endwert	0,22 [0,03; 1,93]	0,22 [0,03; 1,93]	Nicht berechenbar
[D] 1x o. 2x vs. [NPH] 1x o. 2x; + Insulin Aspart (Studie 1336)	Patienten mit Ereignissen (%)		6 (1,8) [D] 3 (1,8) [NPH]	5 (1,5) [D] 3 (1,8) [NPH]	2 (0,6) [D] 1 (0,6) [NPH]
	OR [95%-KI]	HbA1c- Änderung	0,99 [0,24; 4,02]	0,83 [0,19; 3,51]	1,02 [0,09; 11,38]
		HbA1c- Endwert	0,95 [0,23; 3,89]	0,78 [0,18; 3,34]	0,92 [0,08; 10,37]
[D] 1x a vs. [NPH] 1x a; + Insulin Aspart (Studie 1659)	Patienten mit Ereignissen (%)		0 (0) [D] 2 (1,4) [NPH]	0 (0) [D] 2 (1,4) [NPH]	0 (0) [D] 1 (0,7) [NPH]
	OR [95%-KI]	HbA1c- Änderung	Nicht berechenbar	Nicht berechenbar	Nicht berechenbar
		HbA1c- Endwert	Nicht berechenbar	Nicht berechenbar	Nicht berechenbar

[D]: Insulin Detemir. [NPH]: NPH-Insulin. OAD: orale Antidiabetika. OR: Odds Ratio. KI: Konfidenzintervall. a: abends

## IPD-Analysen zu nicht schweren Hypoglykämien

Therapie- schema	Lage- bzw. Distanzmaß	Adjustierung für	nicht schwere symptomatische Hypoglykämien					
			gesamt		tagsüber		nächtlich	
			BZ < 36 mg/dl	BZ < 70 mg/dl	BZ < 36 mg/dl	BZ < 70 mg/dl	BZ < 36 mg/dl	BZ < 70 mg/dl
[D] 1x a vs. [NPH] 1x a; + OAD (Studie 1337)	Patienten mit Ereignissen (%) ----- OR [95%-KI]		6 (1,9) [D] 9 (5,7) [NPH]	48 (15,5) [D] 47 (29,7) [NPH]	6 (1,9) [D] 7 (4,4) [NPH]	37 (12,0) [D] 33 (20,9) [NPH]	0 (0) [D] 3 (1,9) [NPH]	21 (6,8) [D] 25 (15,8) [NPH]
		HbA1c- Änderung	0,29 [0,10; 0,87]	0,38 [0,23; 0,61]	0,41 [0,13; 1,27]	0,47 [0,28; 0,81]	Nicht berechenbar	0,32 [0,17; 0,61]
		HbA1c- Endwert	0,26 [0,09; 0,79]	0,40 [0,25; 0,66]	0,36 [0,11; 1,14]	0,47 [0,27; 0,81]	Nicht berechenbar	0,35 [0,18; 0,66]
[D] 2x vs. [NPH] 2x; + OAD (Studie 1530)	Patienten mit Ereignissen (%) ----- OR [95%-KI]		5 (2,1) [D] 15 (6,3) [NPH]	135 (57,0) [D] 186 (78,2) [NPH]	4 (1,7) [D] vs. 13 (5,5) [NPH]	123 (51,9) [D] 170 (71,4) [NPH]	2 (0,8) [D] 6 (2,5) [NPH]	62 (26,2) [D] 105 (44,1) [NPH]
		HbA1c- Änderung	0,34 [0,12; 0,95]	0,35 [0,23; 0,53]	0,31 [0,10; 0,99]	0,42 [0,28; 0,61]	0,39 [0,07; 2,03]	0,45 [0,31; 0,67]
		HbA1c- Endwert	0,31 [0,11; 0,89]	0,36 [0,24; 0,55]	0,30 [0,09; 0,95]	0,43 [0,29; 0,64]	0,36 [0,07; 1,90]	0,44 [0,30; 0,65]
[D] 1x o. 2x vs. [NPH] 1x o. 2x; + Insulin Aspart (Studie 1336)	Patienten mit Ereignissen (%) ----- OR [95%-KI]		24 (7,0) [D] 18 (11,0) [NPH]	162 (47,5) [D] 88 (53,7) [NPH]	21 (6,2) [D] 11 (6,7) [NPH]	152 (44,6) [D] 81 (49,4) [NPH]	5 (1,5) [D] 9 (5,5) [NPH]	55 (16,1) [D] 44 (26,8) [NPH]
		HbA1c- Änderung	0,63 [0,32; 1,21]	0,86 [0,59; 1,27]	0,98 [0,45; 2,16]	0,89 [0,61; 1,31]	0,22 [0,06; 0,74]	0,57 [0,36; 0,91]
		HbA1c- Endwert	0,67 [0,35; 1,30]	0,90 [0,61; 1,32]	1,07 [0,48; 2,35]	0,93 [0,63; 1,36]	0,23 [0,07; 0,78]	0,56 [0,35; 0,89]

Therapie- schema	Lage- bzw. Distanzmaß	Adjustierung für	nicht schwere symptomatische Hypoglykämien					
			gesamt		tagsüber		nächtlich	
			BZ < 36 mg/dl	BZ < 70 mg/dl	BZ < 36 mg/dl	BZ < 70 mg/dl	BZ < 36 mg/dl	BZ < 70 mg/dl
[D] 1x a vs. [NPH] 1x a; + Insulin Aspart (Studie 1659)	Patienten mit Ereignissen (%)		7 (5,6) [D] vs. 19 (13,0) [NPH]	45 (36,0) [D] 76 (52,1) [NPH]	5 (4,0) [D] vs. 14 (9,6) [NPH]	40 (32,0) [D] 70 (47,9) [NPH]	4 (3,2) [D] 10 (6,8) [NPH]	20 (16,0) [D] 44 (30,1) [NPH]
		HbA1c- Änderung	0,40 [0,16; 0,99]	0,51 [0,31; 0,84]	0,39 [0,13; 1,16]	0,51 [0,31; 0,84]	0,44 [0,13; 1,44]	0,45 [0,25; 0,81]
		HbA1c- Endwert	0,39 [0,16; 0,99]	0,52 [0,31; 0,84]	0,39 [0,13; 1,15]	0,51 [0,31; 0,84]	0,45 [0,14; 1,46]	0,45 [0,25; 0,82]

[D]: Insulin Detemir. [NPH]: NPH-Insulin. BZ: Blutzucker. OR: Odds Ratio. KI: Konfidenzintervall. a: abends.

**Insulin Detemir vs. Insulin Glargin***IPD-Analysen schwerer Hypoglykämien*

Therapie- schema	Lage- bzw. Distanzmaß	Adjustierung für	schwere Hypoglykämien		
			gesamt	tagsüber	nächtlich
[D] 1x o. 2x vs. [G] 1x a; + OAD (Studie 1373)	Patienten mit Ereignissen (%)		5 (1,7) [D] 8 (2,7) [G]	3 (1,0) [D] 4 (1,4) [G]	3 (1,0) [D] 4 (1,4) [G]
		HbA1c- Änderung	0,85 [0,25; 2,81]	1,01 [0,20; 5,04]	1,03 [0,21; 5,15]
	OR [95%-KI]	HbA1c- Endwert	0,83 [0,25; 2,75]	0,97 [0,19; 4,91]	1,03 [0,21; 5,14]
[D] 1x o. 2x vs. [G] 1x a; + Insulin Aspart (Studien 1431, 2175)	Patienten mit Ereignissen (%)		20 (4,3) [D] 11 (4,7) [G]	13 (2,8) [D] 7 (3,0) [G]	9 (1,9) [D] 5 (2,1) [G]
		HbA1c- Änderung	0,90 [0,42; 1,92]	0,94 [0,37; 2,41]	0,85 [0,28; 2,61]
	OR [95%-KI]	HbA1c- Endwert	0,90 [0,42; 1,92]	0,94 [0,37; 2,39]	0,89 [0,29; 2,70]

[D]: Insulin Detemir. [G]: Insulin Glargin. OAD: orale Antidiabetika. OR: Odds Ratio. KI: Konfidenzintervall. a: abends

## IPD-Analysen nicht schwerer Hypoglykämien

Therapie- schema	Lage- bzw. Distanzmaß	Adjustierung für	nicht schwere symptomatische Hypoglykämien					
			gesamt		tagsüber		nächtlich	
			BZ < 36 mg/dl	BZ < 70 mg/dl	BZ < 36 mg/dl	BZ < 70 mg/dl	BZ < 36 mg/dl	BZ < 70 mg/dl
[D] 1x o. 2x vs. [G] 1x a; + OAD (Studie 1373)	Patienten mit Ereignissen (%) ----- OR [95%-KI]		15 (5,2) [D] 15 (5,2) [G]	164 (56,4) [D] 182 (62,5) [G]	13 (4,5) [D] vs. 11 (3,8) [G]	141 (48,5) [D] 163 (56,0) [G]	4 (1,4) [D] 5 (1,7) [G]	87 (29,9) [D] 86 (29,6) [G]
		HbA1c- Änderung	1,10 [0,52; 2,33]	0,85 [0,60; 1,20]	1,35 [0,58; 3,12]	0,81 [0,58; 1,14]	0,81 [0,22; 3,08]	1,05 [0,73; 1,51]
		HbA1c- Endwert	1,11 [0,52; 2,34]	0,85 [0,60; 1,21]	1,34 [0,58; 3,11]	0,81 [0,58; 1,14]	0,77 [0,20; 2,95]	1,04 [0,72; 1,50]
[D] 1x o. 2x vs. [G] 1x a; + Insulin Aspart (Studien 1431, 2175)	Patienten mit Ereignissen (%) ----- OR [95%-KI]		26 (5,6) [D] 15 (6,4) [G]	326 (69,7) [D] 169 (71,6) [G]	15 (3,2) [D] vs. 8 (3,4) [G]	296 (63,2) [D] 156 (66,1) [G]	16 (3,4) [D] 9 (3,8) [G]	196 (41,9) [D] 102 (43,2) [G]
		HbA1c- Änderung	0,80 [0,41; 1,55]	0,97 [0,68; 1,40]	0,77 [0,31; 1,88]	0,91 [0,65; 1,28]	0,89 [0,39; 2,07]	0,98 [0,71; 1,36]
		HbA1c- Endwert	0,85 [0,44; 1,64]	0,99 [0,69; 1,42]	0,90 [0,37; 2,16]	0,93 [0,66; 1,31]	0,89 [0,39; 2,06]	0,99 [0,72; 1,37]

[D]: Insulin Detemir. [G]: Insulin Glargin. OAD: orale Antidiabetika. BZ: Blutzucker. OR: Odds Ratio. KI: Konfidenzintervall. a: abends.

## **Anhang G: Auswertungen von Daten nach § 300 SGB V (Arzneimittelabrechnung) zur Ermittlung der Häufigkeit von Kombinationstherapien mit Verzögerungsinsulinen**

### *Ziele der Untersuchung*

Ziel der vorliegenden Untersuchung war es, die Häufigkeit von Kombinationstherapien unter Verwendung von Verzögerungsinsulinen bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 in Deutschland zu bestimmen.

### *Methode der Auswertung*

Dem IQWiG wurden von den gesetzlichen Krankenkassen Barmer Ersatzkasse und Gmünder Ersatzkasse freundlicherweise in pseudonymisierter Form Routedaten nach § 300 SGB V zur Verschreibung von Arzneimitteln zur Verfügung gestellt. Die Grundgesamtheit stellten alle bei diesen beiden Krankenkassen versicherten Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 dar, die in den Jahren 2005 und 2006 eine Behandlung mit Verzögerungsinsulinen (gemäß ATC-Codes A10AC und A10AE) erhalten hatten. Die Daten umfassten für diesen Zeitraum für jeden Patienten monatsgenaue Informationen zur Verschreibung von Blutzucker senkenden, medikamentösen Therapien (ATC-Codes A10A und A10B).

Für jeden Patienten wurde für jedes verschriebene Medikament zunächst der Zeitraum bestimmt, in dem er oder sie mit diesem Medikament behandelt worden war. Als Beginn eines Behandlungszeitraums wurde der Monat der ersten Verschreibung angesehen. Das Ende des Behandlungszeitraums wurde definiert als der Monat der letzten Verschreibung plus des Mittelwerts der Länge der vorherigen Verschreibungsintervalle. Im nächsten Schritt wurde geprüft, ob eine Kombinationstherapie aus Verzögerungsinsulinen und einem oder mehreren anderen Blutzucker senkenden Medikamenten vorlag. Von einer Kombinationstherapie wurde dann ausgegangen, wenn sich die Behandlungszeiträume der verschiedenen Medikamente mindestens für 3 aufeinanderfolgende Monate überlappten. Es war also möglich, dass ein Patient in dem untersuchten Zeitraum mit mehreren Kombinationstherapien behandelt wurde. Eine schematische Darstellung der Auswertungsmethodik zeigt Abbildung 52.

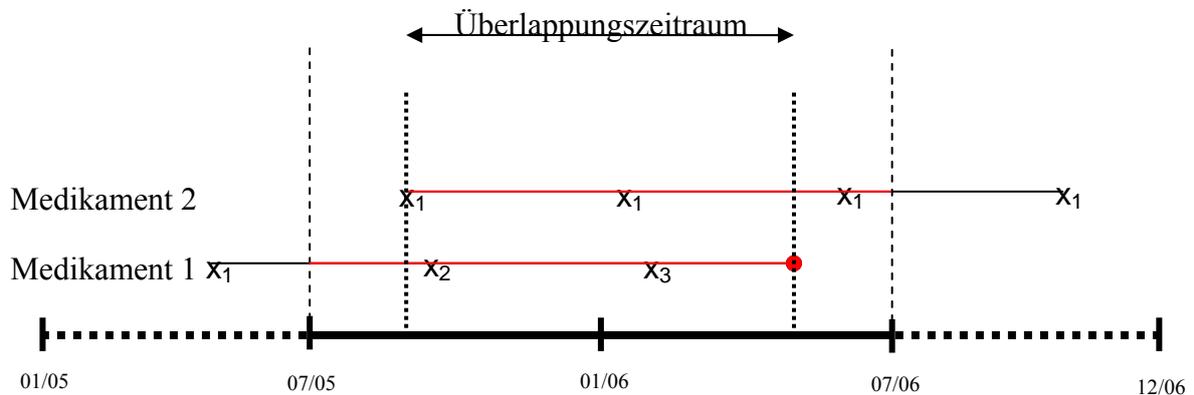


Abbildung 52: Schematische Darstellung des Algorithmus zur Ermittlung des Vorliegens einer Kombinationstherapie.

### Ergebnisse

Insgesamt gingen 65 262 Patienten in die Auswertung ein. Davon waren 56 405 Patienten bei der Barmer Ersatzkasse versichert und 8857 bei der Gmünder Ersatzkasse. Die Ergebnisse zu den Kombinationstherapien sind in Tabelle 83 zusammengefasst. Da sich die Ergebnisse aus den beiden Datenpools nicht wesentlich unterscheiden, werden sie in Tabelle 83 auch für beide Kassen zusammengefasst dargestellt. Es zeigt sich, dass mehr als die Hälfte der Patienten (ca. 60 %) eine reine Insulintherapie erhalten hatte, entweder Verzögerungsinsuline als alleinige Therapie oder in einer Kombination mit kurzwirksamen Insulinen. Für Letztere lässt sich vermuten, dass diese Patienten entweder eine konventionelle oder eine intensivierete Insulintherapie erhielten. Zählt man die Patienten hinzu, die gleichzeitig mit OAD behandelt wurden, wurden über 3 Viertel der Patienten mit einer konventionellen oder intensivierten Therapie behandelt. Etwa ein Fünftel aller Patienten wurde mit einer Kombination aus Verzögerungsinsulin und OAD behandelt. Sie erhielten aller Voraussicht nach eine basalunterstützte orale Therapie.

Tabelle 83: Häufigkeiten verschiedener Kombinationstherapien unter Verwendung eines Verzögerungsinsulins bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2

<b>Kombinationstherapie</b>	<b>Barmer Ersatzkasse n (%)<sup>a</sup></b>	<b>Gmünder Ersatzkasse n (%)<sup>a</sup></b>	<b>Gesamt n (%)<sup>a</sup></b>
Gesamtzahl der Patienten, die mit einem Verzögerungsinsulin behandelt wurden	56405 (100)	8857 (100)	65262 (100)
Verzögerungsinsulin als alleinige Therapie	2784 (4,9)	488 (5,5)	3272 (5,0)
Kombination mit OAD	11026 (19,6)	1954 (22,1)	12980 (19,9)
Kombination mit kurzwirksamem Insulin	31127 (55,2)	4755 (53,7)	35882 (55,0)
Kombination mit kurzwirksamem Insulin und OAD	11952 (21,2)	1758 (19,9)	13710 (21,0)
Kombination mit Mischinsulin	924 (1,7)	153 (1,7)	1077 (1,7)
a: Die jeweiligen Anteile der Kombinationstherapien summieren sich auf über 100%, da ein Patient in dem untersuchten Zeitraum verschiedene Kombinationstherapien erhalten konnte.			
OAD: orale Antidiabetika.			

**Anhang H: Daten der DPV-Wiss-Datenbank zur Injektionshäufigkeit von NPH-Insulin**

Es folgt ein Überblick über die Daten der DPV-Wiss-Datenbank aus dem Behandlungsjahr 2005 zur täglichen Injektionshäufigkeit von NPH-Insulin bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2. Nur Patienten mit Insulintherapie unter Verwendung von NPH-Insulin wurden eingeschlossen. Die Daten umfassen keine Pumpentherapie und keine Behandlungen mit langwirkenden Insulinanaloga.

Tabelle 84: Häufigkeit der täglichen NPH-Insulin-Gabe bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 (nach DPV-Wiss-Datenbank, Stand Juni 2006)

Alter der Patienten	Tägliche Häufigkeit der Gabe von NPH-Insulin				Anzahl der Patienten
	1x (%)	2x (%)	3x (%)	4x (%)	
< 18 Jahre	22,6	67,7	9,7	0	31
18–40 Jahre	76,5	23,5	0	0	85
> 40 Jahre	49,6	45,2	4,9	0,1	5169

**Anhang I: 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.

**Anhang J: Darlegung potenzieller Interessenkonflikte der externen Sachverständigen**

Im Folgenden sind potenziellen Interessenkonflikte der externen Sachverständigen dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen an Hand des „Formblatts zur Darlegung potenzieller Interessenkonflikte“. Das Formblatt ist unter <http://www.iqwig.de> abrufbar. Die in diesem Formblatt aufgeführten Fragen finden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

**Externe Sachverständige, Berichterstellung**

<b>Name</b>	<b>Frage 1</b>	<b>Frage 2</b>	<b>Frage 3</b>	<b>Frage 4</b>	<b>Frage 5</b>	<b>Frage 6</b>	<b>Frage 7</b>	<b>Frage 8</b>
Horvath, Karl, Dr.	nein	nein	ja	ja	ja	nein	ja	nein
Jeitler, Klaus, Dr.	ja	nein	ja	ja	ja	nein	nein	ja
Siebenhofer, Andrea; Univ. Doz. Dr.	nein	nein	ja	ja	ja	nein	nein	nein

**Externe Sachverständige, externes Review**

<b>Name</b>	<b>Frage 1</b>	<b>Frage 2</b>	<b>Frage 3</b>	<b>Frage 4</b>	<b>Frage 5</b>	<b>Frage 6</b>	<b>Frage 7</b>	<b>Frage 8</b>
Richter, Bernd, Priv. Doz. Dr.	nein							

Im „Formblatt zur Darlegung potenzieller Interessenkonflikte“ wurden folgende 8 Fragen gestellt:

*Frage 1:* Sind oder waren Sie innerhalb der letzten 3 Jahre bei einer Person, Institution oder Firma<sup>2</sup> abhängig (angestellt) beschäftigt, die von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut<sup>3</sup> finanziell profitieren könnte?

*Frage 2:* Beraten Sie oder haben Sie innerhalb der letzten 3 Jahre eine Person, Institution oder Firma direkt oder indirekt<sup>4</sup> beraten, die von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut finanziell profitieren könnte?

*Frage 3:* Haben Sie abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb der letzten 3 Jahre im Auftrag einer Person, Institution oder Firma, welche von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut finanziell profitieren könnte, Honorare für Vorträge, Stellungnahmen, Ausrichtung und oder Teilnahme an Kongressen und Seminaren - auch im Rahmen von Fortbildungsveranstaltungen, oder für (populär-) wissenschaftliche oder sonstige Aussagen oder Artikel erhalten?<sup>5</sup>

*Frage 4:* Haben Sie und/oder die Einrichtung, für die Sie tätig sind, abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb der letzten 3 Jahre von einer Person, Institution oder Firma, welche von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut finanziell profitieren könnte, finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

*Frage 5:* Haben Sie und/oder die Einrichtung, bei der Sie angestellt bzw. beschäftigt sind innerhalb der letzten 3 Jahre sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Reisekostenunterstützung ohne wissenschaftliche Gegenleistung) von einer Person, Institution oder Firma erhalten, welche von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut finanziell profitieren könnte?

---

<sup>2</sup> Mit solchen „Personen, Institutionen, oder Firmen“ sind im Folgenden alle Einrichtungen gemeint, die direkt oder indirekt einen finanziellen oder geldwerten Vorteil aus dem Ergebnis Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut ziehen könnten. Hierzu gehören z. B. auch medizinische Einrichtungen, die eine zu bewertende medizinische Intervention durchführen und hierdurch Einkünfte erhalten.

<sup>3</sup> Mit „wissenschaftlicher Arbeit für das Institut“ sind im Folgenden alle von Ihnen für das Institut erbrachten oder zu erbringenden Leistungen und/oder an das Institut gerichteten mündlichen und schriftlichen Recherchen, Bewertungen, Berichte und Stellungnahmen gemeint.

<sup>4</sup> „Indirekt“ heißt in diesem Zusammenhang z. B. im Auftrag eines Institutes, das wiederum für eine entsprechende Person, Institution oder Firma tätig wird.

<sup>5</sup> Sofern Sie von einer Person, Institution oder Firma im Verlauf der letzten 3 Jahre mehrfach Honorare erhalten haben reicht es aus, diese für die jeweilige Art der Tätigkeit summiert anzugeben.

*Frage 6:* Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile (auch in Fonds) von einer Firma oder Institution, welche von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut finanziell profitieren könnte?

*Frage 7:* Haben Sie persönliche Beziehungen zu einer Person, Firma oder Institution bzw. Mitarbeitern einer Firma oder Institution, welche von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut finanziell profitieren könnte?

*Frage 8:* Gibt es andere bislang nicht dargestellte potenzielle Interessenkonflikte, die in Beziehung zu Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut stehen könnten?