

IQWiG-Berichte – Jahr: 2010 Nr. 70

Langwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1

Abschlussbericht

Auftrag A05-01
Version 1.0
Stand: 18.02.2010

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Langwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

22.02.2005

Interne Auftragsnummer:

A05-01

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“ offenzulegen. Das Institut hat von jedem der Sachverständigen ein ausgefülltes Formular „Darlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. 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:

- 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

Externes Review des Vorberichts:

- Priv.-Doz. Dr. med. Bernd Richter,
Cochrane Metabolic and Endocrine Disorders Review Group,
Abteilung für Allgemeinmedizin,
Universitätsklinikum Düsseldorf

Kurzfassung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat mit Schreiben vom 22.02.2005 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung langwirksamer Insulinaloga bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 beauftragt. Die Auftragskonkretisierung erfolgte mit dem G-BA vorab auf Grundlage eines Auftragsentwurfs am 02.02.2005.

Fragestellung

Ziele der vorliegenden Untersuchung waren

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

und

- die vergleichende Nutzenbewertung langwirksamer Insulinaloga untereinander

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

Methoden

Die Methoden der vorliegenden Bewertung wurden in einem Berichtsplan vorab beschrieben. Der Berichtsplan in der Version 1.0 vom 16.10.2005 wurde am 23.10.2005 im Internet veröffentlicht. Nachfolgend wurde am 22.06.2007 ein Amendment 1 zum Berichtsplan veröffentlicht. Zu der Version 1.0 des Berichtsplans und dem Amendment 1 konnten bis zum 26.07.2007 Stellungnahmen eingereicht werden. Unklare Aspekte aus den schriftlichen Stellungnahmen zum Berichtsplan und dem Amendment 1 wurden am 30.08.2007 in einer wissenschaftlichen Erörterung mit den Stellungnehmenden diskutiert. Die Stellungnahmen und die Dokumentation der Erörterung sind in einem gesonderten Dokument („Dokumentation und Würdigung der Stellungnahmen zum Berichtsplan“) im Internet veröffentlicht. Im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren wurde ein überarbeiteter Berichtsplan (Version 2.0 vom 21.01.2008) publiziert. Die vorläufige Bewertung, der Vorbericht, wurde am 07.07.2009 im Internet publiziert. Zu diesem Vorbericht konnten bis einschließlich 06.08.2009 Stellungnahmen abgegeben werden. Unklare Aspekte aus den Stellungnahmen wurden dann am 22.09.2009 in einer wissenschaftlichen Erörterung hinsichtlich ihrer Relevanz für den Abschlussbericht mit den Stellungnehmenden diskutiert. Der Vorbericht wurde zusätzlich einem externen Review unterzogen. Im Anschluss an die wissenschaftliche Erörterung erstellte das IQWiG den vorliegenden Abschlussbericht. Die

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

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

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

Ergebnisse – Studien mit Erwachsenen

Ergebnis der Recherche

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

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

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

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

Design und Qualität der relevanten Studien

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

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

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

Folgekomplikationen und Mortalität

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

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

Veränderungen des Augenhintergrundes

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

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

Stationäre Behandlungen jeglicher Ursache

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

Schwerwiegende Hyperglykämien

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

Hypoglykämien unter Berücksichtigung der langfristigen Blutzuckersenkung

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

Hypoglykämien wurden zwar in allen Studien erfasst, aufgrund des durchweg offenen Studiendesigns einschließlich fehlender oder unklarer Verblindung der Erhebung der Endpunkte waren alle Studien jedoch anfällig für systematische Verzerrungen. Unter diesen Bedingungen wurden nur die Angaben zu schweren und schwerwiegenden Hypoglykämien, so wie berichtet, als ausreichend ergebnissicher angesehen. Bei nicht schweren Hypoglykämien wurden lediglich solche als fazitrelevant angesehen, die über eine Kombination aus Hypoglykämien-assoziierten Symptomen und einer bestätigenden Blutzuckermessung definiert waren, da nur diese als ausreichend messsicher angesehen wurden. Da auch diese bestätigten nicht schweren Hypoglykämien mit einem hohen Verzerrungspotenzial behaftet waren, wurden jedoch nur solche Ergebnisse als ausreichend für einen Beleg für einen Zusatznutzen angesehen, bei denen ein hinreichend großer Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vorlag. Auf Basis empirischer Evidenz wurde als obere Grenze des 95 %-Konfidenzintervalls für das Odds Ratio ein Wert von 0,75 angesetzt. Lag das jeweilige Konfidenzintervall vollständig unterhalb dieser Grenze, dann wurde die Wahrscheinlichkeit als sehr gering angesehen, dass der Effekt allein auf systematischer Verzerrung beruhen konnte. Dieses geplante Vorgehen kam jedoch nicht zum

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

Insulin Glargin vs. NPH-Insulin

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

Insulin Detemir vs. NPH-Insulin

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

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

Insulin Detemir vs. Insulin Glargin

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

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

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

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

Behandlungszufriedenheit

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

Insulin Glargin vs. NPH-Insulin

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

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

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

Insulin Detemir vs. NPH-Insulin

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

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

Insulin Detemir vs. Insulin Glargin

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

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

Sonstige unerwünschte Ereignisse

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

Insulin Glargin vs. NPH-Insulin

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

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

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

Insulin Detemir vs. NPH-Insulin

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

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

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

Insulin Detemir vs. Insulin Glargin

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

Subgruppenanalysen

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

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

Ergebnisse – Studien mit Kindern und Jugendlichen

Ergebnis der Recherche

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

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

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

Design und Qualität der relevanten Studien

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

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

Da alle Studien aufgrund der schwierigen Durchführbarkeit der Verblindung von Patienten und Behandelnden im offenen Studiendesign durchgeführt wurden, wäre eine Verblindung der Endpunkterhebung oder der Dosistitration sinnvoll gewesen. Dies war in der Regel nicht gegeben. Die fehlende Verblindung führte in allen Studien zu einem hohen Verzerrungspotenzial bezüglich subjektiver Endpunkte. Darüber hinaus wurden beide Studien zum Vergleich Insulin Glargin vs. NPH-Insulin (3003, 4030) aufgrund einer inadäquaten Anwendung des ITT-Prinzips als mit „groben Mängeln“ behaftet bewertet, sodass allgemein ein hohes Verzerrungspotenzial der Ergebnisse dieser Studien vorlag.

Folgekomplikationen und Mortalität

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

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

Veränderungen des Augenhintergrundes

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

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

Stationäre Behandlungen jeglicher Ursache

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

Schwerwiegende Hyperglykämien

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

Hypoglykämien unter Berücksichtigung der langfristigen Blutzuckersenkung

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

Insulin Glargin vs. NPH-Insulin

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

Insulin Detemir vs. NPH-Insulin

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

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

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

Insulin Glargin vs. NPH-Insulin

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

Behandlungszufriedenheit

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

Sonstige unerwünschte Ereignisse

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

Insulin Glargin vs. NPH-Insulin

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

Insulin Detemir vs. NPH-Insulin

Hinsichtlich schwerwiegender unerwünschter Ereignisse, Therapieabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse sowie Reaktionen an der Injektionsstelle zeigte sich kein Beleg für ein höheres Schadenpotenzial einer der beiden Therapieoptionen. Unter Insulin Detemir zeigte sich eine geringere Gewichtszunahme, und zwar im Mittel um ca. 0,4 kg/m² (gemessen am BMI). Die Relevanz dieses Ergebnisses ist unklar.

Subgruppenanalysen

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

Fazit

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

Studien mit Erwachsenen

Insulin Glargin vs. NPH-Insulin

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

Insulin Detemir vs. NPH-Insulin

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

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

Insulin Detemir vs. Insulin Glargin

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

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

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

Insulin Detemir vs. NPH-Insulin

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

Unter Insulin Detemir zeigte sich eine geringere Gewichtszunahme, und zwar im Mittel von ca. 0,4 kg/m² (gemessen am BMI). Die Relevanz des Unterschieds ist unklar.

Insulin Detemir vs. Insulin Glargin

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

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Kurzfassung	iii
Fazit	xiv
Tabellenverzeichnis	xxi
Abbildungsverzeichnis	xxviii
Abkürzungsverzeichnis	xxxii
1 Hintergrund	1
2 Ziele der Untersuchung	5
3 Projektablauf	6
3.1 Verlauf des Projekts	6
3.2 Zusammenfassung der Änderungen im Vergleich zum Vorbericht	6
4 Methoden	9
4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung	9
4.1.1 Population.....	9
4.1.2 Intervention und Vergleichsbehandlung	9
4.1.3 Zielgrößen	9
4.1.4 Studientypen.....	10
4.1.5 Sonstige Studiencharakteristika	11
4.1.6 Ein- / Ausschlusskriterien	11
4.2 Informationsbeschaffung	12
4.2.1 Literaturrecherche	12
4.2.2 Suche nach weiteren publizierten und nicht publizierten Studien	13
4.2.3 Identifizierung relevanter Studien	13
4.2.4 Suche nach zusätzlichen Informationen zu relevanten Studien	14
4.2.5 Informationen aus der Anhörung zum Vorbericht	14
4.3 Informationsbewertung	14
4.4 Informationssynthese und -analyse	17
4.4.1 Charakterisierung der Studien.....	17
4.4.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien	17
4.4.3 Meta-Analyse	18

4.4.3.1	Einbeziehung von Meta-Analysen randomisierter kontrollierter Studien auf Basis individueller Patientendaten (IPD).....	19
4.4.4	Sensitivitätsanalyse	20
4.4.5	Subgruppenanalyse.....	20
4.5	Änderungen im Vergleich zum Berichtsplan	20
4.5.1	Änderungen während der Erstellung des Vorberichts.....	20
4.5.2	Änderungen nach Veröffentlichung des Vorberichts.....	21
5	Ergebnisse	22
5.1	Ergebnisse der Informationsbeschaffung	22
5.1.1	Ergebnis der Literaturrecherche	22
5.1.2	Studienregister.....	25
5.1.3	Öffentlich zugängliche Zulassungsunterlagen	26
5.1.4	Unveröffentlichte Daten der Hersteller langwirksamer Insulinanaloga.....	26
5.1.4.1	Anfrage an die Hersteller langwirksamer Insulinanaloga	26
5.1.4.2	Übermittlung von Daten.....	28
5.1.4.3	Konsequenzen der Übermittlung von Daten seitens der Hersteller	29
5.1.5	Anfrage an Autoren.....	30
5.1.6	Resultierender Studienpool	30
5.2	Charakteristika der in die Bewertung eingeflossenen Studien	35
5.2.1	Studien mit Erwachsenen	35
5.2.1.1	Studiendesign und Studienpopulation	35
5.2.1.2	Inhaltliche Vergleichbarkeit der Studien.....	57
5.2.1.2.1	Therapievergleich Insulin Glargin vs. NPH-Insulin.....	57
5.2.1.2.2	Therapievergleich Insulin Detemir vs. NPH-Insulin.....	58
5.2.1.2.3	Therapievergleich Insulin Detemir vs. Insulin Glargin.....	59
5.2.1.3	Studien- und Publikationsqualität	63
5.2.2	Studien mit Kindern und Jugendlichen	71
5.2.2.1	Studiendesign und Studienpopulation	71
5.2.2.2	Inhaltliche Vergleichbarkeit der Studien.....	82
5.2.2.2.1	Therapievergleich Insulin Glargin vs. NPH-Insulin.....	82
5.2.2.2.2	Therapievergleich Insulin Detemir vs. NPH-Insulin.....	82
5.2.2.3	Studien- und Publikationsqualität	84
5.3	Ergebnisse zu Therapiezielen.....	88
5.3.1	Studien mit Erwachsenen	88
5.3.1.1	Folgekomplikationen und Mortalität.....	88
5.3.1.1.1	Augenhintergrundveränderungen.....	88

5.3.1.1.2	Gesamtmortalität	96
5.3.1.2	Hyperglykämische Stoffwechsellentgleisungen.....	97
5.3.1.3	Hypoglykämien unter Berücksichtigung des HbA1c-Wertes	99
5.3.1.3.1	Ausmaß der Blutzuckersenkung.....	100
5.3.1.3.2	Definition einer Hypoglykämie.....	111
5.3.1.3.3	Schwere und schwerwiegende Hypoglykämien.....	117
5.3.1.3.4	Schwere nächtliche Hypoglykämien	131
5.3.1.3.5	Gemeinsame Betrachtung von schweren / schwerwiegenden Hypoglykämien und der langfristigen Blutzuckersenkung	139
5.3.1.3.6	Nicht schwere Hypoglykämien	145
5.3.1.3.7	Nicht schwere nächtliche Hypoglykämien.....	153
5.3.1.3.8	Gemeinsame Betrachtung von nicht schweren Hypoglykämien und der langfristigen Blutzuckersenkung.....	161
5.3.1.4	Gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	167
5.3.1.4.1	Qualität des Ergebnisparameters gesundheitsbezogene Lebensqualität im Rahmen der Studien.....	171
5.3.1.4.2	Ergebnisse	176
5.3.1.5	Behandlungszufriedenheit	183
5.3.1.5.1	Qualität des Ergebnisparameters Behandlungszufriedenheit im Rahmen der Studien	192
5.3.1.5.2	Ergebnisse	193
5.3.1.6	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen.....	209
5.3.2	Studien mit Kindern und Jugendlichen	227
5.3.2.1	Folgekomplikationen und Mortalität.....	227
5.3.2.1.1	Augenhintergrundveränderungen.....	227
5.3.2.1.2	Gesamtmortalität	230
5.3.2.2	Hyperglykämische Stoffwechsellentgleisungen.....	230
5.3.2.3	Hypoglykämien unter Berücksichtigung des HbA1c-Wertes	232
5.3.2.3.1	Ausmaß der Blutzuckersenkung.....	233
5.3.2.3.2	Definition einer Hypoglykämie.....	237
5.3.2.3.3	Schwere und schwerwiegende Hypoglykämien.....	240
5.3.2.3.4	Schwere nächtliche Hypoglykämien	243
5.3.2.3.5	Gemeinsame Betrachtung von schweren / schwerwiegenden Hypoglykämien und der langfristigen Blutzuckersenkung	247
5.3.2.3.6	Nicht schwere Hypoglykämien	249
5.3.2.3.7	Nicht schwere nächtliche Hypoglykämien.....	251
5.3.2.3.8	Gemeinsame Betrachtung von nicht schweren Hypoglykämien und der langfristigen Blutzuckersenkung.....	256
5.3.2.4	Gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	258
5.3.2.4.1	Qualität des Ergebnisparameters gesundheitsbezogene Lebensqualität im Rahmen der Studie 4030.....	258

5.3.2.4.2	Ergebnisse	260
5.3.2.5	Behandlungszufriedenheit	262
5.3.2.6	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen.....	262
5.4	Sensitivitätsanalysen	268
5.5	Subgruppenanalysen.....	268
5.5.1	Studien mit Erwachsenen	268
5.5.1.1	Subgruppen Geschlecht und Alter.....	268
5.5.2	Studien mit Kindern	269
5.5.2.1	Subgruppe Alter	269
5.5.2.2	Subgruppe Geschlecht	273
5.6	Meta-Analysen randomisierter kontrollierter Studien auf Basis individueller Patientendaten (IPD).....	273
5.7	Zusammenfassung – Studien mit Erwachsenen	274
5.8	Zusammenfassung – Studien mit Kindern und Jugendlichen	285
6	Diskussion	293
6.1	Relevante Studien und deren (Publikations-)Qualität	293
6.2	Bewertung von nicht schweren Hypoglykämien	295
6.2.1	Relevanz nicht schwerer Hypoglykämien.....	295
6.2.2	Verwendung einer adjustierten Entscheidungsgrenze bei bestätigten nicht schweren Hypoglykämien	295
6.2.3	Bewertung von nicht schweren nächtlichen Hypoglykämien bei Kindern und Jugendlichen.....	297
6.3	Einfluss der Anwendungsmodalitäten des Basalinsulins auf die Übertragbarkeit der Studienergebnisse.....	297
6.3.1	Nicht optimierte Insulingabe in den Studien zu Insulin Glargin.....	299
6.3.2	Nicht optimierte Insulingabe in den Studien zu Insulin Detemir.....	299
6.4	Stellungnahmen zur Nutzenbewertung der Studien mit Kindern und Jugendlichen	301
6.4.1	Körperliche und psychosoziale Entwicklung.....	301
6.5	Schadenbewertung	301
6.6	Geringere Gewichtszunahme unter Insulin Detemir	303
6.7	Insulindosis	304
6.8	Studien außerhalb des geltenden Zulassungsstatus	305
6.9	Kongruenz mit anderen Bewertungen	306
6.9.1	Empfehlungen anderer Institutionen	306
6.9.2	Weitere systematische Übersichten.....	307

6.10	Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht	307
6.10.1	Vergleichsbehandlung	308
6.10.2	Fehlende Publikationen im Vorbericht	309
6.10.3	Bewertung der Umsetzung des ITT-Prinzips	309
6.10.4	IPD-Analysen	310
6.10.5	Segmentierung von Meta-Analysen	312
6.10.6	Aspekte bei der Bewertung von Patient-reported Outcomes (PROs)	313
6.10.7	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	313
6.10.8	Behandlungszufriedenheit	315
6.10.9	Hypoglykämien	315
7	Fazit	316
8	Liste der eingeschlossenen Studien	318
8.1	Insulin Glargin vs. NPH-Insulin	318
8.1.1	Studien mit Erwachsenen	318
8.1.2	Studien mit Kindern und Jugendlichen	319
8.2	Insulin Detemir vs. NPH-Insulin	320
8.2.1	Studien mit Erwachsenen	320
8.2.2	Studien mit Kindern und Jugendlichen	321
8.3	Insulin Detemir vs. Insulin Glargin	322
8.3.1	Studien mit Erwachsenen	322
9	Literatur	324
Anhang A: Suchstrategien		336
Anhang B: Liste der im Volltext überprüften, aber ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgründen		349
Anhang C: Liste der gescreenten systematischen Übersichten		352
Anhang D: Anfragen an Autoren und sonstige an Studien beteiligte Personen und deren Antworten		354
Anhang E: Daten der DPV-Wiss-Datenbank zur Injektionshäufigkeit von NPH- Insulin		355
Anhang F: Insulindosierungen zu Studienende		356
Anhang G: Kurzbeschreibungen bislang unveröffentlichter Studien		361
Anhang H: Darlegung potenzieller Interessenkonflikte der externen Sachverständigen		367

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht über die Einschlusskriterien.....	11
Tabelle 2: Übersicht über die Ausschlusskriterien.....	12
Tabelle 3: Studienpool zur Fragestellung Insulin Glargin vs. NPH-Insulin	32
Tabelle 4: Studienpool zur Fragestellung Insulin Detemir vs. NPH-Insulin	33
Tabelle 5: Studienpool zur Fragestellung Insulin Detemir vs. Insulin Glargin	34
Tabelle 6: Bewertete Studien – Übersicht zur Fragestellung Insulin Glargin vs. NPH- Insulin – Studien mit Erwachsenen	39
Tabelle 7: Bewertete Studien – Übersicht zur Fragestellung Insulin Detemir vs. NPH- Insulin – Studien mit Erwachsenen	41
Tabelle 8: Bewertete Studien – Übersicht zur Fragestellung Insulin Detemir vs. Insulin Glargin – Studien mit Erwachsenen	43
Tabelle 9: Diabetesbezogene Ein- / Ausschlusskriterien für Patienten: Insulin Glargin vs. NPH-Insulin – Studien mit Erwachsenen.....	44
Tabelle 10: Diabetesbezogene Ein- / Ausschlusskriterien für Patienten: Insulin Detemir vs. NPH-Insulin – Studien mit Erwachsenen	46
Tabelle 11: Diabetesbezogene Ein- / Ausschlusskriterien für Patienten: Insulin Detemir vs. Insulin Glargin – Studien mit Erwachsenen	47
Tabelle 12: Zielwerte und Therapieschemata in den eingeschlossenen Studien zur Fragestellung Insulin Glargin vs. NPH-Insulin – Studien mit Erwachsenen	48
Tabelle 13: Zielwerte und Therapieschemata in den Studien zur Fragestellung Insulin Detemir vs. NPH-Insulin – Studien mit Erwachsenen	49
Tabelle 14: Zielwerte und Therapieschemata in den Studien zur Fragestellung Insulin Detemir vs. Insulin Glargin – Studien mit Erwachsenen	51
Tabelle 15: Charakterisierung der Studienpopulation – Insulin Glargin vs. NPH-Insulin – Studien mit Erwachsenen	52
Tabelle 16: Charakterisierung der Studienpopulation – Insulin Detemir vs. NPH-Insulin – Studien mit Erwachsenen	54
Tabelle 17: Charakterisierung der Studienpopulation – Insulin Detemir vs. Insulin Glargin – Studien mit Erwachsenen	56
Tabelle 18: Übersicht über die inhaltliche Vergleichbarkeit der Studien zur Fragestellung Insulin Glargin vs. NPH-Insulin bei Erwachsenen.....	60
Tabelle 19: Übersicht über die inhaltliche Vergleichbarkeit der Studien zur Fragestellung Insulin Detemir vs. NPH-Insulin bei Erwachsenen.....	61

Tabelle 20: Übersicht über die inhaltliche Vergleichbarkeit der Studien zur Fragestellung Insulin Detemir vs. Insulin Glargin bei Erwachsenen.....	62
Tabelle 21: Studien- und Publikationsqualität zur Fragestellung Insulin Glargin vs. NPH- Insulin – Studien mit Erwachsenen	66
Tabelle 22: Studien- und Publikationsqualität zur Fragestellung Insulin Detemir vs. NPH- Insulin – Studien mit Erwachsenen	68
Tabelle 23: Studien- und Publikationsqualität zur Fragestellung Insulin Detemir vs. Insulin Glargin – Studien mit Erwachsenen.....	70
Tabelle 24: Bewertete Studien – Übersicht zur Fragestellung Insulin Glargin vs. NPH- Insulin – Studien mit Kindern und Jugendlichen	73
Tabelle 25: Bewertete Studien – Übersicht zur Fragestellung Insulin Detemir vs. NPH- Insulin – Studien mit Kindern und Jugendlichen	74
Tabelle 26: Diabetesbezogene Ein- / Ausschlusskriterien für Patienten: Insulin Glargin vs. NPH-Insulin – Studien mit Kindern und Jugendlichen.....	75
Tabelle 27: Diabetesbezogene Ein- / Ausschlusskriterien für Patienten: Insulin Detemir vs. NPH-Insulin – Studien mit Kindern und Jugendlichen	76
Tabelle 28: Zielwerte und Therapieschemata – Studien mit Kindern und Jugendlichen.....	77
Tabelle 29: Charakterisierung der Studienpopulation – Insulin Glargin vs. NPH-Insulin – Studien mit Kindern und Jugendlichen	80
Tabelle 30: Charakterisierung der Studienpopulation – Insulin Detemir vs. NPH-Insulin – Studien mit Kindern und Jugendlichen	81
Tabelle 31: Übersicht über die inhaltliche Vergleichbarkeit der Studien – Studien mit Kindern und Jugendlichen.....	83
Tabelle 32: Studien- und Publikationsqualität zur Fragestellung Insulin Glargin vs. NPH- Insulin – Studien mit Kindern und Jugendlichen	86
Tabelle 33: Studien- und Publikationsqualität zur Fragestellung Insulin Detemir vs. NPH- Insulin – Studien mit Kindern und Jugendlichen	87
Tabelle 34: Veränderungen des Augenhintergrundes zur Fragestellung Insulin Glargin vs. NPH-Insulin – Studien mit Erwachsenen.....	90
Tabelle 35: Veränderungen des Augenhintergrundes zur Fragestellung Insulin Detemir vs. NPH-Insulin – Studien mit Erwachsenen.....	93
Tabelle 36: Veränderungen des Augenhintergrundes zur Fragestellung Insulin Detemir vs. Insulin Glargin – Studien mit Erwachsenen.....	95
Tabelle 37: Todesfälle in den relevanten Studien – Studien mit Erwachsenen	96
Tabelle 38: Schwerwiegende Hyperglykämien – Studien mit Erwachsenen.....	98

Tabelle 39: HbA1c (%) im Studienverlauf: Insulin Glargin vs. NPH-Insulin – Studien mit Erwachsenen.....	101
Tabelle 40: HbA1c (%) im Studienverlauf: Insulin Detemir vs. NPH-Insulin – Studien mit Erwachsenen.....	106
Tabelle 41: HbA1c (%) im Studienverlauf: Insulin Detemir vs. Insulin Glargin – Studien mit Erwachsenen	110
Tabelle 42: Definition des Ereignisses „Hypoglykämie“, Insulin Glargin vs. NPH-Insulin – Studien mit Erwachsenen	113
Tabelle 43: Definition des Ereignisses „Hypoglykämie“, Insulin Detemir vs. NPH-Insulin – Studien mit Erwachsenen	115
Tabelle 44: Definition des Ereignisses „Hypoglykämie“ – Insulin Detemir vs. Insulin Glargin – Studien mit Erwachsenen.....	116
Tabelle 45: Schwere und schwerwiegende Hypoglykämien zur Fragestellung Insulin Glargin vs. NPH-Insulin – Studien mit Erwachsenen	119
Tabelle 46: Schwere und schwerwiegende Hypoglykämien zur Fragestellung Insulin Detemir vs. NPH-Insulin – Studien mit Erwachsenen	124
Tabelle 47: Schwere und schwerwiegende Hypoglykämien zur Fragestellung Insulin Detemir vs. Insulin Glargin – Studien mit Erwachsenen	130
Tabelle 48: Schwere nächtliche Hypoglykämien zur Fragestellung Insulin Glargin vs. NPH-Insulin – Studien mit Erwachsenen.....	132
Tabelle 49: Schwere nächtliche Hypoglykämien zur Fragestellung Insulin Detemir vs. NPH-Insulin – Studien mit Erwachsenen.....	136
Tabelle 50: Schwere nächtliche Hypoglykämien zur Fragestellung Insulin Detemir vs. Insulin Glargin – Studien mit Erwachsenen.....	138
Tabelle 51: Schematische Darstellung der gemeinsamen Betrachtung von schweren / schwerwiegenden Hypoglykämien und der langfristigen Blutzuckersenkung für den Vergleich Insulin Glargin vs. NPH-Insulin – Studien mit Erwachsenen.....	140
Tabelle 52: Schematische Darstellung der gemeinsamen Betrachtung von schweren / schwerwiegenden Hypoglykämien und der langfristigen Blutzuckersenkung für den Vergleich Insulin Detemir vs. NPH-Insulin – Studien mit Erwachsenen.....	142
Tabelle 53: Schematische Darstellung der gemeinsamen Betrachtung von schweren / schwerwiegenden Hypoglykämien und der langfristigen Blutzuckersenkung für den Vergleich Insulin Detemir vs. Insulin Glargin – Studien mit Erwachsenen.....	144

Tabelle 54: Nicht schwere Hypoglykämien in den Studien zur Fragestellung Insulin Glargin vs. NPH-Insulin – Studien mit Erwachsenen	148
Tabelle 55: Nicht schwere Hypoglykämien in den Studien zur Fragestellung Insulin Detemir vs. NPH-Insulin – Studien mit Erwachsenen	151
Tabelle 56: Nicht schwere Hypoglykämien in den Studien zur Fragestellung Insulin Detemir vs. Insulin Glargin – Studien mit Erwachsenen	152
Tabelle 57: Nicht schwere nächtliche Hypoglykämien in den Studien zur Fragestellung Insulin Glargin vs. NPH-Insulin – Studien mit Erwachsenen	154
Tabelle 58: Nicht schwere nächtliche Hypoglykämien in den Studien zur Fragestellung Insulin Detemir vs. NPH-Insulin – Studien mit Erwachsenen	158
Tabelle 59: Nicht schwere nächtliche Hypoglykämien in den Studien zur Fragestellung Insulin Detemir vs. Insulin Glargin – Studien mit Erwachsenen	160
Tabelle 60: Schematische Darstellung der gemeinsamen Betrachtung von nicht schweren Hypoglykämien und der langfristigen Blutzuckersenkung für den Vergleich Insulin Glargin vs. NPH-Insulin – Studien mit Erwachsenen	162
Tabelle 61: Schematische Darstellung der gemeinsamen Betrachtung von nicht schweren Hypoglykämien und der langfristigen Blutzuckersenkung für den Vergleich Insulin Detemir vs. NPH-Insulin – Studien mit Erwachsenen	164
Tabelle 62: Schematische Darstellung der gemeinsamen Betrachtung von nicht schweren Hypoglykämien und der langfristigen Blutzuckersenkung für den Vergleich Insulin Detemir vs. Insulin Glargin – Studien mit Erwachsenen	166
Tabelle 63: Gesamtübersicht über die vorliegenden Studien und jeweils verwendeten Instrumente zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität – Studien mit Erwachsenen	168
Tabelle 64: Allgemeine Beschreibung der in den Studien verwendeten Instrumente zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität – Studien mit Erwachsenen	169
Tabelle 65: Übersicht über die für die Bewertung der Studien wichtigen Kriterien für die verwendeten Instrumente zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität – Studien mit Erwachsenen	174
Tabelle 66: Ergebnisse zu einem Teilbereich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, erfasst mit dem W-BQ22 bzw. W-BQ12 – Insulin Glargin vs. NPH-Insulin – Studien mit Erwachsenen	178
Tabelle 67: Ergebnisse zu einem Teilbereich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, erfasst mit dem ITR-QoLN – Insulin Detemir vs. NPH-Insulin – Studien mit Erwachsenen	182

Tabelle 68: Gesamtübersicht über die vorliegenden Studien und jeweils verwendeten Instrumente für die Behandlungszufriedenheit – Studien mit Erwachsenen....	184
Tabelle 69: Allgemeine Beschreibung der in den Studien verwendeten Instrumente zur Erfassung der Behandlungszufriedenheit – Studien mit Erwachsenen	185
Tabelle 70: 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 – Studien mit Erwachsenen.....	189
Tabelle 71: Übersicht über die für die Bewertung der Studien wichtigen Kriterien für die verwendeten Instrumente zur Erfassung der Behandlungszufriedenheit – Insulin Detemir vs. NPH-Insulin bzw. Insulin Glargin – Studien mit Erwachsenen.....	191
Tabelle 72: Ergebnisse zur Behandlungszufriedenheit – Insulin Glargin vs. NPH-Insulin, jeweils 1x oder 2x täglich – Studien mit Erwachsenen.....	195
Tabelle 73: Ergebnisse zur Behandlungszufriedenheit – Insulin Glargin vs. NPH-Insulin, jeweils 1x täglich – Studien mit Erwachsenen.....	197
Tabelle 74: Ergebnisse zur Behandlungszufriedenheit – Insulin Detemir vs. NPH-Insulin – Studien mit Erwachsenen	203
Tabelle 75: Ergebnisse zur Behandlungszufriedenheit (DTSQs) – Insulin Detemir vs. Insulin Glargin – Studien mit Erwachsenen.....	206
Tabelle 76: Ergebnisse zur Behandlungszufriedenheit (ITSQ) – Insulin Detemir vs. Insulin Glargin – Studien mit Erwachsenen.....	207
Tabelle 77: Unerwünschte Ereignisse zur Fragestellung Insulin Glargin vs. NPH-Insulin – Studien mit Erwachsenen	210
Tabelle 78: Unerwünschte Ereignisse zur Fragestellung Insulin Detemir vs. NPH-Insulin – Studien mit Erwachsenen	217
Tabelle 79: Unerwünschte Ereignisse zur Fragestellung Insulin Detemir vs. Insulin Glargin – Studien mit Erwachsenen.....	223
Tabelle 80: Veränderungen des Augenhintergrundes – Studien mit Kindern und Jugendlichen	229
Tabelle 81: Todesfälle – Studien mit Kindern und Jugendlichen	230
Tabelle 82: Schwerwiegende Hyperglykämien – Studien mit Kindern und Jugendlichen....	231
Tabelle 83: HbA1c (%) im Studienverlauf: Insulin Glargin vs. NPH-Insulin – Studien mit Kindern und Jugendlichen.....	234

Tabelle 84: HbA1c (%) im Studienverlauf: Insulin Detemir vs. NPH-Insulin – Studien mit Kindern und Jugendlichen	236
Tabelle 85: Definition des Ereignisses „Hypoglykämie“ – Studien mit Kindern und Jugendlichen	238
Tabelle 86: Schwere und schwerwiegende Hypoglykämien – Studien mit Kindern und Jugendlichen	241
Tabelle 87: Schwere nächtliche Hypoglykämien – Studien mit Kindern und Jugendlichen .	245
Tabelle 88: Schematische Darstellung der gemeinsamen Betrachtung von schweren / schwerwiegenden Hypoglykämien und der langfristigen Blutzuckersenkung – Studien mit Kindern und Jugendlichen	248
Tabelle 89: Nicht schwere Hypoglykämien – Insulin Glargin vs. NPH-Insulin – Studien mit Kindern und Jugendlichen.....	249
Tabelle 90: Nicht schwere Hypoglykämien – Insulin Detemir vs. NPH-Insulin – Studien mit Kindern und Jugendlichen.....	251
Tabelle 91: Nicht schwere nächtliche Hypoglykämien – Insulin Glargin vs. NPH-Insulin – Studien mit Kindern und Jugendlichen	253
Tabelle 92: Nicht schwere nächtliche Hypoglykämien – Insulin Detemir vs. NPH-Insulin – Studien mit Kindern und Jugendlichen	255
Tabelle 93: Gemeinsame Betrachtung von nicht schweren Hypoglykämien und der langfristigen Blutzuckersenkung – Studien mit Kindern und Jugendlichen	257
Tabelle 94: Allgemeine Beschreibung der verwendeten Instrumente zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität – Studien mit Kindern und Jugendlichen	258
Tabelle 95: Übersicht über wichtige Kriterien für das verwendete Instrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität – Studien mit Kindern und Jugendlichen	259
Tabelle 96: Ergebnisse zur „gesundheitsbezogenen Lebensqualität“, erfasst mit dem DQOLY – Insulin Glargin vs. NPH-Insulin – Studien mit Kindern und Jugendlichen	261
Tabelle 97: Unerwünschte Ereignisse zur Fragestellung Insulin Glargin vs. NPH-Insulin – Studien mit Kindern und Jugendlichen	263
Tabelle 98: Unerwünschte Ereignisse zur Fragestellung Insulin Detemir vs. NPH-Insulin – Studien mit Kindern und Jugendlichen	267
Tabelle 99: HbA1c-Wert (%) – Insulin Glargin vs. NPH-Insulin, Subgruppen nach Alter – Studien mit Kindern und Jugendlichen	271

Tabelle 100: Symptomatische Hypoglykämien – Insulin Glargin vs. NPH-Insulin, Subgruppen nach Alter – Studien mit Kindern und Jugendlichen	272
Tabelle 101: Landkarte der Beleglage für langwirksame Insulinanaloga bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 in Bezug auf die präspezifizierten patientenrelevanten Zielgrößen – Studien mit Erwachsenen	281
Tabelle 102: Landkarte der Beleglage für langwirksame Insulinanaloga bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 in Bezug auf die präspezifizierten patientenrelevanten Zielgrößen – Studien mit Kindern und Jugendlichen.....	289
Tabelle 103: Häufigkeit der täglichen NPH-Insulin-Gabe bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 (nach DPV-Wiss-Datenbank, Stand Juni 2006).....	355
Tabelle 104: Insulindosierungen zu Studienende: Insulin Glargin vs. NPH-Insulin	356
Tabelle 105: Insulindosierungen zu Studienende: Insulin Detemir vs. NPH-Insulin	358
Tabelle 106: Insulindosierungen zu Studienende: Insulin Detemir vs. Insulin Glargin	360

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Bibliografische Literaturrecherche und Literaturscreening, endgültiger Studienpool für die Nutzenbewertung.....	24
Abbildung 2: Studienpool zur Nutzenbewertung der langwirksamen Insulinanaloga bei Patienten mit Typ-1-Diabetes-mellitus.....	31
Abbildung 3: Meta-Analyse zur HbA1c-Änderung, Insulin Glargin (einmal abends) vs. NPH-Insulin (ein- bzw. zweimal täglich) (Erwachsene).....	103
Abbildung 4: Meta-Analyse zur HbA1c-Änderung, Insulin Glargin vs. NPH-Insulin, jeweils einmal täglich abends (Erwachsene).....	104
Abbildung 5: Meta-Analyse zur HbA1c-Änderung, Insulin Glargin einmal täglich abends vs. NPH-Insulin bis zu viermal täglich (Erwachsene).....	105
Abbildung 6: Meta-Analyse zur HbA1c-Änderung, Insulin Detemir vs. NPH-Insulin, jeweils ein- oder zweimal täglich, ab Studienbeginn (Erwachsene)	109
Abbildung 7: Meta-Analyse zur Anzahl der Patienten mit schweren Hypoglykämien Insulin Glargin einmal täglich abends vs. NPH-Insulin ein- oder zweimal täglich (Erwachsene)	121
Abbildung 8: Meta-Analyse zur Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden Hypoglykämien, Insulin Glargin einmal täglich abends vs. NPH-Insulin ein- oder zweimal täglich (Erwachsene).....	121
Abbildung 9: Meta-Analyse zur Anzahl der Patienten mit schweren Hypoglykämien, Insulin Glargin vs. NPH-Insulin jeweils einmal täglich abends (Erwachsene) 122	
Abbildung 10: Meta-Analyse zur Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden Hypoglykämien, Insulin Glargin vs. NPH-Insulin, jeweils einmal täglich abends (Erwachsene)	122
Abbildung 11: Meta-Analyse Anzahl der Patienten mit schweren Hypoglykämien, Insulin Detemir vs. NPH-Insulin, jeweils ein- oder zweimal täglich ab Studienbeginn (Erwachsene)	127
Abbildung 12: Meta-Analyse Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden Hypoglykämien, Insulin Detemir vs. NPH-Insulin, jeweils ein- oder zweimal täglich ab Studienbeginn, Worst-Case Szenario (Erwachsene).....	127
Abbildung 13: Meta-Analyse Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden Hypoglykämien, Insulin Detemir vs. NPH-Insulin, jeweils ein- oder zweimal täglich an Studienbeginn, Best-Case Szenario (Erwachsene).....	127
Abbildung 14: Meta-Analyse Anzahl der Patienten mit schweren nächtlichen Hypoglykämien, Insulin Glargin einmal täglich abends vs. NPH-Insulin ein- oder zweimal täglich (Erwachsene).....	133

Abbildung 15: Meta-Analyse zum Anzahl der Patienten mit bestätigten Hypoglykämien; Insulin Glargin einmal täglich abends vs. NPH-Insulin ein- oder zweimal täglich (Erwachsene)	149
Abbildung 16: Meta-Analyse zur Anzahl der Patienten mit bestätigten nächtlichen Hypoglykämien; Insulin Glargin einmal täglich abends vs. NPH-Insulin ein- oder zweimal täglich (Erwachsene).....	156
Abbildung 17: Meta-Analyse zum W-BQ22 – Gesamtscore; Insulin Glargin vs. NPH-Insulin (Erwachsene).....	176
Abbildung 18: Meta-Analyse – Dimension Behandlungszufriedenheit – DTSQs; Insulin Glargin 1x abends vs. NPH-Insulin 1-2x täglich (Erwachsene).....	200
Abbildung 19: Meta-Analyse – Dimension Hyperglykämiewahrnehmung – DTSQs; Insulin Glargin 1x abends vs. NPH-Insulin 1-2x täglich (Erwachsene).....	200
Abbildung 20: Meta-Analyse – Dimension Hyperglykämiewahrnehmung – DTSQs; Insulin Glargin 1x abends vs. NPH-Insulin 1-2x täglich (Sensitivitätsanalyse: unadjustierten Mittelwerte) (Erwachsene)	201
Abbildung 21: Meta-Analyse – Dimension Hypoglykämiewahrnehmung – DTSQs; Insulin Glargin 1x abends vs. NPH-Insulin 1-2x täglich (Erwachsene).....	201
Abbildung 22: Meta-Analyse zur Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen; Insulin Glargin vs. NPH-Insulin (alle Therapieschemata) (Erwachsene).....	212
Abbildung 23: Meta-Analyse zur Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen; Insulin Glargin vs. NPH-Insulin (Sensitivitätsanalyse: Studien 3001 und 3004) (Erwachsene).....	213
Abbildung 24: Meta-Analyse zur Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen; Insulin Glargin vs. NPH-Insulin (Sensitivitätsanalyse: Studien 3101 und 4010) (Erwachsene).....	213
Abbildung 25: Meta-Analyse zur Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen; Insulin Glargin vs. NPH-Insulin (Sensitivitätsanalyse: Studien 4019 und Porcellati 2004) (Erwachsene)	213
Abbildung 26: Meta-Analyse zu Therapieabbrüchen wegen unerwünschter Ereignisse; Insulin Glargin vs. NPH-Insulin (alle Therapieschemata) (Erwachsene)	214
Abbildung 27: Meta-Analyse zur Anzahl der Patienten mit Reaktionen an der Einstichstelle; Insulin Glargin vs. NPH-Insulin (alle Therapieschemata) (Erwachsene)	215
Abbildung 28: Meta-Analyse zur Änderung des Körpergewichts; Insulin Glargin vs. NPH-Insulin (alle Therapieschemata) (Erwachsene)	216

Abbildung 29: Meta-Analyse zur Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen; Insulin Detemir vs. NPH-Insulin (alle Therapieschemata) (Erwachsene).....	219
Abbildung 30: Meta-Analyse zur Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen; Insulin Detemir vs. NPH-Insulin (Sensitivitätsanalyse: Studien 1476 und 1582) (Erwachsene).....	220
Abbildung 31: Meta-Analyse zu Therapieabbrüchen wegen unerwünschter Ereignisse; Insulin Detemir vs. NPH-Insulin (alle Therapieschemata) (Erwachsene)	220
Abbildung 32: Meta-Analyse zur Anzahl der Patienten mit Reaktionen an der Injektionsstelle; Insulin Detemir vs. NPH-Insulin (Erwachsene)	221
Abbildung 33: Meta-Analyse zur Änderung des Körpergewichts; Vergleich Insulin Detemir vs. NPH-Insulin (alle Therapieschemata) (Erwachsene).....	222
Abbildung 34: Meta-Analyse zum Anteil der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen; Insulin Detemir vs. Insulin Glargin (Erwachsene)	224
Abbildung 35: Meta-Analyse zu Therapieabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen; Insulin Detemir vs. Insulin Glargin (Erwachsene)	225
Abbildung 36: Meta-Analyse zum Anzahl der Patienten mit Reaktionen an der Injektionsstelle; Insulin Detemir vs. Insulin Glargin (Erwachsene)	225
Abbildung 37: Meta-Analyse zur Änderung des Körpergewichts; Insulin Detemir vs. Insulin Glargin (Erwachsene).....	226
Abbildung 38: Meta-Analyse zur Anzahl der Patienten mit schweren Hyperglykämien, Insulin Detemir vs. NPH-Insulin, jeweils ein- oder zweimal täglich (Kinder und Jugendliche).....	232
Abbildung 39: Meta-Analyse zur HbA1c-Änderung, Insulin Detemir vs. NPH-Insulin, jeweils ein- bzw. zweimal täglich (Kinder und Jugendliche).....	237
Abbildung 40: Meta-Analyse Anzahl der Patienten mit schweren Hypoglykämien, Insulin Detemir vs. NPH-Insulin, jeweils ein- oder zweimal täglich ab Studienbeginn (Kinder und Jugendliche)	243
Abbildung 41: Meta-Analyse Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden Hypoglykämien, Insulin Detemir vs. NPH-Insulin, jeweils ein- oder zweimal täglich ab Studienbeginn (Kinder und Jugendliche).....	243
Abbildung 42: Meta-Analyse Anzahl der Patienten mit schweren nächtlichen Hypoglykämien, Insulin Detemir vs. NPH-Insulin, jeweils ein- oder zweimal täglich ab Studienbeginn (Kinder und Jugendliche).....	244

Abbildung 43: Meta-Analyse Anzahl der Patienten mit bestätigten Hypoglykämien, Insulin Detemir vs. NPH-Insulin, jeweils ein- oder zweimal täglich ab Studienbeginn (Kinder und Jugendliche)	250
Abbildung 44: Meta-Analyse Anzahl der Patienten mit bestätigten nächtlichen Hypoglykämien, Insulin Detemir vs. NPH-Insulin, jeweils ein- oder zweimal täglich ab Studienbeginn (Kinder und Jugendliche)	254
Abbildung 45: Meta-Analyse zur Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen; Insulin Detemir vs. NPH-Insulin, jeweils ein- oder zweimal täglich ab Studienbeginn (Kinder und Jugendliche)	265
Abbildung 46: Meta-Analyse zur Änderung des BMI, Insulin Detemir vs. NPH-Insulin, jeweils ein- oder zweimal täglich ab Studienbeginn (Kinder und Jugendliche)	266

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
EMA	European Medicines Agency
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HTA	Health Technology Assessment
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITR-QoLN	Insulin Therapy related Quality of life at night
ITSQ-J	Insulin Treatment Satisfaction Questionnaire – Japan
ITT	Intention-to-Treat
KI	Konfidenzintervall
m	männlich
Max	maximal
Min	Minuten
N	Patientenzahl
NNT	Number needed to treat
OR	Odds Ratio
RCT	Randomised controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SD	Standardabweichung
SE	Standardfehler
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
w	weiblich
W	Wochen

1 Hintergrund

Diabetes mellitus

Diabetes mellitus ist eine Stoffwechselerkrankung, die durch Hyperglykämie in Folge 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 mellitus Typ 2 zwingend erforderlich.

Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1

Die Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1 beruht zwingend auf einer lebenslangen Substitution mit Insulin. Andere Therapieformen, wie z. B. die Inselzelltransplantation, befinden sich im experimentellen Stadium und stellen zurzeit noch keine Alternative zur Insulinbehandlung dar [1].

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

Bei der Insulintherapie unter Verwendung von Verzögerungsinsulinen unterscheidet man im Wesentlichen 2 Therapieformen: die konventionelle (CIT) und 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.

Im Gegensatz zur IIT steht eine Reihe von Arten der Insulinbehandlung, die verschiedene Formen der konventionellen Insulintherapie (CIT) darstellen. Diese 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 ein- bis zweimaliger Gabe von einem Mischinsulinpräparat bis zu einer kombinierten Gabe von Verzögerungs- und kurzwirksamen Insulinen. Diese Form der Insulintherapie wird bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 nur in Ausnahmefällen angewendet.

Da die Begrifflichkeiten der verschiedenen Therapieregimes international nicht einheitlich verwendet werden, werden im Folgenden die oben stehenden Definitionen verwendet, die auch bei der Bewertung der in den einzuschließenden Studien angewandten Therapieform Anwendung finden werden.

Insulin und Insulinanaloga

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

Langwirksame Insulinanaloga wurden mit dem Ziel einer möglichst gleichmäßigen Freisetzung von Insulin über einen langen Zeitraum entwickelt, um im Vergleich zu den bisherigen konventionellen Verzögerungsinsulinen auf Basis von Humaninsulin (z. B. NPH-Insulin) eine längere Wirkdauer und / oder eine geringere Wirkspiegelvariabilität zu erreichen. Zurzeit sind für die Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1 die langwirksamen Insulinanaloga Insulin Detemir (Levemir®) und Insulin Glargin (Lantus®) zugelassen.

Bei Insulin Detemir fehlt im Vergleich zu Humaninsulin die 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 Absorption und Wirkprofil im Vergleich zu NPH-Insulin reproduzierbarer machen. Abhängig von der Dosis wirkt Insulin Detemir bis zu 24 Stunden lang mit einer maximalen Serumkonzentration nach 6 bis 8 Stunden [2]. Insulin Detemir wurde in früheren Studien in unterschiedlichen molaren Konzentrationen verwendet, z. B. 600 nmol/ml, 1200 nmol/ml und 2400 nmol/ml [3]. Unterschiedliche Konzentrationen können zu unterschiedlichen

Wirkprofilen führen [3]. In Deutschland sind aktuell ausschließlich Zubereitungen mit einer Wirkstoffkonzentration von 2400 nmol/ml erhältlich [4].

Insulin Glargin unterscheidet sich von Humaninsulin durch den Austausch der Aminosäure Asparagin an Position 21 der A-Kette gegen Glycin sowie durch 2 zusätzliche Argininmoleküle am Ende der B-Kette. Als Resultat ist Insulin Glargin im sauren Milieu löslich, im physiologischen pH-Wert des Subkutangewebes bildet sich ein homogenes Mikropräzipitat in der Art eines Gels. Dadurch verzögert sich die Absorption mit Wirkeintritt nach 2 bis 4 Stunden und einer Wirkdauer von mehr als 24 Stunden [5]. Laut Fachinformation soll Insulin Glargin einmal täglich injiziert werden. Die Injektion kann zu einem beliebigen Tageszeitpunkt, jedoch jeden Tag zur gleichen Zeit, erfolgen [6]. Zur Stabilisierung der Zubereitung wird Insulin Glargin Zink beigemischt. In früheren Studien wurden unterschiedliche Zinkanteile verwendet, z. B. 15 µg/ml, 30 µg/ml oder 80 µg/ml [7,8]. Unterschiedliche Zinkanteile können zu unterschiedlichen Wirkprofilen führen [7]. In Deutschland sind aktuell ausschließlich Zubereitungen mit einem Zinkanteil von 30 µg/ml verfügbar [9].

Aus der geänderten Pharmakokinetik und Pharmakodynamik der langwirksamen Insulinanaloga lassen sich potenzielle Vorteile hypothetisch ableiten, z. B. eine geringere Hypoglykämierate und eine stabilere, d. h. im Tagesverlauf gleichmäßigere Blutzucker senkende Wirkung. Dies wiederum könnte mit gesteigerter Lebensqualität und höherer Behandlungszufriedenheit der Patienten einhergehen.

Langfristige Komplikationen des Diabetes mellitus Typ 1

Durch Interventionsstudien wurde wiederholt nachgewiesen, dass eine langfristige intensive Blutzuckersenkung mit Insulin die Häufigkeit des Auftretens und die Progression der diabetischen Retinopathie, der diabetischen Nephropathie und der diabetischen Neuropathie reduziert respektive verzögert [10]. In epidemiologischen Studien ist zu beobachten, dass das Auftreten kardiovaskulärer Todesfälle mit dem Vorliegen einer diabetischen Nephropathie assoziiert ist [11]. Dadurch könnte der HbA1c-Wert durchaus eine indirekte Bedeutung für das Risiko makrovaskulärer Komplikationen haben. Die direkte Bedeutung der Blutzuckersenkung für die Reduktion makrovaskulärer Ereignisse ist bislang jedoch unklar. Die Therapie war in den relevanten Interventionsstudien insbesondere auf eine Reduktion präprandialer Blutzuckerwerte und des HbA1c-Werts ausgerichtet. Die Evidenz aus den vorliegenden Interventionsstudien bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 unterstützt daher die Hypothese, dass der HbA1c-Wert als Maß für die langfristige Blutzuckereinstellung einen geeigneten Surrogatparameter für mikrovaskuläre Folgekomplikationen darstellt [10,12]. Für die gezielte Senkung postprandialer Blutzuckerwerte ist hingegen unklar bzw. umstritten, ob und inwieweit diese die Rate schwerwiegender mikro- und / oder makrovaskulärer Ereignisse reduziert [13,14].

Da insulinspezifische nützliche oder schädliche Effekte nicht ausgeschlossen werden können, ist in jedem Fall die alleinige Verwendung von Parametern der Blutzuckersenkung zur Nutzenbewertung der Analoga allerdings unzureichend.

Gegenüberstellung Nutzen- und Schadenaaspekte

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 für 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 [15]. Hintergrund für diese Entscheidung war das gehäufte Auftreten von Retinopathieprogressionen unter Insulin Glargin in einer Studie bei Patienten mit Typ-2-Diabetes-mellitus. Diese Studie wurde im Jahr 2007 abgeschlossen. In dieser 5-Jahres-Studie zeigte sich kein Hinweis auf einen höheren Schaden von Insulin Glargin gegenüber NPH-Insulin hinsichtlich des Auftretens oder der Progression von Retinopathien [16].

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 [17,18] in der wissenschaftlichen Fachöffentlichkeit geführt.

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

2 Ziele der Untersuchung

Ziele der vorliegenden Untersuchung sind

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

und

- die vergleichende Nutzenbewertung langwirksamer Insulinanaloga untereinander

jeweils bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 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 1 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 16.10.2005 wurde am 23.10.2005 im Internet veröffentlicht. Nachfolgend wurde am 22.06.2007 ein Amendment 1 zum Berichtsplan veröffentlicht. Zu der Version 1.0 des Berichtsplans und dem Amendment 1 konnten bis zum 26.07.2007 Stellungnahmen eingereicht werden. Unklare Aspekte aus den schriftlichen Stellungnahmen zum Berichtsplan und dem Amendment 1 wurden am 30.08.2007 in einer wissenschaftlichen Erörterung mit den Stellungnehmenden diskutiert. Die Stellungnahmen und die Dokumentation der Erörterung sind in einem gesonderten Dokument („Dokumentation und Würdigung der Stellungnahmen zum Berichtsplan“) im Internet veröffentlicht. Im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren wurde ein überarbeiteter Berichtsplan (Version 2.0 vom 21.01.2008) publiziert.

Die vorläufige Bewertung, der Vorbericht, wurde am 07.07.2009 im Internet publiziert. Zu diesem Vorbericht konnten bis einschließlich 06.08.2009 Stellungnahmen von allen interessierten Personen, Institutionen und Gesellschaften einschließlich Privatpersonen, Fachgesellschaften und Industrieunternehmen abgegeben werden. Unklare Aspekte aus den Stellungnahmen wurden dann am 22.09.2009 in einer wissenschaftlichen Erörterung hinsichtlich ihrer Relevanz für den Abschlussbericht mit den Stellungnehmenden diskutiert. Der Vorbericht wurde zusätzlich einem externen Review unterzogen.

Im Anschluss an die wissenschaftliche Erörterung erstellte das IQWiG den vorliegenden Abschlussbericht, der 8 Wochen nach Übermittlung an den G-BA im Internet veröffentlicht wird. Die zum Vorbericht eingegangenen Stellungnahmen und das Protokoll der wissenschaftlichen Erörterung werden in einem gesonderten Dokument „Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Vorbericht“ zeitgleich mit dem Abschlussbericht im Internet bereit gestellt.

3.2 Zusammenfassung der Änderungen im Vergleich zum Vorbericht

- Im Abschlussbericht ergaben sich neben redaktionellen Anpassungen folgende Änderungen im Vergleich zum Vorbericht:

- Übermittlung von 2 Studienberichten zu bereits im Vorbericht identifizierten Studien zu Insulin Detemir (Studien 1476 und 1604); dadurch Einschluss der Studie 1604 und Ergänzung der publizierten Daten der Studie 1476
- Nachrecherche in den bibliografischen Datenbanken im Juli 2009, dadurch Identifikation von 3 weiteren relevanten Publikationen zu bereits eingeschlossenen Studien
- Nachrecherche in Studienregistern im Juli 2009; dadurch Identifikation von 1 weiteren relevanten Studie zum Vergleich Insulin Detemir vs. NPH-Insulin bei Kindern und Jugendlichen (Studie 1689). Zu dieser unpublizierten Studie wurde der Studienbericht angefragt und übermittelt. Die Studie 1689 wurde bei der Nutzenbewertung berücksichtigt.
- Im Rahmen der Anhörung wurden Zusatzinformationen zu diversen Studien zum Vergleich Insulin Detemir vs. NPH-Insulin übermittelt. Diese wurden bei der Nutzenbewertung berücksichtigt.
- Die Zielgrößen der Nutzenbewertung wurden um die Punkte „körperliche Entwicklungsstörungen“ und „psychosoziale Entwicklungsstörungen“ ergänzt. Es wurden allerdings keine relevanten Studien identifiziert, in denen diese Aspekte als Zielgrößen definiert waren. Entsprechend wurde das Fazit des Berichts ergänzt (Abschnitt 4.1.3 und Kapitel 7).
- Aufgrund der Stellungnahmen zum Vorbericht wurden die Studien 1372 und 1430 in unterschiedlichen Therapieschemata betrachtet.
- In der Studie Porcellati 2004 zum Vergleich Insulin Glargin vs. NPH-Insulin wurde die NPH-Insulin-Gabe nicht an die individuelle Situation des Patienten angepasst. Sie wurde daher nachrangig zur Studie 4019 gewertet.
- Im Ergebnisteil wurde die Problematik des offenen Studiendesigns bei patientenberichteten Endpunkten deutlicher adressiert.
- Aufgrund der Stellungnahmen zum Vorbericht wurde eine neutralere Formulierung der Effekte hinsichtlich des Gewichtsverlaufs gewählt.
- Die Begrifflichkeit hinsichtlich der Bewertung der Ergebnisse der Studie 1595 wurde zur Wahrung der Konsistenz in der Landkarte der Beleglage und dem Fazit so wie im Ergebnisteil gewählt. Eine Änderung der Gesamtaussage ergab sich durch diese Änderung nicht.

- Bei der Überarbeitung des Berichts wurde ein Zahlendreher für die Studie 1582 bei schwerwiegenden Hyperglykämien korrigiert. Dies hatte keine Auswirkung auf das Fazit der vorliegenden Nutzenbewertung.

4 Methoden

Die Methoden zur Erstellung des Berichts wurden im Berichtsplan vorab festgelegt. Sofern sich im Verlauf der Berichtserstellung diesbezüglich Änderungen ergeben haben, sind diese in Abschnitt 4.5 dargestellt.

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 1 laut Studienangabe, z. B. nach Definition der WHO [19].

4.1.2 Intervention und Vergleichsbehandlung

Eingeschlossen wurden Studien, in denen eines der 2 in Kapitel 2 genannten langwirksamen Insulinaloga untersucht wurde, entweder im Vergleich zu einer Behandlung mit einem auf Humaninsulin basierendem Verzögerungsinsulin (z. B. NPH-Insulin) oder dem jeweils anderen langwirksamen Insulinalogon. Im Falle einer Kombinationsbehandlung des Insulinalogons mit einer anderen Blutzucker senkenden Behandlung (z. B. Insulin Glargin kombiniert mit einem kurzwirksamen Insulinalogon) musste diese zusätzliche Blutzucker senkende Behandlung (kurzwirksames Insulinalogon) sowohl Bestandteil der Vergleichsbehandlung als auch in Deutschland zugelassen und verfügbar sein.

Die Applikation der Prüfsubstanzen musste in beiden Gruppen subkutan über einen identischen Mechanismus (z. B. mittels multipler subkutaner Injektionen) erfolgen.

4.1.3 Zielgrößen

Für die Untersuchung wurden folgende Zielgrößen verwendet, die eine Beurteilung patientenrelevanter Therapieziele ermöglichen:

- Erblindung sowie deren Vorstufen (Veränderungen des Augenhintergrundes oder des Visus)
- terminale Niereninsuffizienz mit Dialysenotwendigkeit
- Amputation (Minor- und Majoramputation)
- ketoazidotisches Koma

- gemeinsame Betrachtung des HbA1c-Wertes und des Auftretens von Hypoglykämien, insbesondere schwerer Hypoglykämien*
- Gesamtmortalität
- kardiale Morbidität und Mortalität
- zerebrale Morbidität und Mortalität
- gefäßbedingte nichtkardiale und nichtzerebrale Morbidität und Mortalität
- stationäre Behandlung jeglicher Ursache
- Symptomatik bedingt durch chronische Hyperglykämie
- unerwünschte Arzneimittelwirkungen
- gesundheitsbezogene Lebensqualität (einschließlich der Berufsfähigkeit und sonstiger Aktivitäten des täglichen Lebens)
- Therapiezufriedenheit
- Für Kinder und Jugendliche wurden zusätzlich folgende Zielgrößen verwendet:
- körperliche Entwicklungsstörungen
- psychosoziale Entwicklungsstörungen

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

4.1.4 Studientypen

Randomisierte klinische 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 randomisierten kontrollierten Studien möglich und praktisch durchführbar.

In den vorliegenden Bericht gingen daher ausschließlich randomisierte kontrollierte Studien (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 vaskulärer 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, um eine hinreichend lange Behandlungs- und Beobachtungsdauer nach der Ein- bzw. Umstellungsphase zu gewährleisten. Die Mindeststudiendauer von 24 Wochen für den Studieneinschluss ist auch mit den Anforderungen der European Medicines Agency (EMA) konform, die eine Studiendauer von mindestens 6 bis 12 Monaten für konfirmatorische Studien mit Insulinanaloga fordert [20].

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 über die Einschlusskriterien

Einschlusskriterien	
E1	Patienten mit manifestem Diabetes mellitus Typ 1 ^a wie unter 4.1.1 definiert
E2	Intervention: Insulin Detemir oder Insulin Glargin wie unter 4.1.2 definiert
E3	Vergleichsbehandlung: auf Humaninsulin basierendes Verzögerungsinsulin oder anderes langwirksames Insulinanalogon wie unter 4.1.2 definiert
E4	Daten zu den in 4.1.3 formulierten Zielgrößen verfügbar
E5	Randomisierte kontrollierte Studie
E6	Behandlungsdauer \geq 24 Wochen (bei Cross-over-Studien je Periode)
a: Der editorielle Fehler aus dem Berichtsplan 2.0 wurde korrigiert.	

Tabelle 2: Übersicht über die Ausschlusskriterien

Ausschlusskriterien	
A1	Tierexperimentelle Studien
A2	Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformation
A3	Keine Vollpublikation verfügbar ^a
a: Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch die nicht vertrauliche Weitergabe eines Studienberichts an das Institut oder die nicht vertrauliche Bereitstellung eines Berichts über die Studien, der den Kriterien des CONSORT-Statements [21] 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 Diabetes mellitus Typ 1 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 Juli 2009.

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 Juli 2009).

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>), der U.S. National Library of Medicine des National Institute of Health (<http://www.clinicaltrials.gov>) und im Studienregister der Firma Novo Nordisk unter <http://www.novonordisk-trials.com>
- Suche auf den Internetseiten <http://www.ema.europa.eu/> 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 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 Extraktion der Daten publizierter Studien wurde anhand von standardisierten Datenextraktionsbögen vorgenommen. Ein Reviewer führte die Datenextraktion unter Verwendung des Extraktionsbogens durch. Ein zweiter Reviewer überprüfte nach separater Durchsicht der jeweiligen Volltexte unabhängig vom ersten Reviewer die Extraktion. Etwaige Diskrepanzen in der Bewertung wurden durch Diskussion zwischen den Reviewern aufgelöst.

Angaben zu folgenden Aspekten der Studienqualität wurden systematisch extrahiert:

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

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

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

Verblindung

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

Fallzahlplanung

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

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 (ITT-Analyse adäquat: 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. kurzwirksame Insuline, 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 Therapiezielen und Zielgrößen geordnet gegenübergestellt und vergleichend beschrieben. Dabei wurden folgende Zielgrößen berücksichtigt:

Zielgrößen der Nutzenbewertung	Operationalisierung der Zielgrößen in den Studien
Gesamtmortalität	▪ Todesfälle im Verlauf der Studie
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
Amputationen (Minor- und Majoramputationen)	▪ keine relevanten Daten verfügbar
stationäre Behandlungen jeglicher Ursache	▪ keine relevanten Daten verfügbar
hyperosmolare bzw. ketoazidotische Komata, Symptomatik bedingt durch chronische Hyperglykämie	▪ schwerwiegende Hyperglykämien

(Fortsetzung)

Zielgrößen der Nutzenbewertung	Operationalisierung der Zielgrößen in den Studien
gemeinsame Betrachtung des HbA1c-Wertes und des Auftretens von Hypoglykämien, insbesondere schwerer Hypoglykämien	<ul style="list-style-type: none"> ▪ schwere bzw. schwerwiegende Hypoglykämien ▪ nächtliche schwere bzw. schwerwiegende Hypoglykämien ▪ leichte, durch Blutzuckermessung bestätigte Hypoglykämien ▪ leichte nächtliche durch Blutzuckermessung bestätigte Hypoglykämien ▪ HbA1c-Wert
unerwünschte Arzneimittelwirkungen	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Gesamtrate unerwünschter Ereignisse ▪ schwerwiegende unerwünschte Ereignisse ▪ Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse ▪ Veränderung des Körpergewichts / BMI ▪ Reaktionen an der Einstichstelle
gesundheitsbezogene Lebensqualität (einschließlich der Berufsfähigkeit und sonstiger Aktivitäten des täglichen Lebens)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ergebnisse krankheitsspezifischer Lebensqualitätsfragebögen (oder von Fragebögen, die Teilbereiche der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfassen) ▪ Patientenfragebogen zum Einfluss von Diabetes mellitus auf tägliche Aktivitäten
Therapiezufriedenheit	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ergebnisse zur Therapiezufriedenheit

4.4.3 Meta-Analyse

Daten zu einer Zielgröße sollten in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, sofern die Studienlage es inhaltlich und methodisch als sinnvoll erscheinen ließ. Die Meta-Analysen wurden auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten durchgeführt. Mittels Forest-Plots wurden die Effektschätzer und Konfidenzintervalle der Studien zusammenfassend dargestellt. Anschließend erfolgte die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf das Vorliegen von Heterogenität [22]. War die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam ($p > 0,2$ für Heterogenitätstest), wurde der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt. Ansonsten sollten die Ergebnisse zum einen nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt, zum anderen hinsichtlich potenziell Heterogenität erzeugender Faktoren untersucht werden.

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 Mittelwertdifferenz als Effektmaß eingesetzt.

Bei binären Variablen wurden Meta-Analysen mit dem Odds Ratio als Distanzmaß durchgeführt. Im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse mit dem relativen Risiko als Distanzmaß (nicht dargestellt) ergab in keinem Fall einen nennenswerten Unterschied im Ergebnis.

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 [23]. 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)
- Behandlungsdauer

4.4.5 Subgruppenanalyse

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

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

Für den Fall einer auffälligen Heterogenität 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 Lauf der Bearbeitung des Projekts ergaben sich folgende Änderungen und Ergänzungen des Vorgehens bei der Nutzenbewertung im Vergleich zu der im Berichtsplan Version 2.0 dargestellten Methodik.

- Aufgrund der Stellungnahmen zum Vorbericht A05-03 „Langwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2“ wurde in der vorliegenden Nutzenbewertung die Bewertung nicht schwerer Hypoglykämien analog der Vorgehensweise zum Abschlussbericht A05-03 vorgenommen. Diejenigen nicht

schweren Hypoglykämien (gesamt, tagsüber, nächtlich), die durch eine Kombination aus Hypoglykämie-assoziierten Symptomen und einer bestätigenden Blutzuckermessung unterhalb eines bestimmten Wertes definiert waren, wurden somit für das Fazit berücksichtigt. 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 5.3.1.3.6.

- Aufgrund der Beobachtung, dass in der Nutzenbewertung der langwirksamen Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 unter Insulin Detemir der Insulinbedarf gegenüber NPH-Insulin und Insulin Glargin erhöht war, wurden die Insulindosen auch für die vorliegende Nutzenbewertung extrahiert. Die Ergebnisse hierzu waren jedoch nicht relevant für das Fazit.
- Im Gegensatz zur Darstellung im Berichtsplan wurden keine Sensitivitätsanalysen hinsichtlich der in den Publikationen beschriebenen Intention-to-Treat-Auswertungen versus Per-Protokoll-Auswertungen durchgeführt. Da die Intention-to-Treat-Auswertungen für das IQWiG die maßgeblichen Analysen darstellen, wurde darauf verzichtet.

4.5.2 Änderungen nach Veröffentlichung des Vorberichts

- Im Abschlussbericht ergab sich keine Änderung der Methodik im Vergleich zum Vorbericht.

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 sowohl für Typ-1-Diabetes-mellitus als auch für Typ-2-Diabetes-mellitus (Auftrag A05-03) gemeinsam durchgeführt. Eine Suche nach nur einer Indikation hätte entsprechend weniger Treffer ergeben.

Nach Ausschluss von 1279 Duplikaten ergaben sich zunächst 1751 Treffer. Unter den vorliegenden Zitaten wurden 1713 aufgrund des Abstracts bzw. Titels als nicht relevant eingestuft. Der Ausschlussgrund war bei diesem Schritt in den meisten Fällen thematische Irrelevanz. In diesen zitierten Artikeln wurde das Thema langwirksame Insulinanaloga gar nicht oder nicht für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 behandelt oder es handelte sich nicht um Originalstudien, sondern um Kommentare zu solchen Studien o. Ä.

Von den 38 im Volltext gesichteten Publikationen wurden 15 Arbeiten von beiden Reviewern übereinstimmend als relevant identifiziert. Die Zitate der 23 im Volltext gesichteten, aber nicht relevanten Publikationen finden sich unter Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Anhang B.

Eine dieser Publikationen wurde erst nach Diskussion ausgeschlossen (Mianowska, 2007 [24]). Diese Studie wurde nicht in die Nutzenbewertung eingeschlossen, da die zusätzliche Diabetestherapie zwischen den Behandlungsgruppen unterschiedlich war. In dieser Studie wurde bei 15 Kindern mit Diabetes mellitus Typ 1 eine Behandlung mit Insulin Glargin mit einer Behandlung mit NPH-Insulin bei einer Laufzeit von 6 Monaten pro Periode im Cross-over-Design verglichen. Nur für die Behandlung mit Insulin Glargin wurde eine Schulung zur Verwendung des Insulins vorgenommen. Die Schulung der Patienten im Umgang mit dem Insulin ist ein wesentlicher Bestandteil der Therapie, der maßgeblichen Einfluss auf die für die Beantwortung der vorliegenden Fragestellung herangezogenen Zielgrößen haben kann.

Die Suche nach relevanter Sekundärliteratur identifizierte insgesamt 20 systematische Übersichten oder HTA-Berichte (siehe Anhang C). Aus diesen wurden keine zusätzlichen Primärstudien identifiziert.

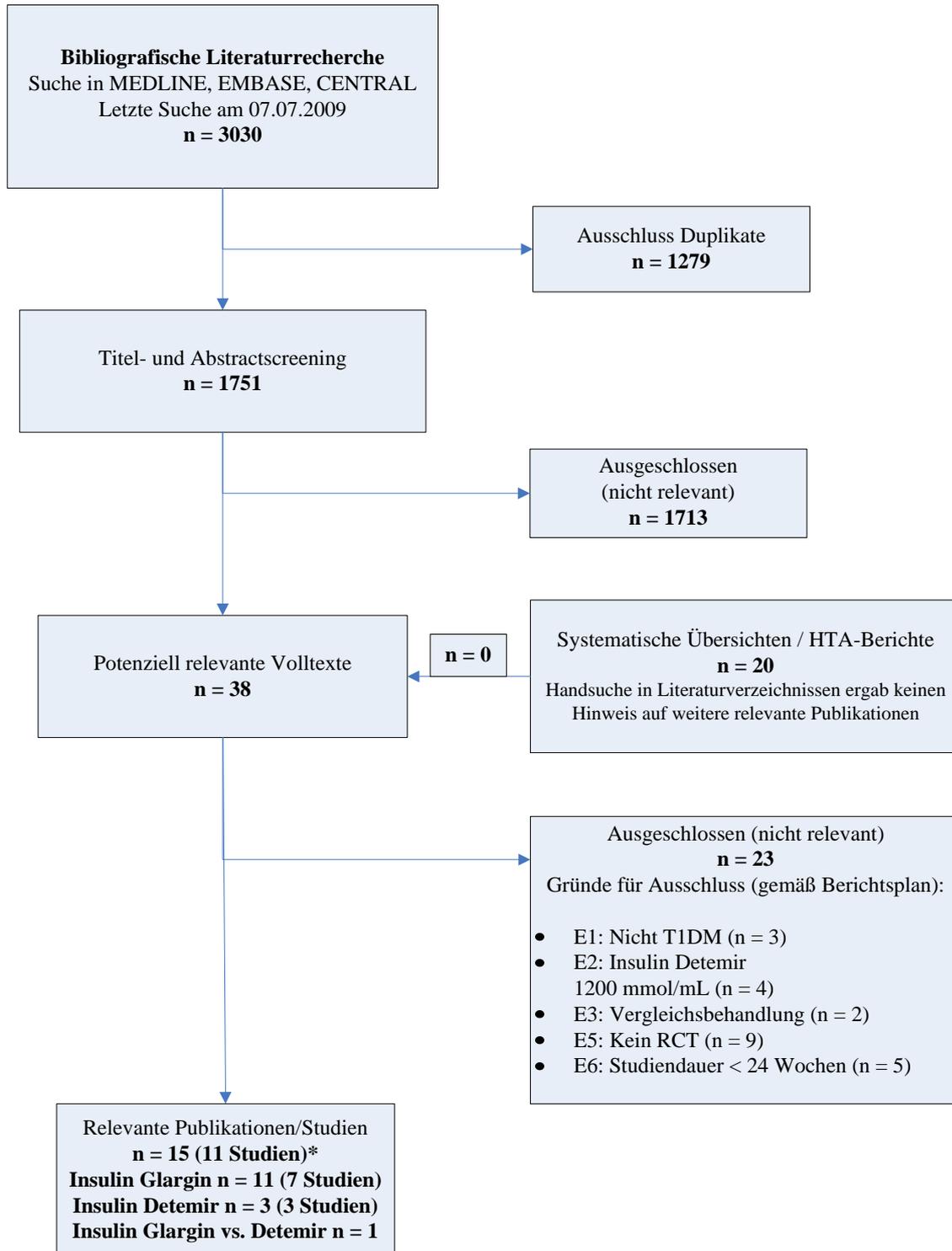


Abbildung 1: Bibliografische Literaturrecherche und Literaturscreening, endgültiger Studienpool für die Nutzenbewertung

* 2 weitere in Abschnitt 5.1.6 aufgeführte Publikationen [25,26] sind in den durchsuchten Datenbanken nicht enthalten und wurden nur über die zur Verfügung gestellten Studienlisten der Firma Sanofi-Aventis identifiziert (siehe Abschnitt 5.1.4.1) bzw. durch die Suche im Studienregister der Firma Novo Nordisk (siehe Abschnitt 5.1.2).

5.1.2 Studienregister

Unter <http://www.clinicalstudyresults.org> fanden sich folgende für den Bericht weitere Informationen liefernde Dokumente (letzter Zugriff im Juli 2009):

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

- HOE901/3001: Home 2005 als Publikation genannt
- HOE901/3004: Ratner 2000 als Publikation genannt
- HOE901/4010: Fulcher 2005 als Publikation genannt
- HOE901/4019: kein Publikationsort genannt
- HOE901/4030: kein Publikationsort genannt

B) zu Insulin Detemir: Verweis auf das Studienregister der Firma Novo Nordisk unter <http://www.novonordisk-trials.com>. Dort fanden sich Hinweise auf folgende potenziell relevante Studien (letzter Zugriff im Juli 2009):

- NN304-1372: Pieber 2007 [27] sowie mehrere Abstract- bzw. Posterpublikationen genannt
- NN304-1379: Robertson 2007 [28] sowie Robertson 2004a und Robertson 2004b sind als Abstract- bzw. Posterpublikation genannt.
- NN304-1430: Nach Angaben des Studienregisters ist eine Publikation in Vorbereitung.
- NN304-1476: Kobayashi 2007 [26] sowie 2 weitere Abstract- bzw. Posterpublikationen genannt
- NN304-1582: Nach Angaben des Studienregisters ist eine Publikation in Vorbereitung.
- NN304-1595: Bartley 2008 [29] als Abstract- bzw. Posterpublikation genannt
- NN304-1604: Nach Angaben des Studienregisters ist eine Publikation in Vorbereitung.

Unter <http://www.clinicaltrials.gov> fanden sich Hinweise auf folgende weitere Informationen liefernde Dokumente (letzter Zugriff im Juli 2009):

NN304-1689: kein Publikationsort genannt

- Mit Ausnahme der japanischen Publikation der Studie 1476 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.ema.europa.eu/> fanden sich folgende für den Bericht weitere Informationen liefernde Dokumente (letzter Zugriff am 31.03.2008):

- zu Insulin Glargin: Scientific Discussion zu Lantus von 2005 [30]
- zu Insulin Detemir: Scientific Discussion zu Levemir von 2004 [31]

Unter <http://www.fda.gov> fanden sich folgende für den Bericht weitere Informationen liefernde Dokumente (letzter Zugriff am 31.03.2008):

zu Insulin Glargin:

- zum Zulassungsantrag 21-081: Medical Review [32] und Statistical Review [33]

zu Insulin Detemir:

- zum Zulassungsantrag 21-536: Medical Review [3] und Statistical Review [34]
- In keinen auf der Webseite der EMEA bzw. FDA identifizierten Dokumenten fanden sich Hinweise auf zusätzliche relevante Studien.

5.1.4 Unveröffentlichte Daten der Hersteller langwirksamer Insulinanaloga

5.1.4.1 Anfrage an die Hersteller langwirksamer Insulinanaloga

Die Firmen Novo Nordisk (Insulin Detemir) und Sanofi Aventis (Insulin Glargin) wurden zunächst um den Abschluss einer vertraglichen Vereinbarung hinsichtlich der Verwendung nicht publizierter Daten im vorliegenden Bericht (Vertraulichkeitsvereinbarung) sowie um die Übermittlung einer Liste (einschließlich entsprechender Abschnitte aus Zulassungsdokumenten) aller relevanten mit dem jeweiligen Präparat durchgeführten Studien gebeten. Beide Firmen haben solche Listen 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 zur Verfügung. Bei der Sichtung dieser Unterlagen wurden folgende potenziell relevante Studien identifiziert:

- HOE901/3001 [35], im Weiteren „3001“ genannt
- HOE901/3003 [36], im Weiteren „3003“ genannt
- HOE901/3004 [37], im Weiteren „3004“ genannt
- HOE901/3101 [38], im Weiteren „3101“ genannt
- HOE901/4010 [39], im Weiteren „4010“ genannt
- HOE901/4019 [40], im Weiteren „4019“ genannt
- HOE901/4030 [41], im Weiteren „4030“ genannt

Die zu den Studien 3001, 3003, 3004 und 4010 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 3101 wurde die Publikation Kawamori 2003 [25] 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.

Für die Studien 4019 und 4030 waren lediglich Abstractpublikationen angegeben. Auch für diese Studien wurden die Studienberichte angefragt.

Insgesamt wurden damit zu allen 7 aus den Herstellerunterlagen identifizierten Studien mit Insulin Glargin die Studienberichte angefordert, entweder weil die Studien bislang nicht vollständig (2 Studien) oder nur in japanischer Sprache (1 Studie) publiziert waren oder weil die Publikationen wesentliche Fragen offen ließen (4 Studien).

Firma Novo Nordisk Pharma GmbH, Mainz (Insulin Detemir)

Die Firma Novo Nordisk stellte im Juli 2006 eine Liste publizierter und unpublizierter Studien sowie einen Clinical Expert Report zu Insulin Detemir zur Verfügung. Bei der Sichtung dieser Unterlagen wurden folgende potenziell relevante Studien identifiziert:

- NN304-1335 [42], im Weiteren „1335“ genannt
- NN304-1372 [43], im Weiteren „1372“ genannt
- NN304-1379 [44], im Weiteren „1379“ genannt
- NN304-1430 [45], im Weiteren „1430“ genannt
- NN304-1582 [46], im Weiteren „1582“ genannt
- NN304-1595 [47], im Weiteren „1595“ genannt
- Die zur Studie 1335 angegebene Publikation war bereits durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert worden (siehe Abschnitt 5.1.6). In der Publikation waren viele relevante Informationen nicht enthalten. Aus diesem Grund wurde zu dieser Studie der Studienbericht angefragt.

Die Studien 1372, 1379, 1430, 1582 und 1595 waren zum Zeitpunkt der Anfrage noch nicht publiziert, die Studienberichte wurden aus diesem Grund angefordert.

Die durch die Suche in Studienregistern identifizierten japanischen Studien 1476 und 1604 waren in den von Novo Nordisk zur Verfügung gestellten Unterlagen nicht aufgeführt, obwohl die Studien in 2005 abgeschlossen waren. Die Existenz dieser Studien war zum Zeitpunkt der Anfrage von Studienberichten dem IQWiG nicht bekannt. Die Studienberichte dieser Studien wurden nach Fertigstellung des Vorberichts angefragt.

Auch wurde nach Fertigstellung des Vorberichts der Studienbericht der Studie NN304-1689 (im Weiteren „1689“ genannt) angefragt. Diese Studie war im September 2008 fertig gestellt worden und über die Nachrecherche in Studienregistern nach Abschluss des Vorberichts identifiziert worden.

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 3001, 3003, 3004, 3101, 4010, 4019 und 4030
- Informationen zur Randomisierung der Studie 3101

Für die Studie 4019 wurde der Appendix 16.9 mit den Ergebnissen des Well-being Enquiry for Diabetes nicht bereitgestellt. Die im Kerntext der Studie 3101 zitierten End-of-Text-Tables waren nur auf Japanisch verfügbar und wurden daher nicht angefragt.

Zusammenfassend wurden damit alle 7 angefragten Studienberichte zu Insulin Glargin übermittelt. 6 der 7 Studienberichte waren vollständig, davon waren 5 ausreichend verwertbar.

Firma Novo Nordisk Pharma GmbH, Mainz (Insulin Detemir)

Es wurden folgende Dokumente zu potenziell relevanten Studien bereitgestellt:

- Studienberichte der Studien 1335, 1372, 1379, 1430, 1476, 1595, 1604 und 1689
- Studienprotokoll, statistischer Report und End-of-Text-Tables zu Studie 1582

Zusammenfassend wurden damit alle 9 angefragten Studienberichte bzw. sonstige Dokumente zu Insulin Detemir vollständig 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 3001, 3003, 3004, 4010, 4019 und 4030 wurden als zusätzliche Informationsquellen bei der Bewertung dieser Studien berücksichtigt.

Der angefragte Studienbericht zur Studie 3101 ließ wesentliche Fragen offen. Da alle weiteren Unterlagen (EOT Tables etc.) nur auf Japanisch vorlagen, wurde die japanische Publikation Kawamori 2003 ins Deutsche übersetzt und berücksichtigt.

Firma Novo Nordisk Pharma GmbH, Mainz (Insulin Detemir)

Die von der Firma Novo Nordisk zur Verfügung gestellten Studienberichte zu den bereits publizierten Studien 1335, 1372, 1379 und 1595 wurden als zusätzliche Informationsquellen bei der Bewertung dieser Studien berücksichtigt.

Die bislang unpublizierten Studien 1430, 1582 und 1689 wurden auf Basis der Studienberichte in die Nutzenbewertung einbezogen.

Die Studienberichte der Studien 1476 und 1604 lagen nur in japanischer Sprache vor. Die Protokolle lagen hingegen in englischer Sprache vor. Die Studie 1476 ging auf Basis der Übersetzung der japanischen Publikation und des englischsprachigen Protokolls in die Nutzenbewertung ein. Die Studie 1604 wurde auf Grundlage des englischsprachigen Protokolls sowie der Übersetzung relevanter Abschnitte des Studienberichts berücksichtigt.

5.1.5 Anfrage an Autoren

Da es sich bei allen Studien, außer Porcellati 2004 [48], um von den Unternehmen Sanofi Aventis bzw. Novo Nordisk gesponserte Studien handelte, wurden die Unternehmen als Ansprechpartner für die Studien angesehen und keine Anfragen an Autoren von Publikationen dieser Studien getätigt.

Der Koautor der Studie Porcellati 2004 wurde am 06.10.2006 und am 11.12.2006 bezüglich zusätzlicher Informationen zur Studie kontaktiert. Ebenfalls wurde der Autor einer Studie angeschrieben, die nützliche Zusatzinformationen zum Instrument Insulin Treatment Related Quality of Life at Night (ITR-QoLN) lieferte. Eine Übersicht über die Kommunikation mit diesen Autoren ist in Anhang D dargestellt.

5.1.6 Resultierender Studienpool

Die Recherche in bibliografischen Datenbanken und Studienregistern sowie Anfragen an 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.

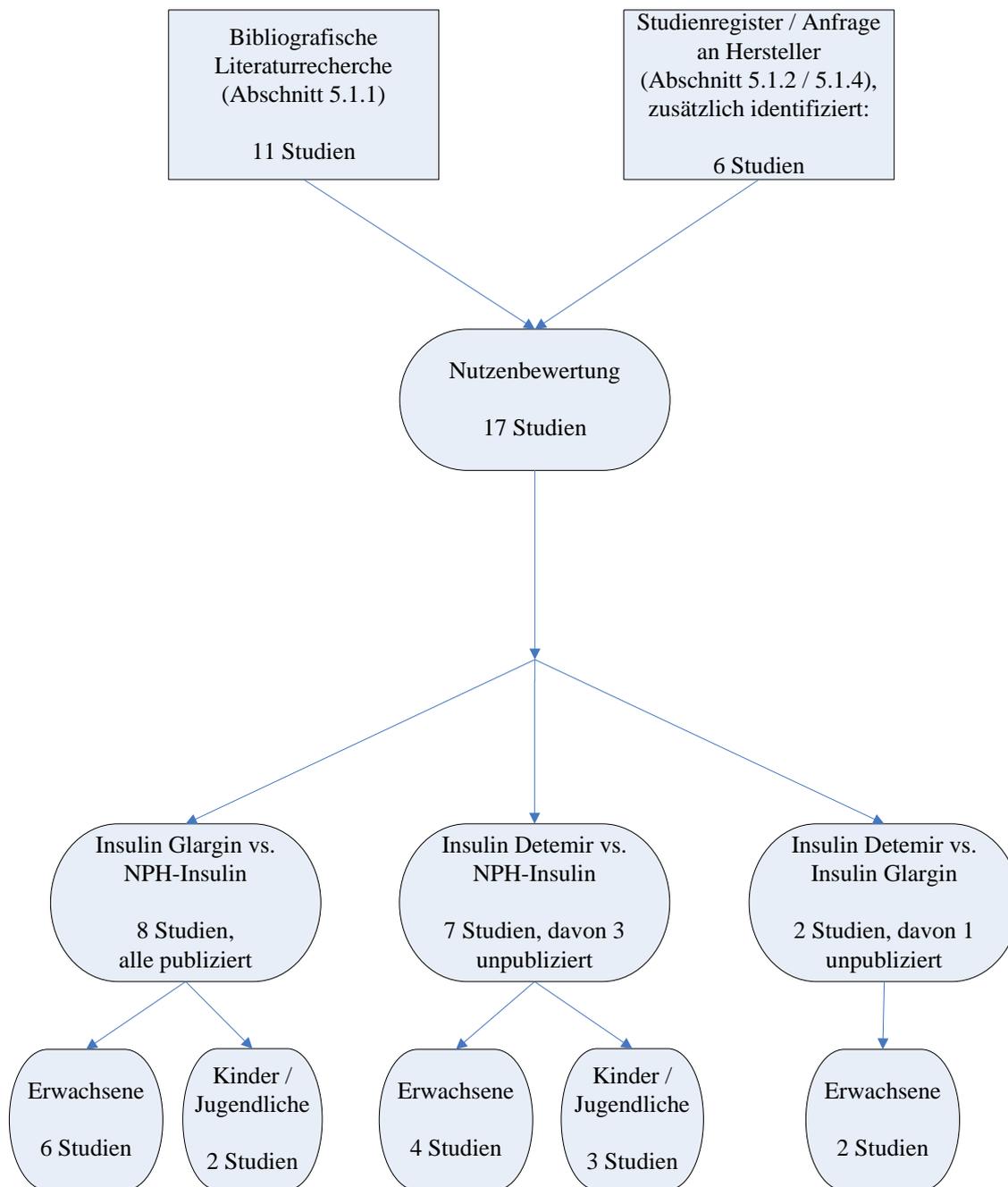


Abbildung 2: Studienpool zur Nutzenbewertung der langwirksamen Insulinanaloga bei Patienten mit Typ-1-Diabetes-mellitus

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

Studie	relevant	Vollpublikation vorhanden ^a		Einschluss in den Bericht
		Publikation ^b	Studienbericht	
Glargin vs. NPH-Insulin bei Erwachsenen				
3001	ja	ja: Home 2005 [49], Witthaus 2001 [50]	ja	ja
3004	ja	ja: Ratner 2000 [51], Hershon 2004 ^c [52]	ja	ja
3101	ja	ja: Kawamori 2003 [25]	ja	ja
4010	ja	ja: Fulcher 2005 [53]	ja	ja
4019	ja	ja: Bolli 2009 [54]	ja	ja
Porcellati 2004	ja	ja: Porcellati 2004 [48]	nein	ja
Glargin vs. NPH-Insulin bei Kindern und Jugendlichen				
3003	ja	ja: Schober 2002 [55]	ja	ja
4030	ja	ja: Chase 2008 [56], White 2009 [57]	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 3004. Ausgewertet wurden die Patienten, die vor der Studie mehrmals täglich Verzögerungsinsulin und während der Studie einmal täglich Insulin Glargin bzw. zweimal täglich NPH-Insulin erhalten hatten.</p>				

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

Studien	relevant	Vollpublikation vorhanden ^a		Einschluss in den Bericht
		Publikation ^b	Studienbericht	
Detemir vs. NPH-Insulin bei Erwachsenen				
1335	ja	ja: Russel-Jones 2004 [58]	ja	ja
1476	ja	ja: Kobayashi 2007 [26]	ja	ja
1582	ja	nein	ja ^c	ja
1595	ja	ja: Bartley 2008 [29]	ja	ja
Detemir vs. NPH-Insulin bei Kindern und Jugendlichen				
1379	ja	ja: Robertson 2007 [28]	ja	ja
1604	ja	nein	ja	ja
1689	ja	nein	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: Zum Zeitpunkt der Fertigstellung des vorliegenden Berichts lagen das Studienprotokoll, ein statistischer Report und die Ergebnistabellen vor.</p>				

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

Studie	relevant	Vollpublikation vorhanden ^a		Einschluss in den Bericht
		Publikation ^b	Studienbericht	
Detemir vs. Glargin bei Erwachsenen				
1372	ja	ja: Pieber 2007 [27]	ja	ja
1430	ja	nein	ja	ja
a: Wie in Abschnitt 4.1.6 definiert.				
b: Hierunter sind öffentlich zugängliche Vollpublikationen in Fachzeitschriften zu verstehen.				

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

Einschluss der Studie 1689

Insulin Detemir ist nach Angaben der Fachinformation für Kinder und Jugendliche ab 6 Jahren zugelassen [59]. In die Studie 1689 wurden ca. 23 % Kinder im Alter von 2 bis 5 Jahren eingeschlossen. Subgruppenanalysen bez. der Altersgruppen 2 bis 5 Jahre, 6 bis 12 Jahre und 13 bis 16 Jahre wurden in der Studie berichtet. Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden nur die Ergebnisse der Patienten im Alter von 6 bis 16 Jahren berücksichtigt.

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 Herstellern übermittelte Studienberichte einschließlich Studienprotokoll und Statistical Report.

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

5.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeflossenen Studien

Von den 15 in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien wurden 12 mit Erwachsenen und 3 mit Kindern und Jugendlichen durchgeführt. Im Folgenden werden die Studien mit Erwachsenen und die mit Kindern und Jugendlichen in diesem und den folgenden Abschnitten jeweils separat berichtet.

5.2.1 Studien mit Erwachsenen

5.2.1.1 Studiendesign und Studienpopulation

In Tabelle 6 bis Tabelle 17 sind Angaben zum Design sowie zum jeweils untersuchten Studienkollektiv der 12 eingeschlossenen Studien mit Erwachsenen aufgeführt.

Studiendesign

Alle 12 in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien mit Erwachsenen wurden in einem offenen Parallelgruppendesign durchgeführt. In 10 Studien wurde die Gabe eines langwirksamen Insulinanalogons mit der Gabe eines auf Humaninsulin basierenden Verzögerungsinsulins (in allen Fällen NPH-Insulin) verglichen; 6 dieser 10 Studien untersuchten Insulin Glargin vs. NPH-Insulin, 4 Studien untersuchten Insulin Detemir vs. NPH-Insulin. 2 Studien untersuchten den direkten Vergleich zwischen den beiden langwirksamen Insulinanaloga Insulin Detemir und Insulin Glargin.

Der primäre Endpunkt war in 5 der 6 Studien, in denen Insulin Glargin mit NPH-Insulin verglichen wurde, die Änderung des HbA1c-Werts zwischen Studienbeginn und -ende. Der primäre Endpunkt in der sechsten Studie (4019) war der mittlere Nüchternblutzuckerwert über die letzten 4 Wochen der Behandlungsphase. Der HbA1c-Wert wurde in dieser Studie als sekundärer Endpunkt erhoben.

Bei den 4 Studien zur Fragestellung Insulin Detemir vs. NPH-Insulin und den 2 Studien zum Direktvergleich der beiden Insulinanaloga war der primäre Endpunkt der HbA1c-Wert zu Studienende.

Die Studie 3101 zum Vergleich von Insulin Glargin vs. NPH-Insulin war eine Nichtunterlegenheitsstudie. Die Nichtunterlegenheitsgrenze wurde bei 0,45 Prozentpunkten vordefiniert. Alle anderen Studien zu diesem Vergleich waren Überlegenheitsstudien. Alle Studien zum Vergleich Insulin Detemir vs. NPH-Insulin sowie die beiden Studien zum Direktvergleich der beiden Insulinanaloga hatten das Ziel, die Nichtunterlegenheit von Insulin Detemir gegenüber NPH-Insulin bzw. Insulin Glargin in Bezug auf den primären Endpunkt zu zeigen. Die Nichtunterlegenheitsgrenze lag bei allen Studien, außer der Studie 1582, bei 0,4 Prozentpunkten. Bei dieser Studie war die Nichtunterlegenheitsgrenze vorab bei 0,5 Prozentpunkten festgelegt worden.

Behandlungsschemata

Die Studien zur Fragestellung Insulin Glargin vs. NPH-Insulin unterschieden sich hinsichtlich des Behandlungsschemas in mehreren Aspekten. Dies betraf z. B. die Häufigkeit der NPH-Insulin-Gabe. Während Insulin Glargin jeweils nur abends in allen Studien verabreicht wurde, wurde NPH-Insulin wie folgt verabreicht: einmal täglich in den Studien 3101 und 4010, bis zu zweimal täglich in den Studien 3001 und 3004 sowie bis zu viermal täglich vor jeder Mahlzeit und abends in den Studien 4019 und Porcellati 2004. Dabei war in der Studie 4019 nach Bedarf auch eine geringere Anzahl von NPH-Gaben möglich. Die Häufigkeit der NPH-Insulin-Gabe war in den Studien 3004 und 4019 abhängig von der Häufigkeit der Gabe vor der Studie. Im Gegensatz hierzu entschieden die Zentren der Studie 3001 vor der Randomisierung, ob sie primär eine einmal tägliche oder zweimal tägliche NPH-Insulin-Gabe durchführen wollten; ein Wechsel auf eine andere Häufigkeit war davon unabhängig im Studienverlauf möglich. Als kurzwirksames Insulin wurde in 3 Studien (3001, 3004 und 3101) Normalinsulin gegeben, während in den restlichen 3 Studien zu diesem Vergleich Insulin Lispro verwendet wurde.

In der Studie 1335 zur Fragestellung Insulin Detemir vs. NPH-Insulin wurde sowohl Insulin Detemir als auch NPH-Insulin jeweils einmal täglich gegeben. Für die anderen 3 Studien zu diesem Vergleich war jeweils eine einmal oder zweimal tägliche Gabe des Basalinsulins möglich. Dieses war abhängig von der Basalinsulingabe vor der Studie für die gesamte Studie 1476 und für die NPH-Insulin Gruppe der Studie 1582. Initial begannen die Patienten der Insulin Detemir Gruppe der Studie 1582 mit einer einmal täglichen Gabe; die Möglichkeit einer Anpassung zu einer zweimal täglichen Gabe war möglich. In der Studie 1595 begannen alle Patienten initial mit einer einmal täglichen Gabe Basalinsulin, die ebenfalls bei Bedarf zu einer zweimal täglichen Gabe angepasst werden konnte. Als kurzwirksames Insulin wurde zumeist Insulin Aspart eingesetzt, außer in der Studie 1335; hier wurde als kurzwirksames Insulin Normalinsulin gegeben.

Die beiden Studien zum Direktvergleich der Insulinanaloga unterschieden sich ebenfalls hinsichtlich des Therapieschemas. Während die Studie 1372 eine zweimal tägliche Gabe von Insulin Detemir mit einer einmal täglichen Gabe von Insulin Glargin verglich, wurde initial in der Studie 1430 eine einmal tägliche Gabe von Insulin Detemir mit einer einmal täglichen Gabe von Insulin Glargin verglichen. In dieser Studie war die Anpassung der Häufigkeit der Insulin-Detemir-Gabe zu einer zweimal täglichen Gabe jedoch möglich. Als kurzwirksames Insulin wurde in beiden Studien Insulin Aspart eingesetzt.

Keine der Studien gab neben den bereits erwähnten Behandlungen weitere Informationen zur Diabetestherapie an. Insbesondere blieb unklar, ob die Patienten an strukturierten Schulungs- und Behandlungsmaßnahmen teilgenommen hatten.

Alle 5 durch die Firma Sanofi-Aventis gesponserten Studien zum Vergleich Insulin Glargin vs. NPH-Insulin schlossen ausschließlich Patienten ein, bei denen seit mindestens 1 Jahr eine

(intensivierte) Insulintherapie durchgeführt wurde. Die Studie Porcellati 2004 machte bezüglich der Dauer der Vorbehandlung keine Angaben.

In den von Novo Nordisk gesponserten Studien zum Vergleich von Insulin Detemir mit NPH-Insulin sowie Insulin Detemir mit Insulin Glargin lag die Mindestvorbehandlungszeit zwischen 2 und 6 Monaten.

Studiendauer

Mit einer maximalen Beobachtungsdauer von 2 Jahren (Insulin Detemir vs. NPH-Insulin: 1595) war keine der Studien auf den Nachweis des Nutzens hinsichtlich der Reduktion diabetischer Folgekomplikationen ausgelegt. Die übrigen in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien hatten eine Beobachtungsdauer zwischen 24 Wochen und 54 Wochen.

Studienpopulation

Die Zahl der eingeschlossenen Patienten lag in den Studien zum Vergleich Insulin Glargin vs. NPH-Insulin zwischen 121 (Porcellati 2004) und 602 (3001). Insgesamt wurden in diese Studien etwa 1900 Patienten eingeschlossen. Die Studien zum Vergleich Insulin Detemir vs. NPH-Insulin schlossen zwischen 113 (1582) und 749 (1335) Patienten ein. In allen Studien zu diesem Vergleich 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 Insulin Detemir vs. Insulin Glargin schlossen 322 (1372) bzw. 447 (1430) und damit insgesamt rund 770 Patienten ein.

Von den 12 eingeschlossenen Studien waren 5 multinationale Studien. 4 Studien wurden vollständig in Europa durchgeführt (3 zum Vergleich Insulin Glargin vs. NPH-Insulin und 1 zum Vergleich Insulin Detemir vs. NPH-Insulin), 4 weitere wurden zumindest teilweise in Europa durchgeführt (2 zum Vergleich Insulin Detemir vs. NPH-Insulin und beide Studien zum Vergleich Insulin Detemir vs. Insulin Glargin). Von den verbleibenden Studien wurden 2 in Japan durchgeführt, davon jeweils 1 zum Vergleich Insulin Glargin vs. NPH-Insulin (3101) und zum Vergleich Insulin Detemir vs. NPH-Insulin (1476). Zwei weitere Studien wurden in den USA (3004) und Australien (4010) durchgeführt. Beide Studien verglichen Insulin Glargin gegenüber NPH-Insulin.

Die eingeschlossenen Studien unterschieden sich zum Teil bezüglich der diabetesbezogenen Ein- und Ausschlusskriterien. Während die Patienten in den Studien zum Vergleich Insulin Glargin vs. NPH-Insulin mindestens 1 Jahr mit Insulin vorbehandelt sein mussten, schwankte die Vorbehandlung zu den Studien mit Insulin Detemir zwischen 2 und 6 Monaten. Dennoch waren in allen Studien die Patienten im Mittel bereits 10 oder mehr Jahre erkrankt. Aus 8 Studien waren Patienten mit einer (behandlungsbedürftigen) Retinopathie ausgeschlossen (4 zum Vergleich Insulin Glargin vs. NPH-Insulin, 4 zu den Studien mit Insulin Detemir).

Patienten mit Hypoglykämiewahrnehmungsstörung oder schweren Hypoglykämien in der Vorgeschichte wurden in 5 Studien ausgeschlossen (4019, 1335, 1595, 1372, 1430).

Das Geschlecht war in allen Studien zwischen den Gruppen annähernd gleich verteilt.

Der mittlere HbA1c-Wert lag in den Studien zum Vergleich Insulin Glargin vs. NPH-Insulin zu Studienbeginn homogen zwischen 7,7 % und 8,0 %. Eine Ausnahme bildeten die Studien Porcellati 2004 und die Studie 4010. In der Studie Porcellati 2004 war der HbA1c-Wert zu Studienbeginn mit 7,1 % deutlich niedriger. In der Studie 4010 lag der HbA1c-Wert mit im Mittel ca. 9,5 % deutlich höher. Dies ist dadurch bedingt, dass in die Studie 4010 ausschließlich unzureichend behandelte Patienten eingeschlossen wurden (HbA1c-Wert > 8,0 %). In den Studien zum Vergleich Insulin Detemir vs. NPH-Insulin lag der HbA1c-Wert zu Studienbeginn im Mittel etwas höher als in den Insulin-Glargin-Studien, nämlich zwischen 8,3 % und 8,5 %. Eine Aufnahme bildete die in Japan durchgeführte Studie 1476. Hier lag der HbA1c-Wert im Mittel bei 7,4 % in beiden Gruppen. Die beiden Studien für den Vergleich Insulin Detemir vs. Insulin Glargin unterschieden sich hinsichtlich des mittleren HbA1c-Werts zu Studienbeginn deutlich (1372: 8,9 % HbA1c-Wert; 1430: 8,1 % HbA1c-Wert).

Der mittlere BMI war über die Studien vergleichbar und lag zwischen 22 kg/m² und 27 kg/m².

Der Anteil der Studienabbrecher war zwischen den Studien sehr unterschiedlich und reichte von 0 % bis 22 %. Auffällige Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen bezüglich der Studienabbrecher zeigten sich nur in den Studien 4010 und 4019 zu Insulin Glargin vs. NPH-Insulin. In beiden Studien brachen mehr Patienten in der NPH-Gruppe als in der Insulin-Glargin-Gruppe die Studie ab (4010: dreimal mehr; 4019: doppelt so viele).

Tabelle 6: Bewertete Studien – Übersicht zur Fragestellung Insulin Glargin vs. NPH-Insulin – Studien mit Erwachsenen

Studie	Studiendesign	Art der Hypothese	Studiendauer	Zahl der randomisierten Patienten	Ort der Durchführung	Relevante Zielkriterien ^a
Glargin vs. NPH-Insulin						
3001	parallel, offen	Überlegenheit ^b	Screening: 4 Wochen Behandlungsphase: 28 Wochen	298 [G] 304 [NPH]	Europa	primär: Änderung des HbA1c von Studienbeginn bis -ende weitere: Hypoglykämien, unerwünschte Ereignisse, Behandlungszufriedenheit und Lebensqualität (mittels DTSQ und W-BQ)
3004	parallel, offen	Überlegenheit	Screening: 1–4 Wochen Behandlungsphase: 28 Wochen	266 [G] 274 [NPH]	USA	primär: Änderung des HbA1c von Studienbeginn bis -ende weitere: Hypoglykämien, unerwünschte Ereignisse, Behandlungszufriedenheit und Lebensqualität (mittels DTSQ und W-BQ)
3101	parallel, <i>offen</i>	Nicht-unterlegenheit	Screening: 4 Wochen Behandlungsphase: 28 Wochen	145 [G] 148 [NPH]	Japan	primär: Änderung des HbA1c von Studienbeginn bis -ende weitere: Hypoglykämien, unerwünschte Ereignisse, Behandlungszufriedenheit und Lebensqualität (mittels DTSQ und W-BQ)
4010	parallel, offen ^c	Überlegenheit	Screening: 2 Wochen Behandlungsphase: 30 Wochen	62 [G] 63 [NPH]	Australien	primär: Änderung des HbA1c von Studienbeginn bis -ende weitere: Hypoglykämien, <i>Behandlungszufriedenheit (mittels DTSQs und DTSQc)</i> , unerwünschte Ereignisse
(Fortsetzung)						

Tabelle 6 (Fortsetzung): Bewertete Studien – Übersicht zur Fragestellung Insulin Glargin vs. NPH-Insulin – Studien mit Erwachsenen

Studie	Studiendesign	Art der Hypothese	Studiendauer	Zahl der randomisierten Patienten	Ort der Durchführung	Relevante Zielkriterien ^a
4019	parallel, offen	Überlegenheit	Run-in: 4 Wochen Behandlungsphase: 24 Wochen	85 [G] 90 [NPH]	Italien	primär: mittlerer Nüchternblutzucker über die letzten 4 Wochen der Behandlungsphase ^d weitere: Änderung des HbA1c von Studienbeginn bis -ende, Lebensqualität (<i>mittels WED</i>), Hypoglykämien, unerwünschte Ereignisse
Porcellati 2004	parallel, offen	Überlegenheit	Run-in: 4 Wochen Behandlungsphase: 1 Jahr	61 [G] 60 [NPH]	Italien	primär: Änderung des HbA1c von Studienbeginn bis -ende weitere: Hypoglykämien, Körpergewicht
<p>a: Unter Berücksichtigung der im Kapitel „Methoden“ genannten patientenrelevanten Therapieziele, Operationalisierung siehe Ergebnistabellen.</p> <p>b: Laut FDA systematisches Übersicht: Es wurde post hoc eine Nichtunterlegenheitsanalyse durchgeführt. Daraus lässt sich schließen, dass der Studie eine Überlegenheitsanalyse zugrunde lag.</p> <p>c: Die Titrierung der Insulindosis wurde verblindet durchgeführt.</p> <p>d: Der primäre Endpunkt dieser Studie stellt kein relevantes Zielkriterium dar und wird nur aus Gründen der Vollständigkeit aufgeführt.</p> <p>[G]: Insulin Glargin. [NPH]: NPH-Insulin. DTSQ: Diabetes treatment satisfaction questionnaire. W-BQ: Well-being questionnaire. WED: Well-being enquiry for Diabetes. k. A.: keine Angaben.</p> <p><i>kursiv</i>: Angaben laut jeweiligem Studienbericht; in öffentlich zugänglichen Publikationen keine oder unzureichende Angaben.</p>						

Tabelle 7: Bewertete Studien – Übersicht zur Fragestellung Insulin Detemir vs. NPH-Insulin – Studien mit Erwachsenen

Studie	Studiendesign	Art der Hypothese	Studiendauer	Zahl der randomisierten Patienten	Ort der Durchführung	Relevante Zielkriterien ^a
Detemir vs. NPH-Insulin						
1335	parallel, offen	<i>Nicht- unterlegenheit</i>	Screening: 3 Wochen Behandlungsphase: 26 Wochen	492 [D] 257 [NPH]	Europa, Australien	primär: HbA1c zu Studienende weitere: Hypoglykämien, unerwünschte Ereignisse
1476	parallel, offen	Nicht- unterlegenheit	Screening: max. 6 Wochen Behandlungsphase: 48 Wochen davon 4 Wochen Dosistitration	197 [D] 99 [NPH]	Japan	primär: HbA1c zu Studienende weitere: Hypoglykämien, unerwünschte Ereignisse, nächtliche Lebensqualität (ITR-QOLN), Behandlungszufriedenheit (ITSQ-J)
1582	<i>parallel, offen</i>	<i>Nicht- unterlegenheit</i>	<i>Screening: 2 Wochen Behandlungsphase: 26 Wochen, davon 6 Wochen Dosistitration</i>	75 [D] 38 [NPH]	<i>Niederlande</i>	primär: <i>HbA1c zu Studienende</i> weitere: <i>Behandlungszufriedenheit (mittels DT SQ), unerwünschte Ereignisse, Hypoglykämien</i>

(Fortsetzung)

Tabelle 7 (Fortsetzung): Bewertete Studien – Übersicht zur Fragestellung Insulin Detemir vs. NPH-Insulin – Studien mit Erwachsenen

Studie	Studiendesign	Art der Hypothese	Studiendauer	Zahl der randomisierten Patienten	Ort der Durchführung	Relevante Zielkriterien ^a
Detemir vs. NPH-Insulin						
1595	<i>parallel, offen</i>	<i>Nicht- unterlegenheit</i>	<i>Screening: 2 Wochen Behandlungsphase: 24 Monate (105 Wochen) k. A. zur Dauer der Dosistitration</i>	<i>331 [D] 166 [NPH]</i>	<i>Argentinien, Australien, Indien, Malaysia, Südafrika, Europa</i>	<i>primär: HbA1c zu Studienende weitere: unerwünschte Ereignisse, Hypoglykämien</i>
a: Unter Berücksichtigung der im Kapitel „Methoden“ genannten patientenrelevanten Therapieziele, Operationalisierung siehe Ergebnistabellen.						
[D]: Insulin Detemir. [NPH]: NPH-Insulin. DTSQ: Diabetes treatment satisfaction questionnaire. ITR-QOLN: Insulin Therapy related Quality of life at night. ITSQ-J: Insulin Treatment Satisfaction Questionnaire – Japan.						
<i>kursiv</i> : Angaben laut jeweiligem Studienbericht; in öffentlich zugänglichen Publikationen keine oder unzureichende Angaben.						

Tabelle 8: Bewertete Studien – Übersicht zur Fragestellung Insulin Detemir vs. Insulin Glargin – Studien mit Erwachsenen

Studie	Studiendesign	Art der Hypothese	Studiendauer	Zahl der randomisierten Patienten	Ort der Durchführung	Relevante Zielkriterien ^a
Detemir vs. Glargin						
1372	parallel, offen	<i>Nicht-unterlegenheit</i>	Screening: bis zu 2 Wochen Behandlungsphase: 26 Wochen, davon 6 Wochen Dosistitration	161 [D] 161 [G]	Deutschland, Österreich, Südafrika	primär: HbA1c zu Studienende weitere: Hypoglykämien, unerwünschte Ereignisse, <i>Behandlungszufriedenheit (mittels DTSQ)</i>
1430	<i>parallel, offen</i>	<i>Nicht-unterlegenheit</i>	Screening: <i>bis zu 2 Wochen</i> Titrations- und Behandlungsphase: <i>52 Wochen</i>	<i>300 [D]</i> <i>147 [G]</i>	<i>Europa und USA</i>	primär: <i>HbA1c zu Studienende</i> weitere: <i>Hypoglykämien, Behandlungszufriedenheit (mittels ITSQ), unerwünschte Ereignisse</i>
a: Unter Berücksichtigung der im Kapitel „Methoden“ genannten patientenrelevanten Therapieziele, Operationalisierung siehe Ergebnistabellen.						
[D]: Insulin Detemir. [G]: Insulin Glargin. DTSQ: Diabetes treatment satisfaction questionnaire. <i>kursiv: Angaben laut jeweiligem Studienbericht; in öffentlich zugänglichen Publikationen keine oder unzureichende Angaben.</i>						

Tabelle 9: Diabetesbezogene Ein- / Ausschlusskriterien für Patienten: Insulin Glargin vs. NPH-Insulin – Studien mit Erwachsenen

Studie	Diabetes-Diagnosestellung	Vorbehandlung	Zusätzliche wesentliche Ein- / Ausschlusskriterien
Glargin vs. NPH-Insulin			
3001	C-Peptid < 0,5 nmol/l (< 1,5 ng/ml) und kapillare Blutglukose \geq 100 mg/dl, gemessen beim Screening	Insulintherapie seit mindestens 1 Jahr vor Studienbeginn.	E: T1DM seit mindestens 1 Jahr; Alter 18 – 80 Jahre; HbA1c: \leq 12 % A: diabetische Retinopathie, die chirurgisch behandelt ist oder eine chirurgische Behandlung innerhalb der ersten 3 Monate der Studie nötig machen kann; <i>Nachtarbeiter</i>
3004	Postprandiales C-Peptid \leq 0,5 nmol/l	Insulintherapie seit mindestens 1 Jahr vor Studienbeginn	E: T1DM seit mindestens 1 Jahr; Alter 18 – 80 Jahre; HbA1c: \leq 12 % A: <i>diabetische Retinopathie, die chirurgisch behandelt ist oder eine chirurgische Behandlung innerhalb der ersten 3 Monate der Studie nötig machen kann;</i> <i>Nachtarbeiter</i>
3101	C-Peptid < 1,0 ng/ml 2 Stunden postprandial	Insulintherapie seit mindestens 1 Jahr vor Studienbeginn	E: Alter 16 – 65 Jahre; HbA1c: 6,5 – 10,0 % A: diabetische Retinopathie, die innerhalb der letzten 3 Monate chirurgisch behandelt ist oder eine chirurgische Behandlung innerhalb der ersten 3 Monate nötig machen kann; <i>Nachtarbeiter</i>
4010	<i>C-Peptid \leq 0,5 nmol/l und Blutglukose \geq 5,5 mmol/l, gemessen beim Screening</i>	Insulintherapie seit mindestens 1 Jahr vor Studienbeginn	E: Alter 18 – 80 Jahre; HbA1c: \geq 8 %; <i>BMI \leq 35 kg/m²</i> A: <i>Nachtarbeiter</i>
4019	C-Peptid \leq 0,1 nmol/l	<i>Insulintherapie seit mindestens 1 Jahr vor Studienbeginn</i>	E: T1DM seit mindestens 3 Jahren; <i>Alter 18 – 80 Jahre</i> ; HbA1c: 7 – 9 %; BMI 18 – 26 kg/m ² ; Patienten ohne nachweisliche mikro- oder makrovaskuläre Komplikationen A: <i>Gesamtinsulindosis > 1 IU/kg/Tag; Hypoglykämiewahrnehmungsstörung; mehr als eine schwere Hypoglykämie mit Koma innerhalb des letzten Jahres</i>

(Fortsetzung)

Tabelle 9 (Fortsetzung): Diabetesbezogene Ein- / Ausschlusskriterien für Patienten: Insulin Glargin vs. NPH-Insulin – Studien mit Erwachsenen

Studie	Diabetes-Diagnosestellung	Vorbehandlung	Zusätzliche wesentliche Ein- / Ausschlusskriterien
Glargin vs. NPH-Insulin			
Porcellati 2004	C-Peptid $\leq 0,15$ nmol/l Plasma nüchtern	Intensivierte Insulintherapie mit Insulin Lispro und NPH-Insulin zu jeder Mahlzeit und NPH-Insulin vor dem Schlafengehen seit mindestens 2 Jahren vor Studienbeginn	E: T1DM A: keine nachweisbare mikrovaskuläre Komplikation; keine autonome Neuropathie
T1DM: Typ-1-Diabetes-mellitus. BMI: Body-Mass-Index. k. A.: keine Angaben. E: Einschlusskriterien. A: Ausschlusskriterien. <i>kursiv</i> : Angaben laut jeweiligem Studienbericht; in öffentlich zugänglichen Publikationen keine oder unzureichende Angaben.			

Tabelle 10: Diabetesbezogene Ein- / Ausschlusskriterien für Patienten: Insulin Detemir vs. NPH-Insulin – Studien mit Erwachsenen

Studie	Diabetes-Diagnosestellung	Vorbehandlung	Zusätzliche wesentliche Ein- / Ausschlusskriterien
Detemir vs. NPH-Insulin			
1335	k. A.	Behandlung mit Basis-Bolus-Regime seit mindestens 2 Monaten	E: T1DM seit mindestens 1 Jahr; Alter ≥ 18 Jahre; HbA1c < 12 %; Bedarf an Verzögerungsinsulin ≥ 30 % der Gesamtinsulintagesdosis A: proliferative Retinopathie; Gesamtverzögerungsinsulindosis ≥ 100 IU/Tag; wiederholte schwere Hypoglykämien; <i>bekannte gestörte Hypoglykämiewahrnehmung</i>
1476 ^a	k. A.	Behandlung mit Basis-Bolus-Regime für mindestens 12 Wochen	E: T1DM; Diabetesdauer ≥ 2 Jahre; Alter ≥ 20 Jahre; HbA1c < 11 %; BMI < 30 kg/m ² A: <i>wiederholte schwere Hypoglykämien; bekannte gestörte Hypoglykämiewahrnehmung; proliferative Retinopathie; Gesamtverzögerungsinsulindosis ≥ 100 IU/Tag; Behandlung mit oralen Antidiabetika in den letzten 12 Wochen vor Screening; Nacharbeiter</i>
1582	k. A.	<i>Behandlung mit Basis-Bolus-Regime seit mindestens 6 Monaten</i>	E: <i>T1DM seit mindestens 12 Monaten; Alter ≥ 18 Jahre; HbA1c 7 – 12 %; BMI < 35 kg/m²</i> A: <i>Drogen- oder Alkoholabusus</i>
1595	k. A.	<i>Behandlung mit Basis-Bolus-Regime seit mindestens 3 Monaten</i>	E: <i>T1DM seit mindestens 12 Monaten diagnostiziert und behandelt; Alter ≥ 18 Jahre; HbA1c $\leq 11,0$ %; BMI ≤ 35 kg/m²</i> A: <i>proliferative Retinopathie oder Makulopathie, behandlungsbedürftig innerhalb der letzten 6 Monate; wiederholte schwere Hypoglykämien</i>
a: Die Studie 1476 schloss neben den Patienten mit Typ-1-Diabetes-mellitus auch Patienten mit Typ-2-Diabetes-mellitus ein. Die Analysen erfolgten separat für die jeweiligen Diabetestypen.			
T1DM: Typ-1-Diabetes-mellitus. BMI: Body-Mass-Index. k. A.: keine Angaben. E: Einschlusskriterien. A: Ausschlusskriterien. <i>kursiv</i> : Angaben laut jeweiligem Studienbericht; in öffentlich zugänglichen Publikationen keine oder unzureichende Angaben.			

Tabelle 11: Diabetesbezogene Ein- / Ausschlusskriterien für Patienten: Insulin Detemir vs. Insulin Glargin – Studien mit Erwachsenen

Studie	Diabetes-Diagnosestellung	Vorbehandlung	Zusätzliche wesentliche Ein- / Ausschlusskriterien
Detemir vs. Glargin			
1372	k. A.	Behandlung mit Basis-Bolus-Regime seit mindestens 6 Monaten	E: T1DM seit mindestens 12 Monaten; Alter ≥ 18 Jahre (<i>in Österreich ≥ 19 Jahre</i>); HbA1c $> 7,5$ % und $\leq 12,0$ %; Gesamte tägliche Insulindosis $< 1,4$ IU/kg; BMI ≤ 35 kg/m ² A: proliferative Retinopathie oder Makulopathie mit akutem Therapiebedarf <i>oder Lasertherapie innerhalb der letzten 6 Monate vor Studieneinschluss</i> ; wiederholt schwere Hypoglykämien; gestörte Hypoglykämiewahrnehmung
1430	„Klinische Beurteilung“	<i>Behandlung in einem Basis-Bolus-Regime seit mindestens 3 Monaten</i>	E: T1DM seit mindestens 12 Monaten; Alter ≥ 18 Jahre; HbA1c ≤ 11 % A: <i>proliferative Retinopathie oder Makulopathie mit akutem Therapiebedarf innerhalb der 6 Monate vor Studieneinschluss; wiederkehrende schwere Hypoglykämien oder gestörte Hypoglykämiewahrnehmung</i>
T1DM: Typ-1-Diabetes-mellitus. BMI: Body-Mass Index. k. A.: keine Angaben. E: Einschlusskriterien. A: Ausschlusskriterien. <i>kursiv</i> : Angaben laut jeweiligem Studienbericht.			

Tabelle 12: Zielwerte und Therapieschemata in den eingeschlossenen Studien zur Fragestellung Insulin Glargin vs. NPH-Insulin – Studien mit Erwachsenen

Studie	Therapieziel ^a	Insulinapplikation	
		Verzögerungsinsulin	kurzwirksames Insulin
Glargin (1x abends) vs. NPH-Insulin (1 – 2x täglich)			
3001	80 – 120 mg/dl nüchtern für Basalinsulin 80 – 120 mg/dl präprandial für Bolusinsulin	Glargin 1x tgl. abends NPH-Insulin 1x tgl. abends oder 2x tgl. morgens und abends ^b	Humaninsulin vor jeder Mahlzeit
3004	80 – 120 mg/dl nüchtern für Basalinsulin 100 – 120 mg/dl präprandial und 100 – 144 mg/dl vor dem Schlafengehen für Bolusinsulin	Glargin 1x tgl. abends NPH-Insulin 1x tgl. abends oder 2x tgl. morgens und abends ^c	Humaninsulin vor jeder Mahlzeit
Glargin (1x abends) vs. NPH-Insulin (1x abends)			
3101	80 – 140 mg/dl nüchtern für Basalinsulin 80 – 140 mg/dl präprandial für Bolusinsulin	Glargin 1x tgl. abends NPH-Insulin 1x tgl. abends	Humaninsulin vor jeder Mahlzeit
4010	99 mg/dl nüchtern 70 – 121 mg/dl präprandial < 144 mg/dl 2 Stunden postprandial > 65 mg/dl 3 Uhr nachts	Glargin 1x tgl. abends NPH-Insulin 1x tgl. abends	Insulin Lispro vor jeder Mahlzeit
Glargin (1x abends) vs. NPH-Insulin (bis zu 4x täglich)			
4019	90 – 120 mg/dl nüchtern bei Abwesenheit von nächtlichen Hypoglykämien	Glargin 1x tgl. abends <i>NPH-Insulin bis zu 4x täglich</i>	Insulin Lispro vor jeder Mahlzeit
Porcellati 2004	115 – 130 mg/dl nüchtern, präprandial und vor dem Schlafengehen 145 – 165 mg/dl 2 Stunden postprandial	Glargin 1x tgl. abends NPH-Insulin vor jeder Mahlzeit ^d und vor dem Schlafengehen	Insulin Lispro vor jeder Mahlzeit ^d

(Fortsetzung)

Tabelle 12 (Fortsetzung): Zielwerte und Therapieschemata in den eingeschlossenen Studien zur Fragestellung Insulin Glargin vs. NPH-Insulin – Studien mit Erwachsenen

a: Angaben, sofern nicht anders angegeben, als Blutglukosekonzentrationen.
 b: Die Häufigkeit der NPH-Insulin-Gabe war abhängig von der Entscheidung des entsprechenden Zentrums.
 c: In Abhängigkeit von der Häufigkeit der Gabe von Verzögerungsinsulin vor der Studie.
 d: Alle Patienten hatten 3 Mahlzeiten am Tag ohne Zwischenmahlzeit (außer zur Korrektur von Hypoglykämien). Das Verhältnis Insulin Lispro:NPH-Insulin betrug zum Frühstück ca. 70:30, zum Mittagessen ca. 60:40 und zum Abendessen ca. 90:10.

NPH: Neutrales Protamin Hagedorn. tgl.: täglich.

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

Tabelle 13: Zielwerte und Therapieschemata in den Studien zur Fragestellung Insulin Detemir vs. NPH-Insulin – Studien mit Erwachsenen

Studie	Therapieziel ^a	Insulinapplikation	
		Verzögerungsinsulin	kurzwirksames Insulin
Detemir (1x abends) vs. NPH-Insulin (1x abends)			
1335	72 – 126 mg/dl nüchtern und nachts < 180 mg/dl 90 Minuten postprandial	Detemir 1x tgl. abends NPH-Insulin 1x tgl. abends	Humaninsulin vor jeder Mahlzeit
Detemir (1 bis 2x täglich) vs. NPH-Insulin (1 bis 2x täglich)			
1476	< 100 mg/dl nüchtern < 120 mg/dl 2 Stunden postprandial	Detemir 1 x tgl. abends oder 2 x tgl. morgens und abends ^b NPH-Insulin 1 x tgl. abends oder 2 x tgl. morgens und abends ^b	<i>Insulin Aspart vor der Mahlzeit</i>
1582	81 – 108 mg/dl nüchtern vor dem Abendessen für die abendliche Verzögerungsinsulingabe 81 – 141 mg/dl nüchtern vor dem Frühstück für die morgendliche Verzögerungsinsulingabe	Detemir 1x tgl. abends oder 2x tgl. morgens und abends ^{c, d} NPH-Insulin 1x tgl. abends oder 2x tgl. morgens und abends ^{c, d}	<i>Insulin Aspart vor jeder Mahlzeit</i>

(Fortsetzung)

Tabelle 13 (Fortsetzung): Zielwerte und Therapieschemata in den Studien zur Fragestellung Insulin Detemir vs. NPH-Insulin – Studien mit Erwachsenen

1595	≤ 108 mg/dl Plasmaglukose nüchtern vor dem Frühstück und dem Abendessen ≤ 162 mg/dl Plasmaglukose postprandial für Bolusinsulin	<i>Detemir 1x tgl. abends oder 2x tgl. morgens und abends^e</i> <i>NPH-Insulin 1x tgl. abends oder 2x tgl. morgens und abends^e</i>	<i>Insulin Aspart vor jeder Mahlzeit</i>
<p>a: Angaben, sofern nicht anders angegeben, als Blutglukosekonzentrationen.</p> <p>b: Abhängig von der Häufigkeit der Behandlung mit Verzögerungsinsulin vor der Studie.</p> <p>c: Initial wurde Insulin Detemir einmal täglich verabreicht, während sich die anfängliche Häufigkeit der NPH-Insulin-Gabe nach der Häufigkeit der Gabe vor der Studie richtete.</p> <p>d: Falls bei einmal täglicher Gabe von Verzögerungsinsulin der abendliche, präprandiale Plasmaglukosespiegel über einen Zeitraum von über 2 Wochen erhöht war, sollte eine Umstellung auf die zweimal tägliche Gabe Verzögerungsinsulin erfolgen.</p> <p>e: Initial begannen alle Patienten mit einer einmal täglichen Gabe Verzögerungsinsulin abends. Eine Änderung zu einer zweimal täglichen Gabe war möglich.</p> <p>NPH: Neutrales Protamin Hagedorn. tgl.: täglich.</p> <p><i>kursiv</i>: Angaben laut jeweiligem Studienbericht; in öffentlich zugänglichen Publikationen keine oder unzureichende Angaben.</p>			

Tabelle 14: Zielwerte und Therapieschemata in den Studien zur Fragestellung Insulin Detemir vs. Insulin Glargin – Studien mit Erwachsenen

Studie	Therapieziel ^a	Insulinapplikation	
		Verzögerungsinsulin	kurzwirksames Insulin
Detemir vs. Glargin			
1372	≤ 131 mg/dl nüchtern und ≤ 181 mg/dl postprandial zusätzlich für die Insulin-Detemir- Gruppe ≤ 131 mg/dl vor dem Abendessen	Detemir 2x tgl. morgens und abends Glargin 1x tgl. abends	Insulin Aspart vor jeder Mahlzeit
1430	≤ 108 mg/dl vor dem Frühstück und vor dem Abendessen ohne Hypoglykämien für Basalinsulin ≤ 162 mg/dl postprandial für Bolusinsulin	Detemir 1x tgl. abends oder 2x tgl. morgens und abends Glargin 1x tgl. abends	Insulin Aspart vor jeder Mahlzeit
a: Angaben, sofern nicht anders angegeben, als Blutglukosekonzentrationen.			
tgl.: täglich. kursiv: Angaben laut jeweiligem Studienbericht; in öffentlich zugänglichen Publikationen keine oder unzureichende Angaben.			

Tabelle 15: Charakterisierung der Studienpopulation – Insulin Glargin vs. NPH-Insulin – Studien mit Erwachsenen

Studie	N ^a	Alter (Jahre) ^b	Geschlecht w (%) m (%)		Diabetesdauer (Jahre) ^b	HbA1c (%) ^b	BMI (kg/m ²) ^b	Studienabbrucher n (%)
Glargin vs. NPH-Insulin								
3001								
Glargin	292 ^c	39 (12)	45	55	16 (12)	7,9 (1,2)	25 (3)	22 (7,4 %)
NPH-Insulin	293 ^c	39 (12)	43	57	15 (9)	8,0 (1,2)	25 (3)	32 (10,5 %)
3004								
Glargin	264 ^d	38 (12)	47	53	18 (12)	7,7 (1,2)	26 (4)	33 (12,4 %)
NPH-Insulin	270 ^d	39 (12)	52	48	17 (10)	7,7 (1,1)	26 (5)	26 (9,5 %)
3101								
Glargin	128 ^e	40 (12)	63	37	11 (8)	7,7 (0,1) ^f	22 (3)	11 (7,6 %) ^g
NPH-Insulin	130 ^e	39 (13)	60	40	10 (8)	7,8 (0,1) ^f	22 (3)	10 (6,8 %) ^g
4010								
Glargin	62	42 (13)	61	39	18 (11)	9,2 (1,1)	27 (4)	4 (6,4 %)
NPH-Insulin	63	39 (14)	60	40	17 (10)	9,7 (1,3)	26 (4)	14 (22,2 %)
4019								
Glargin	85	36 (11)	44	56	13 (8)	7,8 (0,7)	23 (2)	7 (8,2 %)
NPH-Insulin	90	37 (9)	46	54	15 (10)	7,8 (0,6)	24 (2)	16 (17,8 %)
Porcellati 2004								
Glargin	61	36 (1) ^f	44	56	13 (0,3) ^f	7,1 (0,1) ^f	23 (0,1) ^f	0 (0 %)
NPH-Insulin	60	34 (1) ^f	45	55	15 (0,3) ^f	7,1 (0,2) ^f	23 (0,2) ^f	0 (0 %)

(Fortsetzung)

Tabelle 15 (Fortsetzung): Charakterisierung der Studienpopulation – Insulin Glargin vs. NPH–Insulin – Studien mit Erwachsenen

a: Anzahl der randomisierten Patienten, sofern nicht anders angegeben.

b: Mittelwerte, wenn nicht anders bezeichnet, ggf. gerundet, mit Angabe der Standardabweichung in Klammern.

c: Zahl der randomisierten und behandelten Patienten. Die Zahl der randomisierten Patienten betrug 298 in der Insulin-Glargin-Gruppe und 304 in der Humaninsulin-Gruppe.

d: Zahl der randomisierten und behandelten Patienten. Die Zahl der randomisierten Patienten betrug 266 in der Insulin-Glargin-Gruppe und 274 in der Humaninsulin-Gruppe.

e: Angaben für Per-Protokoll-Population (randomisiert: 145 [G]; 148 [NPH]).

f: Standardfehler.

g: Prozentzahlen selbst berechnet.

w: weiblich. m: männlich. BMI: Body-Mass-Index. [G]: Insulin Glargin. [NPH]: NPH-Insulin.

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

Tabelle 16: Charakterisierung der Studienpopulation – Insulin Detemir vs. NPH-Insulin – Studien mit Erwachsenen

Studie	N ^a	Alter (Jahre) ^b	Geschlecht w (%) m (%)		Diabetesdauer (Jahre) ^b	HbA1c (%) ^b	BMI (kg/m ²) ^b	Studienabbrucher n (%)
Detemir vs. NPH-Insulin								
1335								
Detemir	491 ^{c,d}	41 (12)	34	66	17 (11)	8,4 (1,2)	25 (3)	27 (5,5 %)
NPH-Insulin	256 ^{c,d}	40 (12)	39	61	16 (10)	8,3 (1,2)	25 (3)	22 (8,6 %)
1476								
Detemir	196 ^{d,e}	42 (14)	59	41	13 (8)	7,4 (1,0)	22 (3)	13 (6,6 %)
NPH-Insulin	98 ^{d,e}	42 (14)	50	50	13 (9)	7,4 (1,2)	22 (3)	7 (7,1 %)
1582								
Detemir	75 ^d	39 (13)	49	51	k. A.	8,5 (0,9) ^f	k. A.	5 (6,7 %)
NPH-Insulin	38 ^d	43 (13)	37	63		8,3 (1,0) ^f		4 (10,5 %)
1595								
Detemir	331 ^{d,g}	35 (12)	44	56	13 (9)	8,3 (1,2)	25 (4)	52 (15,7 %)
NPH-Insulin	164 ^{d,g}	35 (11)	47	53	14 (10)	8,4 (1,3)	25 (4)	22 (13,3 %)

(Fortsetzung)

Tabelle 16 (Fortsetzung): Charakterisierung der Studienpopulation – Insulin Detemir vs. NPH-Insulin – Studien mit Erwachsenen

a: Anzahl der randomisierten Patienten, sofern nicht anders angegeben.

b: Mittelwerte, wenn nicht anders bezeichnet, ggf. gerundet, mit Angabe der Standardabweichung in Klammern.

c: Zahl der randomisierten und behandelten Patienten. Die Zahl der randomisierten Patienten betrug 492 in der Insulin-Detemir-Gruppe und 257 in der NPH-Insulin-Gruppe.

d: 2:1-Randomisierung.

e: Zahl der randomisierten und behandelten Patienten. Die Zahl der randomisierten Patienten betrug 197 in der Insulin-Detemir-Gruppe und 98 in der NPH-Insulin-Gruppe.

f: Diese Angaben beziehen sich auf 70 [D] und 34 [NPH] Patienten.

g: Zahl der randomisierten und behandelten Patienten. Die Zahl der randomisierten Patienten betrug 331 in der Insulin-Detemir-Gruppe und 166 in der NPH-Insulin-Gruppe.

w: weiblich. m: männlich. BMI: Body-Mass-Index. [D]: Insulin Detemir. [NPH]: NPH-Insulin. k. A.: keine Angaben.

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

Tabelle 17: Charakterisierung der Studienpopulation – Insulin Detemir vs. Insulin Glargin – Studien mit Erwachsenen

Studie	N ^a	Alter (Jahre) ^b	Geschlecht		Diabetesdauer (Jahre) ^b	HbA1c (%) ^b	BMI (kg/m ²) ^b	Studienabbrucher n (%)
			w (%)	m (%)				
Detemir vs. Glargin								
1372								
Detemir	161	40 (14)	45	55	17 (12)	8,9 (1,0)	26 (4)	14 (8,7 %)
Glargin	159	41 (13)	52	48	16 (9)	8,8 (1,0)	26 (4)	15 (9,3 %)
1430								
Detemir	299 ^c	42 (13)	44	56	17 (12)	8,1 (1,1)	27 (4)	37 (12,3 %)
Glargin	144 ^c	41 (12)	44	56	17 (11)	8,1 (1,2)	26 (4)	25 (17,0 %)
<p>a: Anzahl der randomisierten und behandelten Patienten. b: Mittelwerte, wenn nicht anders bezeichnet, ggf. gerundet, mit Angabe der Standardabweichung in Klammern. c: 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>								

5.2.1.2 Inhaltliche Vergleichbarkeit der Studien

Im Folgenden wird dargestellt, inwieweit die eingeschlossenen Studien zum Vergleich Insulin Glargin vs. NPH-Insulin, Insulin Detemir vs. NPH-Insulin bzw. Insulin Detemir vs. Insulin Glargin jeweils aus inhaltlicher Sicht vergleichbar waren. Hieraus ergeben sich Konsequenzen für die Zusammenfassung der jeweiligen Zielkriterien in einer gemeinsamen Analyse. Da der Fokus bezüglich 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. Auch die gesundheitsbezogene Lebensqualität und die Behandlungszufriedenheit wurden aus diesem Grund je Therapieschema bewertet. Andere Zielkriterien sind von dem in den Studien verwendeten 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.

5.2.1.2.1 Therapievergleich Insulin Glargin vs. NPH-Insulin

Eine grafische Übersicht zur inhaltlichen Vergleichbarkeit der Studien mit Insulin Glargin findet sich in Tabelle 18. In allen Studien wurde eine Basis-Bolus-Therapie durchgeführt.

Im Wesentlichen unterscheiden sich die Studien durch die Häufigkeit und Tageszeit der NPH-Insulin-Gabe. Danach lassen sich die Studien wie folgt zusammenfassen:

- Therapieschema I – Insulin Glargin einmal täglich abends vs. ein- oder zweimal tägliche Gabe von NPH-Insulin (abends und ggf. morgens)
- Therapieschema II – Insulin Glargin vs. NPH-Insulin, jeweils einmal täglich abends
- Therapieschema III – Insulin Glargin einmal täglich abends vs. NPH-Insulin bis zu viermal täglich (vor den Mahlzeiten und abends)

Die beiden Studien des Therapieschemas I unterschieden sich zusätzlich noch bezüglich des Verfahrens zur Festlegung der Applikationsfrequenz von NPH-Insulin. Die Entscheidung, ob die Patienten ein- oder zweimal täglich NPH-Insulin in der Studie 3001 erhielten, wurde von den Zentren getroffen. Dies steht im Gegensatz zur Therapieempfehlung in der Fachinformation zu NPH-Insulin: Die Applikationsfrequenz von NPH-Insulin ist demnach an die individuelle Situation des Patienten anzupassen [60]. Es ist somit unklar, ob die Patienten unter NPH-Insulin in der Studie 3001 im Sinne einer optimierten Therapie behandelt wurden. Im Fall von heterogenen Ergebnissen sollte sich die Interpretation der Ergebnisse daher vornehmlich auf die Studie 3004 stützen, da in dieser Studie eine optimierte Behandlung mit NPH-Insulin möglich war.

Im Therapieschema II unterschieden sich die Studien bezüglich des Bolusinsulins. Während in der Studie 3101 Normalinsulin verabreicht wurde, benutzten die Patienten der Studie 4010

ein Insulinanalogon. Da sich aus der Bewertung zu kurzwirksamen Insulinanaloga kein Beleg dafür ergab, dass sie sich hinsichtlich der HbA1c-Senkung und des Auftretens von Hypoglykämien von Normalinsulin unterschieden [16], wurden die beiden Studien dennoch gemeinsam betrachtet. In beiden Studien wurde NPH-Insulin zwingend nur 1x abends gegeben, ohne dass die individuelle Situation berücksichtigt wurde. Dies schränkt die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die Situation in Deutschland erheblich ein.

Die Studien Porcellati 2004 und 4019 des III. Therapieschemas unterschieden sich bez. der Anzahl der Basalinsulingabe des NPH-Insulins. In der Studie Porcellati 2004 wurde das NPH-Insulin generell viermal verabreicht. Dies entspricht nicht der Therapieempfehlung in der Fachinformation zu NPH-Insulin [60], da bei dieser Studie der Bedarf nicht an die individuelle Situation des Patienten angepasst wurde. Auch in dieser Studie ist somit unklar, ob die Patienten im Sinne einer optimierten Therapie behandelt wurden. Beim Vorliegen von heterogenen Ergebnissen sollten deshalb vornehmlich die Ergebnisse der Studie 4019 berücksichtigt werden.

5.2.1.2.2 Therapievergleich Insulin Detemir vs. NPH-Insulin

Eine grafische Übersicht zur inhaltlichen Vergleichbarkeit der Studien mit Insulin Glargin findet sich in Tabelle 19. In allen Studien wurde eine Basis-Bolus-Therapie durchgeführt.

- Therapieschema I – Insulin Detemir vs. NPH-Insulin, jeweils einmal täglich abends
- Therapieschema II – Insulin Detemir vs. NPH-Insulin, jeweils ein- oder zweimal täglich, abhängig von der Behandlung vor Studienbeginn
- Therapieschema III – Insulin Detemir vs. NPH-Insulin, jeweils einmal täglich (Studienbeginn) oder zweimal täglich (ggf. Änderung während des Studienverlaufs)

In Studie 1335 wurde die einmal tägliche Gabe des Basalinsulins (in beiden Gruppen) während der ganzen Studie beibehalten (Schema I). Als Bolusinsulin wurde Normalinsulin verwendet. Da die Basalinsulingabe ohne Berücksichtigung der individuellen Situation zwingend auf eine einmal tägliche Anwendung beschränkt wurde, ist die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die Situation in Deutschland erheblich eingeschränkt.

Im Gegensatz hierzu wurden die Patienten in beiden Studien (1476, 1582) des Therapieschemas II abhängig von der Behandlung vor der Studie mit ein- oder zweimaliger Basalinsulin-Gabe behandelt. Bei unzureichender Blutzuckereinstellung konnten diese Patienten zu einer zweimal täglichen Gabe Basalinsulin wechseln. Als Bolusinsulin wurde in diesen Studien Insulin Aspart verwendet.

Beim Therapieschema III begannen alle Patienten der Studie 1595 zu Studienbeginn mit einer einmal täglichen Basalinsulingabe, auch wenn sie vor der Studie zwei- oder mehrmals täglich Basalinsulin erhalten hatten. Letzteres galt für etwa die Hälfte der Studienteilnehmer. Ein

Wechsel von einmal täglich zu zweimal täglich war im Studienverlauf möglich. Als Bolusinsulin wurde auch in dieser Studie Insulin Aspart verabreicht. Auffällig war in dieser Studie auch, dass die abendliche Basalinsulingabe variabel zwischen dem Abendessen und dem Zubettgehen verabreicht werden konnte, während dies (wie allgemein üblich) in den 3 anderen Studien zum Vergleich Insulin Detemir vs. NPH-Insulin unmittelbar vor dem Zubettgehen appliziert wurde. Insgesamt sind daher auch die Ergebnisse dieser Studie auf die Situation in Deutschland kaum übertragbar.

5.2.1.2.3 Therapievergleich Insulin Detemir vs. Insulin Glargin

Eine grafische Übersicht zur inhaltlichen Vergleichbarkeit der Studien mit Insulin Glargin findet sich in Tabelle 20. In allen Studien wurde eine Basis-Bolus-Therapie durchgeführt.

- Therapieschema I – Insulin Detemir zweimal täglich (abends und morgens) vs. Insulin Glargin einmal täglich abends
- Therapieschema II – Insulin Detemir vs. Insulin Glargin, jeweils einmal täglich (zu Studienbeginn) oder für Insulin Detemir zweimal täglich (ggf. im Studienverlauf)

In Studie 1372 wurde eine zweimal tägliche Gabe von Insulin Detemir mit einer einmal täglichen Gabe von Insulin Glargin verglichen. Dagegen begannen in der Studie 1430 die Patienten mit einer einmal täglichen Gabe von Insulin Detemir, konnten jedoch bei unzureichender Blutzuckereinstellung auf eine zweimal tägliche Gabe wechseln. Am Ende der Studie erhielten 66 % der Patienten eine zweimal tägliche Gabe von Insulin Detemir.

Tabelle 18: Übersicht über die inhaltliche Vergleichbarkeit der Studien zur Fragestellung Insulin Glargin vs. NPH-Insulin bei Erwachsenen

Therapie- schema	Studie	Beobach- tungs- dauer (in Wochen)	Insulin Glargin				NPH-Insulin				
			Zeitpunkt der Behandlung		Bolusinsulin		Zeitpunkt der Behandlung		Bolusinsulin		
			morgens	abends	Normal- insulin	Insulin- analogon	morgens	abends	Normal- insulin	Insulin- analogon	
I	3001	28	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	3004	28	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
II	3101	28	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	4010	30	<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"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
III	4019	24	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	bis zu viermal täglich		<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
	Porcellati 2004	1 Jahr	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	viermal täglich		<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

a: Abhängig von der Entscheidung des Zentrums einmalige oder zweimalige NPH-Insulin-Gabe durchzuführen.
b: Abhängig von der Häufigkeit der NPH-Insulin-Gabe vor der Studie.

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

Tabelle 19: Übersicht über die inhaltliche Vergleichbarkeit der Studien zur Fragestellung Insulin Detemir vs. NPH-Insulin bei Erwachsenen

Therapie-schemata	Studie	Beobachtungsdauer (in Wochen)	Insulin Detemir				NPH-Insulin			
			Zeitpunkt der Behandlung		Bolusinsulin		Zeitpunkt der Behandlung		Bolusinsulin	
			morgens	abends	Normal-insulin	Insulin-analogen	morgens	abends	Normal-insulin	Insulin-analogen
I	1335	26	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
II	1476	48	<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"/>	
	1582	26	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
III	1595 ^a	104	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	

: trifft zu.
 : trifft nicht zu.
 : trifft für einen Teil der Studienpopulation zu.
 : trifft für alle Patienten zu Studienbeginn nicht zu, konnte sich im Studienverlauf ändern.

a: Alle Patienten der Studie 1595 begannen unabhängig von ihrer Behandlung vor der Studie mit einer einmal täglichen Basalinsulingabe.

Tabelle 20: Übersicht über die inhaltliche Vergleichbarkeit der Studien zur Fragestellung Insulin Detemir vs. Insulin Glargin bei Erwachsenen

Therapie-schemata	Studie	Beobachtungsdauer (in Wochen)	Insulin Detemir				Insulin Glargin			
			Zeitpunkt der Behandlung		Bolusinsulin		Zeitpunkt der Behandlung		Bolusinsulin	
			morgens	abends	Normal-insulin	Insulin-analoga	morgens	abends	Normal-insulin	Insulin-analoga
I	1372	26	■	■	□	■	□	■	□	■
II	1430	54	▨	■	□	■	□	■	□	■

■ : trifft zu. □ : trifft nicht zu. ◐ : trifft für einen Teil der Studienpopulation zu. ▨ : trifft für alle Patienten zu Studienbeginn nicht zu, konnte sich im Studienverlauf ändern.

5.2.1.3 Studien- und Publikationsqualität

Eine Übersicht über die Kriterien der Studien- respektive Publikationsqualität geben Tabelle 21 bis Tabelle 23. Der überwiegende Teil der Studien (8 von 12) hatte leichte Qualitätsmängel, 4 Studien hatten grobe Qualitätsmängel. Sofern sich darüber hinaus bei einzelnen Endpunkten Faktoren ergaben, die auf das Verzerrungspotenzial einen relevanten Einfluss hatten, wurde dies im jeweiligen Abschnitt dargestellt und hinsichtlich der Konsequenz für die Ergebnissicherheit dargestellt.

Bei den Studien 3001, 3004, 4010, Porcellati 2004, 1335, 1595, 1372 und 1430 war in den Bereichen Randomisierungsprozess, Zuteilungsverdeckung und Fallzahlplanung sowie bezüglich der Transparenz von Studienabbrüchen kein Mangel zu erkennen. Bei den Studien 3101, 4019, 1476 und 1582 war dies zumindest für eins der folgenden Kriterien nicht gegeben: Randomisierungsprozess, Zuteilungsverdeckung sowie Transparenz von Studienabbrüchen.

Für die Studie 4019 zum Vergleich Insulin Glargin vs. NPH-Insulin sowie die Studie 1582 zum Vergleich Insulin Detemir vs. NPH-Insulin blieben die Zuteilungsverdeckung und die Erstellung der Randomisierungsliste aufgrund von fehlenden Angaben unklar. Eine unklare oder nicht adäquate Zuteilungsverdeckung stellt insbesondere in einem offenen Studiendesign einen schweren Qualitätsmangel der Studie bzw. Publikation dar.

In keiner der eingeschlossenen Studien wurden Patienten oder Behandelnde verblindet. Als Grund für diese Nichtverblindung wurde 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. Ohne eine Double-Dummy Technik zu verwenden, kann eine für Patienten und Behandler verblindete Studie kaum durchgeführt werden. Aufgrund dessen führte die fehlende Verblindung der Studien zum Vergleich Insulinanalogon vs. NPH-Insulin, bezogen auf die Gesamtstudien, nicht zur Abstufung der Qualität. Hingegen hätten die beiden Studien 1372 und 1430 zum Direktvergleich Insulin Detemir vs. Insulin Glargin prinzipiell verblindet werden können. Eine Verblindung war jedoch wegen des unterschiedlichen Therapieschemas erschwert. Insulin Glargin wurde in einer einmal täglichen Gabe verabreicht, während Insulin Detemir ein- bis zweimal bzw. zweimal täglich verwendet wurde. Aus diesem Grund führte die fehlende Verblindung von Patienten und Behandelnden auch in diesen Studien nicht zur Abstufung der Qualität. Bezogen auf die einzelnen relevanten Endpunkte kann die fehlende Verblindung von Patienten und Behandelnden jedoch trotz allem relevante Auswirkungen auf die Ergebnissicherheit haben. Dies wird in den entsprechenden Abschnitten dargestellt. Neben der generellen Verblindung von Patient und Behandler sind jedoch auch andere Verblindungstechniken denkbar, mit denen das Verzerrungspotenzial verringert werden könnte. Hierzu gehören insbesondere die verblindete Erhebung und Auswertung der Zielgrößen sowie die Verblindung des Behandlers bei der Dosistitration. Eine verblindete

Dosistitration erfolgte nur in der Studie 4010. Inwieweit die Erhebung und Auswertung der Zielkriterien verblindet erfolgten, blieb in den meisten Fällen unklar. In allen Studien außer Porcellati 2004 kann aufgrund der Bestimmung des HbA1c-Wertes in einem zentralen Labor für diesen Endpunkt von einer Verblindung ausgegangen werden. Bezüglich der verblindeten Erhebung der anderen Endpunkte, was insbesondere für die Erhebung der Hypoglykämien wünschenswert gewesen wäre, fehlen in den Informationsquellen entsprechende Angaben. Fehlende oder unklare 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.

In allen Studien, in denen eine ITT-Strategie angewendet wurde, wurden die Patienten eingeschlossen, die zumindest einmal die Studienmedikation erhalten hatten. Diese Wahl stellt zwar eine international anerkannte Möglichkeit zur Auswertung nach dem ITT-Prinzip dar [61], ist aufgrund des offenen Studiendesigns dennoch als kritisch zu sehen, da für die Patienten die Möglichkeit bestand, die Studie abzubrechen, nachdem ihre Behandlungsgruppe bekannt geworden war [62]. Patienten, auf die das zutrifft, wurden dann nicht in der Auswertung berücksichtigt. Von einer Auswirkung auf das Gesamtergebnis ist bei den vorliegenden Studien nicht auszugehen, da der Anteil der Patienten, die zwar randomisiert wurden, aber nicht die Studienmedikation erhalten hatten und damit nicht in die ITT-Population aufgenommen wurden, eher gering war. Fehlende Werte der ITT-Population wurden in den meisten Studien nach dem Prinzip „last observation carried forward“ ersetzt (Studie 3001, 3004, 4010, Porcellati 2004, 1335, 1476, 1595, 1372 und 1430). Zum Teil wurden Werte jedoch nur für Patienten ersetzt, für die bereits ein Messwert nach einem bestimmten Zeitpunkt der Behandlungsphase vorlag (Studie 1476, 1595, 1372 und 1430). Auch dieses Vorgehen ist kritisch zu beurteilen, da hier keinerlei Informationen über Patienten vorliegen, bei denen es vor Erreichen des jeweiligen Zeitpunktes zu einem Studienabbruch kam. Für den vorliegenden Bericht wurden die in Abschnitt 4.4 beschriebenen formalen Kriterien für die Bewertung einer adäquaten ITT-Analyse angewandt. Dabei zeigte sich in der Studie 3101 eine Rate nichtberücksichtigter Patienten in der primären Auswertung von 12 %, die als nicht mehr irrelevant angesehen wird. Für die Studien 4019 und 1582 zeigte sich jeweils ein auffälliger Unterschied der Raten der nicht in der Auswertung berücksichtigten Patienten zwischen den Gruppen von mehr als 5 %. Dies wurde ebenfalls als nicht mehr irrelevant angesehen.

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 9 der 12 eingeschlossenen Studien wurden als mit „leichten Mängeln“ behaftet angesehen. 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“ war 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 Mangel mithilfe anderer Verblindungsstrategien, z. B. mittels Verblindung von nicht im Labor ermittelten Endpunkten oder Verblindung der Titrationsentscheidungen, zu beheben. Da in der einzigen Studie mit einer verblindeten Titrationsentscheidung (Studie 4010) zumindest eine verblindete Erhebung der Hypoglykämien fehlte, wurde auch diese Studie als mit „leichten Mängeln“ behaftet eingestuft.

Die Studien 3101 und 4019 zum Vergleich Insulin Glargin vs. NPH-Insulin sowie die Studie 1582 zum Vergleich Insulin Detemir vs. NPH-Insulin wurden als mit „groben Mängeln“ bewertet. Die Sicherheit der Ergebnisse dieser Studien muss somit in hohem Maße infrage gestellt werden. Für die beiden Studien zum Vergleich Insulin Glargin vs. NPH-Insulin ist dies jeweils auf die als inadäquat bewertete ITT-Analyse zurückzuführen. Zusätzlich war die Zuteilungsverdeckung der Studie 4019 unzureichend. Für die Studie 1582 zum Vergleich Insulin Detemir vs. NPH-Insulin war vor allem durch die fehlenden Angaben zur Zuteilungsverdeckung und die inadäquate ITT-Analyse die Bewertung als mit „groben Mängeln“ behaftet vorgenommen worden.

Tabelle 21: Studien- und Publikationsqualität zur Fragestellung Insulin Glargin vs. NPH-Insulin – Studien mit Erwachsenen

Studie	Erstellung der Randomisierungsliste/Zuteilungsverdeckung	Verblindung			Fallzahlplanung	Studienabbrucher genannt/Abbruchgründe genannt	ITT-Analyse adäquat	Relevante Inkonsistenz	Studien-/ Publikationsqualität
		Patient	Behandelnder	Endpunkterhebung					
Glargin vs. NPH-Insulin									
3001	<i>adäquat/adäquat</i>	nein	nein	bez. HbA1c zu vermuten (zentrales Labor); sonst unklar	<i>adäquat</i>	<i>ja/ja</i>	<i>ja</i>	nein	leichte Mängel ^a
3004	<i>adäquat/adäquat</i>	nein	nein	bez. HbA1c zu vermuten (zentrales Labor); sonst unklar	<i>adäquat</i>	<i>ja/ja</i>	<i>ja</i>	nein	leichte Mängel ^a
3101	<i>adäquat/adäquat</i>	nein	nein	bez. HbA1c zu vermuten (zentrales Labor); sonst unklar	<i>adäquat</i>	<i>ja/ja</i>	nein ^b	nein	grobe Mängel ^c
4010	<i>adäquat/adäquat</i>	nein	nein	bez. HbA1c zu vermuten (zentrales Labor); sonst unklar	<i>adäquat</i>	<i>ja/ja</i>	<i>ja</i>	nein	leichte Mängel ^a

(Fortsetzung)

Tabelle 21 (Fortsetzung): Studien- und Publikationsqualität zur Fragestellung Insulin Glargin vs. NPH-Insulin – Studien mit Erwachsenen

Studie	Erstellung der Randomisierungsliste/Zuteilungsverdeckung	Verblindung			Fallzahlplanung	Studienabbrecher genannt/Abbruchgründe genannt	ITT-Analyse adäquat	Relevante Inkonsistenz	Studien-/ Publikationsqualität
		Patient	Behandelnder	Endpunkterhebung					
Glargin vs. NPH-Insulin									
4019	<i>unklar/unklar</i>	nein	nein	bez. HbA1c zu vermuten (zentrales Labor); sonst nein	<i>adäquat</i>	ja/ja	<i>nein^d</i>	<i>nein</i>	grobe Mängel ^e
Porcellati 2004	adäquat/adäquat	nein	nein	unklar	adäquat	Es traten keine Studienabbrüche auf.	ja	nein	leichte Mängel ^a
<p>a: Bezogen auf die Studie insgesamt. Darüber hinaus lagen spezielle Faktoren hinsichtlich der Bewertung der einzelnen Endpunkte vor. Diese sind in den entsprechenden Abschnitten aufgeführt.</p> <p>b: Etwa 12 % der randomisierten Patienten wurden bez. des primären Endpunkts nicht in den Auswertungen berücksichtigt (inadäquate ITT-Analyse).</p> <p>c: Wegen inadäquater ITT-Analyse.</p> <p>d: Auffälliger Unterschied der Raten der nicht in der Auswertung berücksichtigten Patienten zwischen den Gruppen bez. des primären Endpunkts (6 % Insulin Glargin vs. 11 % NPH-Insulin) (inadäquate ITT-Analyse) sowie unklare Zuteilungsverdeckung bei offenem Studiendesign.</p> <p>e: Die Bewertung „grobe Mängel“ beruht vor allem auf der unklaren Zuteilungsverdeckung bei offenem Studiendesign sowie auf der inadäquaten ITT-Analyse.</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 22: Studien- und Publikationsqualität zur Fragestellung Insulin Detemir vs. NPH-Insulin – Studien mit Erwachsenen

Studie	Erstellung der Randomisierungsliste/Zuteilungsverdeckung	Verblindung			Fallzahlplanung	Studienabbrucher genannt/Abbruchgründe genannt	ITT-Analyse adäquat	Relevante Inkonsistenz	Studien-/Publikationsqualität
		Patient	Behandelnder	Endpunkterhebung					
Detemir vs. NPH-Insulin									
1335	<i>adäquat/ adäquat</i>	nein	nein	bez. HbA1c zu vermuten (zentrales Labor); sonst nein	<i>adäquat</i>	<i>ja / ja</i>	ja	nein	leichte Mängel ^a
1476	<i>adäquat/ adäquat</i>	nein	nein	bez. HbA1c zu vermuten (zentrales Labor); sonst nein	unvollständige Angaben	<i>ja / ja</i>	ja	nein	leichte Mängel ^a
1582	<i>unklar/ unklar</i>	nein	nein	bez. HbA1c zu vermuten (zentrales Labor); sonst nein	<i>adäquat</i>	<i>ja / ja</i>	nein ^c	nein	grobe Mängel ^d
1595	<i>adäquat/ adäquat</i>	<i>nein</i>	<i>nein</i>	bez. HbA1c zu vermuten (zentrales Labor); sonst nein	<i>adäquat</i>	<i>ja / ja</i>	<i>ja</i>	<i>nein</i>	leichte Mängel ^a

(Fortsetzung)

- a: Bezogen auf die Studie insgesamt. Darüber hinaus lagen spezielle Faktoren hinsichtlich der Bewertung der einzelnen Endpunkte vor. Diese sind in den entsprechenden Abschnitten aufgeführt.
- b: Die Bewertung „grobe Mängel“ beruht vor allem auf der unklaren Zuteilungsverdeckung bei offenem Studiendesign.
- c: Unterschied bez. der Nichtberücksichtigungsrate zwischen den Behandlungsgruppen von mehr als 5 %.
- d: Die Bewertung „grobe Mängel“ beruht vor allem auf der unklaren Zuteilungsverdeckung bei offenem Studiendesign sowie auf der inadäquaten ITT-Analyse.

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. Insulin Glargin – Studien mit Erwachsenen

Studie	Erstellung der Randomisierungsliste/Zuteilungsverdeckung	Verblindung			Fallzahlplanung	Studienabbrecher genannt/Abbruchgründe genannt	ITT-Analyse adäquat	Relevante Inkonsistenz	Studien-/ Publikationsqualität
		Patient	Behandelnder	Endpunkterhebung					
Detemir vs. Glargin									
1372	<i>adäquat/ adäquat</i>	nein	nein	bez. HbA1c zu vermuten (zentrales Labor); sonst nein	<i>adäquat</i>	ja / ja	<i>ja</i>	<i>nein</i>	<i>leichte Mängel^a</i>
1430	<i>adäquat/ adäquat</i>	<i>nein</i>	<i>nein</i>	<i>bez. HbA1c zu vermuten (zentrales Labor); sonst nein</i>	<i>adäquat</i>	<i>ja / ja</i>	<i>ja</i>	<i>nein</i>	<i>leichte Mängel^a</i>
<p>a: Bezogen auf die Studie insgesamt. Darüber hinaus lagen spezielle Faktoren hinsichtlich der Bewertung der einzelnen Endpunkte vor. Diese sind in den entsprechenden Abschnitten aufgeführt.</p> <p>ITT: Intention-to-Treat.</p> <p><i>kursiv</i>: Angaben laut jeweiligem Studienbericht; in öffentlich zugänglichen Publikationen keine oder unzureichende Angaben.</p>									

5.2.2 Studien mit Kindern und Jugendlichen

5.2.2.1 Studiendesign und Studienpopulation

In Tabelle 24 bis Tabelle 30 sind Angaben zum Design der 5 eingeschlossenen Studien mit Kindern und Jugendlichen sowie zum jeweils eingeschlossenen Patientenkollektiv aufgeführt.

Studiendesign

Alle 5 Studien wurden in einem offenen Parallelgruppendesign durchgeführt. In allen Studien wurde die Gabe eines langwirksamen Insulinanalogons mit der Gabe eines auf Humaninsulin basierenden Verzögerungsinsulins (in allen Fällen NPH-Insulin) verglichen. 2 dieser 5 Studien untersuchten Insulin Glargin vs. NPH-Insulin (Studien 3003, 4030) und 3 Studien untersuchten Insulin Detemir vs. NPH-Insulin (Studien 1379, 1604, 1689). Eine direkte Vergleichsstudie zu den beiden langwirksamen Insulinanaloga Insulin Detemir und Insulin Glargin fand sich nicht.

Der primäre Endpunkt war in den beiden Studien, in denen Insulin Glargin mit NPH-Insulin verglichen wurde, die Änderung des HbA1c zwischen Studienbeginn und -ende. Bei den Studien 1379 und 1689 zur Fragestellung Insulin Detemir vs. NPH-Insulin war der primäre Endpunkt der HbA1c-Wert zu Studienende. Der primäre Endpunkt der Studie 1604 zum selben Vergleich war die Arzneimittelsicherheit erfasst, anhand von Hypoglykämien, BMI und unerwünschten Ereignissen. Die Studien 3003 und 1604 waren Überlegenheitsstudien, während die Studien 1379, 1689 und 4030 das Ziel hatten, die Nichtunterlegenheit von Insulin Detemir bzw. Insulin Glargin gegenüber NPH-Insulin in Bezug auf den primären Endpunkt zu zeigen. Die Nichtunterlegenheitsgrenze war bei 0,4 Prozentpunkten der HbA1c-Wert-Änderung für alle Studien vorab definiert worden.

Behandlungsschemata

Die Studien 3003 und 4030 zur Fragestellung Insulin Glargin vs. NPH-Insulin unterschieden sich hinsichtlich des Behandlungsschemas in mehreren Aspekten. Zum einen unterschieden sie sich bezüglich der Häufigkeit der NPH-Insulin-Gabe. In der Studie 3003 wurde die einmal tägliche Gabe Insulin Glargin abends mit einer ein- oder zweimal täglichen Gabe NPH-Insulin verglichen. Die Häufigkeit der NPH-Insulin-Gabe der Studie 4030 war dabei abhängig von der Häufigkeit vor der Studie. Die Entscheidung für eine ein- oder zweimalige Gabe von NPH-Insulin wurde in der Studie 3003 aufgrund der normalen Praxis der jeweiligen Zentren entschieden. Ein Wechsel von einer einmal täglichen Gabe zu einer zweimal täglichen Gabe NPH-Insulin war jedoch laut Protokoll möglich. Im Gegensatz hierzu war in der Studie 4030 die zweimal tägliche NPH-Insulin-Gabe morgens und abends fix vorgegeben. Weiterhin unterschieden sich die Studien hinsichtlich der zeitlichen Gabe von Insulin Glargin (3003: abends; 4030: morgens). In der Studie 4030 wurde zudem, entgegen dem sonst üblichen

Vorgehen, die abendliche Gabe von NPH-Insulin zwischen dem Abendessen und dem Zubettgehen verabreicht.

In den Studien 1379, 1604 und 1689 zur Fragestellung Insulin Detemir vs. NPH-Insulin wurde sowohl Insulin Detemir als auch NPH-Insulin jeweils einmal oder zweimal täglich in Abhängigkeit von der Basalinsulingabe vor der Studie gegeben. Als kurzwirksames Insulin wurde Insulin Aspart eingesetzt.

Für keine der Studien gab es neben den bereits erwähnten Behandlungen Angaben zur sonstigen Diabetestherapie. Für die Studie 4030 fand sich die Angabe, dass eine Schulung in der Run-in-Phase durchgeführt wurde. Detaillierte Ausführungen zu Art und Umfang der Schulung fanden sich jedoch nicht. Bei den übrigen 4 Studien blieb gänzlich unklar, ob die Patienten (bzw. deren Eltern) vor der Studie an strukturierten Schulungs- und Behandlungsprogrammen teilgenommen hatten.

Alle Studien schlossen ausschließlich Patienten ein, bei denen seit mindestens einem Jahr eine (intensivierte) Insulintherapie durchgeführt wurde.

Studiendauer

Mit einer maximalen Beobachtungsdauer von 52 Wochen (Studie mit Insulin Detemir vs. NPH-Insulin: 1689) war keine der Studien auf den Nachweis der Effektivität oder Sicherheit des jeweiligen Präparates über mehrere Jahre ausgelegt. Alle weiteren in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien umfassten eine Beobachtungsdauer von ca. 6 Monaten.

Tabelle 24: Bewertete Studien – Übersicht zur Fragestellung Insulin Glargin vs. NPH-Insulin – Studien mit Kindern und Jugendlichen

Studie	Studiendesign	Art der Hypothese	Studiendauer	Zahl der randomisierten Patienten	Ort der Durchführung	Relevante Zielkriterien ^a
Glargin vs. NPH-Insulin						
3003	parallel, offen	Überlegenheit	Screening: 4 Wochen Behandlungsphase: 28 Wochen	180 [G] 181 [NPH]	Europa und Südafrika	primär: Änderung des HbA1c von Studienbeginn bis -ende weitere: Hypoglykämien, unerwünschte Ereignisse
4030	parallel, offen	<i>Nicht- unterlegenheit</i>	Run-in: 4 Wochen Behandlungsphase: 24 Wochen	85 [G] 90 [NPH]	<i>USA, Kanada</i>	primär: Änderung des HbA1c von Studienbeginn bis -ende weitere: Hypoglykämien, unerwünschte Ereignisse, <i>Lebensqualität (mittels DQOLY)</i>
a: Unter Berücksichtigung der im Kapitel „Methoden“ genannten patientenrelevanten Zielgrößen, Operationalisierung siehe Ergebnistabellen.						
[G]: Insulin Glargin. [NPH]: NPH-Insulin. BMI: Body-Mass-Index. DQOLY: Diabetes Quality of Life Questionnaire for Youth. <i>kursiv</i> : Angaben laut jeweiligem Studienbericht; in öffentlich zugänglichen Publikationen keine oder unzureichende Angaben.						

Tabelle 25: Bewertete Studien – Übersicht zur Fragestellung Insulin Detemir vs. NPH-Insulin – Studien mit Kindern und Jugendlichen

Studie	Studiendesign	Art der Hypothese	Studiendauer	Zahl der randomisierten Patienten	Ort der Durchführung	Relevante Zielkriterien ^a
Detemir vs. NPH-Insulin						
1379	parallel, offen	Nicht-unterlegenheit	Screening: <i>bis zu 2 Wochen</i> Behandlungsphase: 26 Wochen, davon 6 Wochen Dosistitration	232 [D] 115 [NPH]	Europa und Israel	primär: HbA1c zu Studienende weitere: Hypoglykämien, BMI, unerwünschte Ereignisse
1604	<i>parallel, offen</i>	<i>Überlegenheit</i>	Screening: <i>bis zu 6 Wochen</i> Behandlungsphase: <i>24 Wochen</i>	57 [D] 29 [NPH]	<i>Japan</i>	<i>primär: Hypoglykämien, unerwünschte Ereignisse</i> <i>weitere: HbA1c zu Studienende</i>
1689 ^b	<i>parallel, offen</i>	<i>Nicht-unterlegenheit</i>	Screening: <i>bis zu 2 Wochen</i> Behandlungsphase: <i>52 Wochen</i>	135 [D] 130 [NPH]	<i>Europa, Russland, Türkei</i>	<i>primär: HbA1c zu Studienende</i> <i>weitere: Hypoglykämien, BMI, unerwünschte Ereignisse</i>
<p>a: Unter Berücksichtigung der im Kapitel „Methoden“ genannten patientenrelevanten Zielgrößen, Operationalisierung siehe Ergebnistabellen.</p> <p>b: Einschließlich der Kinder von 2 bis 6 Jahren waren 177 Patienten der Insulin-Detemir-Gruppe und 171 Patienten der NPH-Insulin-Gruppe zugeordnet.</p> <p>[D]: Insulin Detemir. [NPH]: NPH-Insulin. BMI: Body-Mass-Index.</p> <p><i>kursiv</i>: Angaben laut jeweiligem Studienbericht; in öffentlich zugänglichen Publikationen keine oder unzureichende Angaben.</p>						

Tabelle 26: Diabetesbezogene Ein- / Ausschlusskriterien für Patienten: Insulin Glargin vs. NPH-Insulin – Studien mit Kindern und Jugendlichen

Studie	Diabetes-Diagnosestellung	Vorbehandlung	Zusätzliche wesentliche Ein- / Ausschlusskriterien
Glargin vs. NPH-Insulin			
3003	k. A.	Behandlung mit Insulin für mindestens 1 Jahr vor Studieneintritt mit ≥ 3 Insulininjektionen täglich	E: Alter 5 – 16 ^a Jahre; HbA1c < 12 % A: Vorbehandlung mit jeder anderen Blutzuckersenkenden Behandlung als Insulin im letzten Monat vor Studienbeginn; gestörte Leber- oder Nierenfunktion; Blutzucker steigernde Medikation; <i>Drogen- oder Alkoholabusus</i>
4030	C-Peptid $\leq 0,5$ nmol/l nüchtern	Behandlung ausschließlich mit Insulin oder Insulinanaloga mit mindestens 2 Injektionen täglich oder CSII für mindestens 1 Jahr	E: T1DM seit mindestens 1 Jahr; Alter 9 – 17 Jahre; Tanner-Stadium ≥ 2 ; HbA1c: 7 – 9,5 % A: Lipohypertrophie; ≥ 2 schwere Hypoglykämien im letzten Jahr vor Studienbeginn; diabetische Ketoazidose innerhalb von 3 Monaten vor Studienbeginn; (vorübergehende) Behandlung mit systemischen Kortikosteroiden.
<p>a: Insulin Glargin ist laut Fachinformation erst ab dem Alter von 6 Jahren zugelassen. Da aufgrund der Einschlussgrenze 5 bis 16 Jahre nicht davon auszugehen ist, dass ein großer Anteil der eingeschlossenen Patienten jünger als 6 Jahre war, wurde die Studie dennoch in die Bewertung eingeschlossen.</p> <p>T1DM: Typ-1-Diabetes-mellitus. BMI: Body-Mass-Index. k. A.: keine Angaben. E: Einschlusskriterien. A: Ausschlusskriterien.</p> <p><i>kursiv</i>: Angaben laut jeweiligem Studienbericht; in öffentlich zugänglichen Publikationen keine oder unzureichende Angaben.</p>			

Tabelle 27: Diabetesbezogene Ein- / Ausschlusskriterien für Patienten: Insulin Detemir vs. NPH-Insulin – Studien mit Kindern und Jugendlichen

Studie	Diabetes-Diagnosestellung	Vorbehandlung	Zusätzliche wesentliche Ein- / Ausschlusskriterien
Detemir vs. NPH-Insulin			
1379	k. A.	Behandlung mit Insulin für mindestens 12 Monate (Gesamttagesdosis $\leq 2,0$ U/kg) sowie angemessene stabile Insulindosen 3 Monate vor Einschluss in die Studie	E: T1DM seit mindestens 1 Jahr; Alter 7 – 16 Jahre; HbA1c ≤ 12 % A: Drogen oder Alkoholabusus; gestörte Leber- oder Nierenfunktion; tgl. Gesamtinsulindosis $> 2,0$ IU/kg; gestörte Hypoglykämiewahrnehmung; proliferative Retinopathie oder Makulopathie, die akuter Behandlung bedarf; voraussichtliche Behandlung mit Medikamenten, die den Blutzucker beeinflussen
1604	k. A.	Behandlung mit kurzwirksamen und langwirksamen Insulinen für mindestens 12 Wochen	E: T1DM seit mindestens 1 Jahr; Alter 7 – 17 Jahre; HbA1c < 11 % A: gestörte Leber- oder Nierenfunktion; tgl. Gesamtinsulindosis $> 2,0$ IU/kg; gestörte Hypoglykämiewahrnehmung; proliferative Retinopathie oder Makulopathie, die akuter Behandlung bedarf; unkontrollierte Hypertension, Behandlung mit systemischen Kortikosteroiden
1689	k. A.	Behandlung mit Insulin für mindestens 12 Monate, Ausschluss von Insulin Detemir als Vorbehandlung (Gesamttagesdosis $\leq 2,0$ U/kg)	E: T1DM seit mindestens 1 Jahr; Alter 2 – 16 Jahre; HbA1c ≤ 11 % A: gestörte Leber- oder Nierenfunktion; tgl. Gesamtinsulindosis $> 2,0$ IU/kg; klinisch relevante Begleiterkrankungen
T1DM: Typ-1-Diabetes-mellitus. BMI: Body-Mass-Index. k. A.: keine Angaben. E: Einschlusskriterien. A: Ausschlusskriterien. tgl.: täglich.			
<i>kursiv</i> : Angaben laut Studienbericht; in öffentlich zugänglicher Publikation keine oder unzureichende Angaben.			

Tabelle 28: Zielwerte und Therapieschemata – Studien mit Kindern und Jugendlichen

Studie	Therapieziel ^a	Insulinapplikation	
		Verzögerungsinsulin	kurzwirksames Insulin
Glargin vs. NPH-Insulin			
3003	80 – 160 mg/dl nüchtern und präprandial	Glargin 1x tgl. abends NPH-Insulin 1x tgl. abends oder 2x tgl. morgens und abends ^b	Normalinsulin vor jeder Mahlzeit
4030	70 – 100 mg/dl nüchtern morgens	Glargin 1x tgl. morgens NPH-Insulin oder Insulin Lente ^c 2x tgl. morgens und abends	Insulin Lispro vor jeder Mahlzeit
Detemir vs. NPH-Insulin			
1379	81 – 140 mg/dl nüchtern vor dem Frühstück und vor dem Abendessen ^d 121 – 182 mg/dl 90 Minuten postprandial	Detemir 1x tgl. abends oder 2x tgl. morgens und abends ^e NPH-Insulin 1x tgl. abends oder 2x tgl. morgens und abends ^e	Insulin Aspart vor jeder Mahlzeit
1604	7 bis 12 Jahre 80 – 150 mg/dl nüchtern vor dem Frühstück < 200 mg/dl 120 Minuten postprandial ≥ 13 Jahre 80 – 140 mg/dl nüchtern vor dem Frühstück < 180 mg/dl 120 Minuten postprandial	<i>Detemir 1x tgl. abends oder 2x tgl. morgens und abends^e</i> <i>NPH-Insulin 1x tgl. abends oder 2x tgl. morgens und abends^e</i>	<i>Insulin Aspart / Normalinsulin vor jeder Mahlzeit</i>
1689	72 – 126 mg/dl nüchtern vor dem Frühstück 90 – 198 mg/dl 1 bis 3 Stunden postprandial	<i>Detemir 1x tgl. abends oder 2x tgl. morgens und abends^e</i> <i>NPH-Insulin 1x tgl. abends oder 2x tgl. morgens und abends^e</i>	<i>Insulin Aspart vor jeder Mahlzeit</i>

(Fortsetzung)

Tabelle 28 (Fortsetzung): Zielwerte und Therapieschemata – Studien mit Kindern und Jugendlichen

- a: Angaben, sofern nicht anders angegeben, als Blutglukosekonzentrationen.
- b: Die Entscheidung für eine ein- oder zweimalige Gabe von NPH-Insulin wurde aufgrund der normalen Praxis der jeweiligen Zentren entschieden
- c: Lediglich 3 von 90 Patienten erhielten Insulin Lente. Aus diesem Grund wird diese Studie für den Vergleich Insulin Glargin vs. NPH-Insulin herangezogen.
- d: Vor dem Abendessen nur für Patienten mit zweimal täglicher Verzögerungsinsulingabe.
- e: Abhängig von der Häufigkeit der Behandlung mit Verzögerungsinsulin vor der Studie. Ein Wechsel von ein- auf zweimalige Gabe war ebenfalls möglich.

NPH: Neutrales Protamin Hagedorn. tgl.: täglich.

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

Studienpopulation

Die Zahl der eingeschlossenen Patienten lag in den Studien zum Vergleich Insulin Glargin vs. NPH-Insulin bei 175 (4030) bzw. 361 (3003). Die Studie 1379 zum Vergleich Insulin Detemir vs. NPH-Insulin hatte mit ca. 350 eingeschlossenen Patienten einen ähnlich großen Umfang wie die Studie 3003, während die Studie 1604 zum selben Vergleich mit 86 Patienten die Studie mit den wenigsten Patienten war. Für die Studie 1689 wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung nur Kinder und Jugendliche von 6 bis 16 Jahren berücksichtigt, da Insulin Detemir erst ab einem Alter von 6 Jahren in Deutschland zugelassen ist. In der Studie 1379 sowie 1604 wurden die Patienten den Gruppen im Verhältnis 2:1 (Detemir:NPH-Insulin) zugeteilt.

4 der eingeschlossenen Studien waren multinationale Studien (3003, 4030, 1379, 1689). Es wurden 3 Studien in Europa und zusätzlich noch in Südafrika, Russland, Türkei bzw. Israel durchgeführt (3003, 1379, 1689). Die Studie 4030 wurde in den USA und in Kanada durchgeführt. Die Studie 1604 wurde nur in Japan durchgeführt.

Die eingeschlossenen Studien unterschieden sich bezüglich der für die Patienten gewählten Ein- und Ausschlusskriterien nicht wesentlich. Lediglich bezüglich des Mindestalters für einen Einschluss in die Studien gab es leichte Unterschiede (2 bis 9 Jahre). Das mittlere Alter der Patienten zu Studienbeginn bewegte sich in den Studien 3003, 4030, 1379 homogen zwischen 12 und 13 Jahren. In der Studie 1689 lag das mittlere Alter der Patienten mit 10 Jahren am niedrigsten und in der Studie 1604 mit 14 Jahren in der NPH-Insulin-Gruppe am höchsten. Die Verteilung des Geschlechts zeigte sich zwischen den Studien weitgehend ausgeglichen. Der mittlere HbA1c-Wert lag in den Studien zu Studienbeginn zwischen 7,2 % und 8,8 %. Der mittlere BMI lag in 3 Studien bei ca. 19 kg/m². In 1 der eingeschlossenen Studien war der BMI zu Studienbeginn deutlich höher (ca. 23 kg/m²). Es handelte sich hierbei

um die Studie, die in den USA und in Kanada (4030) durchgeführt wurde. Die Studie 1604 wies einen mittleren BMI von ca. 21 kg/m² auf. Die bisherige Diabetesdauer lag bei den Studien 3003, 403 und 1379 zu Studieneintritt im Mittel bei 5 Jahren, bei der Studie 1689 im Mittel bei 4 Jahren. In der Studie 1604 lag die mittlere Diabetesdauer in der NPH-Insulin-Gruppe mit 7 Jahren am höchsten.

Die Studien 1379 und 1604 schlossen Patienten mit einer (behandlungsbedürftigen) Retinopathie aus. Darüber hinaus waren aus den Studien 3003, 1379, 1604 und 1689 Patienten mit gestörter Leber- oder Nierenfunktion ausgeschlossen. Die Studie 4030 schloss Patienten mit schwerwiegenden Hypoglykämien in der Vorgeschichte aus, während in der Studie 1604 nur Patienten mit einer Hypoglykämiewahrnehmungsstörung ausgeschlossen wurden.

Der Anteil der Studienabbrecher war zwischen den Studien vergleichbar und reichte von ca. 4 % bis ca. 7 %.

Tabelle 29: Charakterisierung der Studienpopulation – Insulin Glargin vs. NPH-Insulin – Studien mit Kindern und Jugendlichen

Studie	N ^a	Alter (Jahre) ^b	Geschlecht		Diabetesdauer (Jahre) ^b	HbA1c (%) ^b	BMI (kg/m ²) ^b	Anzahl der Studienabbrecher
			w (%)	m (%)				
Glargin vs. NPH-Insulin								
3003								
Glargin	174 ^c	12 (2)	44	56	5 (3)	8,5 (0,1) ^{d,e}	19 (3)	<i>11 (6,1 %)</i>
NPH-Insulin	175 ^c	12 (2)	52	48	5 (3)	8,8 (0,1) ^{d,e}	19 (3)	<i>13 (7,2 %)</i>
4030								
Glargin	85	13 (2)	54	46	5 (3)	7,8 (0,8)	23 (1) ^d	<i>4 (4,7 %)</i>
NPH-Insulin	90	13 (3)	54	46	5 (4)	8,0 (0,8) ^f	23 (1) ^d	<i>4 (4,4 %)</i>
<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: Zahl der randomisierten und behandelten Patienten. Die Zahl der Randomisierten betrug 180 in der Insulin-Glargin-Gruppe und 181 in der NPH-Insulin-Gruppe.</p> <p>d: Standardfehler.</p> <p>e: Alle Proben eines Zentrums waren aufgrund eines verspäteten Transports in das zentrale Labor nicht mehr verwertbar und mussten deshalb aus der Analyse ausgeschlossen werden. Die hier angegebenen Zahlen beziehen sich auf 155 [G] und 156 [NPH] Patienten.</p> <p>f: Die Angaben für den HbA1c-Wert in der NPH-Insulin-Gruppe zu Studienbeginn beziehen sich laut Studienbericht auf 87 Patienten.</p> <p>w: weiblich. m: männlich. BMI: Body-Mass-Index. [G]: Insulin Glargin. [NPH]: NPH-Insulin.</p> <p><i>kursiv:</i> Angaben laut jeweiligem Studienbericht; in öffentlich zugänglichen Publikationen keine oder unzureichende Angaben.</p>								

Tabelle 30: Charakterisierung der Studienpopulation – Insulin Detemir vs. NPH-Insulin – Studien mit Kindern und Jugendlichen

Studie	N ^a	Alter (Jahre) ^b	Geschlecht		Diabetesdauer (Jahre) ^b	HbA1c (%) ^b	BMI (kg/m ²) ^b	Anzahl der Studienabbrecher
			w (%)	m (%)				
Detemir vs. NPH-Insulin								
1379								
Detemir	232	12 (3)	49	51	5 (3)	8,8 (1,2)	19 (3)	6 (2,6 %)
NPH- Insulin	115	12 (3)	52	48	5 (3)	8,8 (1,2)	19 (3)	6 (5,2 %)
1604								
Detemir	55 ^c	13,2 (2,5)	64	36	5 (3)	7,2 (0,9)	21 (4)	2 (3,5 %)
NPH- Insulin	27 ^c	14,1 (2,5)	59	41	7 (4)	7,5 (1,3)	21 (4)	2 (6,7 %)
1689								
Detemir	177 ^c	10,0 (4,1)	53	47	4 (3)	8,4 (1,1)	18 (3)	13 (7,3 %)
NPH- Insulin	170 ^c	9,8 (3,9)	43	57	4 (3)	8,4 (1,1)	18 (3)	10 (5,8 %)
<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: Randomisierte und behandelte Patienten.</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>								

5.2.2.2 Inhaltliche Vergleichbarkeit der Studien

Im Folgenden wird dargestellt, inwieweit die eingeschlossenen Studien zum Vergleich Insulin Glargin vs. NPH-Insulin bzw. Insulin Detemir vs. NPH-Insulin jeweils aus inhaltlicher Sicht vergleichbar waren. Hieraus ergeben sich Konsequenzen für die Zusammenfassung der jeweiligen Zielkriterien in einer gemeinsamen Analyse. Da der Fokus bezüglich 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. Auch die gesundheitsbezogene Lebensqualität und die Behandlungszufriedenheit wurden aus diesem Grund je Therapieschema bewertet. Andere Zielkriterien sind von den in den Studien verwendeten Therapieschemata 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.

5.2.2.2.1 Therapievergleich Insulin Glargin vs. NPH-Insulin

Eine grafische Übersicht zur inhaltlichen Vergleichbarkeit der Studien mit Insulin Glargin vs. NPH-Insulin ist in Tabelle 31 dargestellt.

Die beiden Studien 3003 und 4030 unterschieden sich zum einen durch die optionale zweimalige Gabe von NPH-Insulin in der Studie 3003, während die Patienten in der Studie 4030 generell eine zweimalige Gabe von NPH-Insulin erhielten. Die Entscheidung für eine ein- oder zweimalige Gabe von NPH-Insulin wurde in der Studie 3003 aufgrund der normalen Praxis der jeweiligen Zentren entschieden. Damit wurde in beiden Studien die NPH-Insulin-Gabe nicht an die individuellen Erfordernisse der Patienten angepasst. Als weiterer Unterschied zwischen den Studien ist die zeitliche Gabe der Insulin-Glargin-Behandlung zu nennen. In der Studie 3003 wurde Insulin Glargin abends und in der Studie 4030 morgens gegeben. Zudem war die abendliche NPH-Insulin-Gabe für die Studie 4030, anders als allgemein üblich, nach dem Abendessen und vor dem Zubettgehen variabel möglich. Bei beiden Studien ist demnach die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die Situation in Deutschland zu hinterfragen. Aufgrund der vielfältigen Unterschiede in der Blutzucker senkenden Behandlung wurden die beiden Studien 3003 und 4030 separat betrachtet.

5.2.2.2.2 Therapievergleich Insulin Detemir vs. NPH-Insulin

In allen Studien zu diesem Therapievergleich wurden die Patienten mit Insulin Detemir bzw. NPH-Insulin, jeweils ein- oder zweimal täglich, abhängig von der Behandlung vor Studienbeginn behandelt. Die Auswahl des Bolusinsulins war in der Studie 1604 freigestellt, während in den Studien 1379 und 1689 jeweils Insulin Aspart verwendet wurde. Die 3 Studien wurden daher aufgrund der Ähnlichkeit der Therapieschemata in einer gemeinsamen Analyse zusammengefasst. Die grafische Darstellung zu diesem Therapievergleich findet sich in Tabelle 31.

Tabelle 31: Übersicht über die inhaltliche Vergleichbarkeit der Studien – Studien mit Kindern und Jugendlichen

	Studie	Beobachtungsdauer (in Wochen)	Insulinanaloga				NPH-Insulin			
			Zeitpunkt der Behandlung		Bolusinsulin		Zeitpunkt der Behandlung		Bolusinsulin	
			morgens	abends	Normal- insulin	Insulin- analogon	morgens	abends	Normal- insulin	Insulin- analogon
Glargin vs. NPH-Insulin										
I	3003	28	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input style="background-color: #cccccc;" type="checkbox"/> a	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
II	4030	24	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Detemir vs. NPH-Insulin										
I	1379	26	<input style="background-color: #cccccc;" type="checkbox"/> b	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input style="background-color: #cccccc;" type="checkbox"/> b	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
	1604	24	<input style="background-color: #cccccc;" type="checkbox"/> b	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input style="background-color: #cccccc;" type="checkbox"/> b	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
	1689	52	<input style="background-color: #cccccc;" type="checkbox"/> b	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input style="background-color: #cccccc;" type="checkbox"/> b	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
a: Abhängig von der Entscheidung des jeweiligen Zentrums. b: Abhängig von der Häufigkeit der NPH-Insulin-Gabe vor der Studie.										
<input checked="" type="checkbox"/> : trifft zu. <input type="checkbox"/> : trifft nicht zu. <input style="background-color: #cccccc;" type="checkbox"/> : trifft für einen Teil der Studienpopulation zu. <input checked="" type="checkbox"/> : Auswahl des Bolusinsulins war freigestellt.										

5.2.2.3 Studien- und Publikationsqualität

Eine Übersicht über Kriterien der Studien- respektive Publikationsqualität geben Tabelle 32 und Tabelle 33. Beide Studien zum Vergleich Insulin Glargin vs. NPH-Insulin hatten grobe Qualitätsmängel, während alle Studien zum Vergleich Insulin Detemir vs. NPH-Insulin leichte Qualitätsmängel aufwiesen. Sofern sich darüber hinaus bei einzelnen relevanten Endpunkten Punkte ergaben, die auf die Ergebnissicherheit einen relevanten Einfluss hatten, werden diese im jeweiligen Abschnitt dargestellt und hinsichtlich ihrer Konsequenzen erörtert.

Für alle Studien (3003, 4030, 1379, 1604 und 1689) fanden sich Angaben zur Verdeckung der Gruppenzuteilung (concealment of allocation). Bei der Studie 3003 zum Vergleich Insulin Glargin vs. NPH-Insulin wurde eine zentrale Randomisierung vorgenommen. Im Studienbericht der Studie 4030 wurde beschrieben, dass der Behandelnde über die Behandlungsgruppe bei Randomisierung im Unklaren war. Dieses Verfahren wurde als adäquat bewertet. In den beiden Studien 1379 und 1689 zu Insulin Detemir vs. NPH-Insulin 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. Bei der Studie 1604 war unklar, wie die Randomisierungslisten erstellt wurden.

In keiner der eingeschlossenen Studien wurden Patienten oder Behandelnde verblindet. Als Grund für die Nichtverblindung wurde, wie in den Studien mit Erwachsenen, das unterschiedliche Aussehen von NPH-Insulin im Vergleich zu den beiden Insulinanaloga angegeben. Dabei wiesen die Autoren der Studie 1379 zusätzlich darauf hin, dass die Anwendung einer Double-Dummy-Technik eine unzumutbare Belastung für Kinder und Jugendliche dargestellt hätte. Wie auch in den Studien mit Erwachsenen führte die fehlende Verblindung nicht zu einer Abstufung der Qualität (siehe entsprechende Ausführungen in Abschnitt 5.2.1.3).

Die Fallzahlplanung war nur in der Studie 1604 nicht adäquat beschrieben. Die Beschreibung der Studienabbrecher war in allen Studien hingegen ausreichend transparent.

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 [61], ist aufgrund des offenen Studiendesigns allerdings dennoch als kritisch zu sehen, da für die Patienten die Möglichkeit bestand, die Studie abzubrechen, nachdem ihre Behandlungsgruppe bekannt geworden war [62]. Patienten, auf die dies zutraf, wurden dann nicht in der primären Auswertung berücksichtigt. Die Auswirkung auf das Gesamtergebnis ist teilweise unklar, da für die Studie 4030 entsprechende Angaben fehlten. In den Studien 1689 und 1379 wurden alle randomisierten Patienten auch behandelt. Fehlende Werte in der ITT-Population wurden in allen Studien nach dem Prinzip „last observation carried forward“ ersetzt. In der Studie

1379 wurden jedoch Werte nur für Patienten ersetzt, für die bereits ein Messwert nach 18 Wochen vorlag. Dieses Vorgehen ist kritisch zu beurteilen, da hier keinerlei Informationen über Patienten vorlagen, bei denen es vor Erreichen der 18 Wochen zu einem Studienabbruch kam. Allerdings brachen nur wenige Patienten insgesamt die Studie ab (ca. 4 %), sodass die ITT-Analyse dennoch als adäquat bewertet wurde. Für die Studie 3003 zeigte sich eine Rate nicht berücksichtigter Patienten in der Auswertung von 14 %, die als nicht mehr irrelevant angesehen wurde (Abschnitt 4.3). Für die Studie 4030 betrug der Unterschied in den Nichtberücksichtigungsraten zwischen den verschiedenen Behandlungsgruppen über 5 Prozentpunkte. Diese 2 Studien (3003 und 4030) waren daher potenziell verzerrt.

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

Alle Studien zum Vergleich Insulin Detemir vs. NPH-Insulin wurden als mit „leichten Mängeln“ behaftet angesehen. 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 diesen Studien darauf zurückzuführen, dass trotz der fehlenden Verblindung von Patienten und Behandelnden aus Gründen der praktischen Durchführbarkeit keine Anstrengungen ersichtlich waren, diesen Mangel mithilfe anderer Verblindungsstrategien, z. B. mittels Verblindung von nicht im Labor ermittelten Endpunkten oder Verblindung der Titrationsentscheidungen, zu beheben.

Die beiden Studien 3003 und 4030 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 Studien zum Vergleich Insulin Detemir vs. NPH-Insulin getroffenen Aussagen bezüglich der fehlenden Verblindung gleichermaßen zu. Bei beiden Studien ist wegen der inadäquaten ITT-Analyse die Ergebnissicherheit zusätzlich verringert.

Tabelle 32: Studien- und Publikationsqualität zur Fragestellung Insulin Glargin vs. NPH-Insulin – Studien mit Kindern und Jugendlichen

Studie	Erstellung der Randomisierungsliste/Zuteilungsverdeckung	Verblindung			Fallzahlplanung	Studienabbrecher genannt/Abbruchgründe genannt	ITT-Analyse adäquat	Relevante Inkonsistenz	Studien-/ Publikationsqualität
		Patient	Behandelnder	Endpunkterhebung					
Glargin vs. NPH-Insulin									
3003	adäquat/ adäquat	nein	nein	bez. HbA1c zu vermuten (zentrales Labor); sonst unklar	adäquat	<i>ja / ja</i>	<i>nein^a</i>	nein	grobe Mängel ^b
4030	<i>adäquat/ adäquat</i>	<i>nein</i>	<i>nein</i>	<i>bez. HbA1c zu vermuten (zentrales Labor); sonst nein</i>	<i>adäquat</i>	<i>ja / ja</i>	<i>nein^c</i>	<i>nein</i>	grobe Mängel ^b
<p>a: Etwa 14 % der randomisierten Patienten wurden bez. des primären Endpunkts nicht in den Auswertungen berücksichtigt.</p> <p>b: Wegen inadäquater ITT-Analyse.</p> <p>c: Auffälliger Unterschied der Raten der nicht in der Auswertung berücksichtigten Patienten zwischen den Gruppen bez. des primären Endpunkts (1 % Insulin Glargin vs. 7 % NPH-Insulin).</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 33: Studien- und Publikationsqualität zur Fragestellung Insulin Detemir vs. NPH-Insulin – Studien mit Kindern und Jugendlichen

Studie	Erstellung der Randomisierungsliste/Zuteilungsverdeckung	Verblindung			Fallzahlplanung	Studienabbrecher genannt/Abbruchgründe genannt	ITT-Analyse adäquat	Relevante Inkonsistenz	Studien-/ Publikationsqualität
		Patient	Behandelnder	Endpunkterhebung					
Detemir vs. NPH-Insulin									
1379	adäquat/ adäquat	nein	nein	bez. HbA1c zu vermuten (zentrales Labor); sonst nein	adäquat	ja / ja	ja	nein	leichte Mängel ^a
1604	<i>unklar/ adäquat</i>	<i>nein</i>	<i>nein</i>	bez. HbA1c zu vermuten (zentrales Labor); sonst nein	unklar	ja / ja	ja	nein	leichte Mängel ^a
1689	<i>adäquat/ adäquat</i>	<i>nein</i>	<i>nein</i>	<i>bez. HbA1c zu vermuten (zentrales Labor); sonst nein</i>	<i>adäquat</i>	<i>ja / ja</i>	<i>ja</i>	<i>nein</i>	leichte Mängel ^a
<p>a: Bezogen auf die Studie insgesamt. Darüber hinaus lagen spezielle Faktoren hinsichtlich der Bewertung der einzelnen Endpunkte vor. Diese sind in den entsprechenden Abschnitten aufgeführt.</p> <p>ITT: Intention-to-Treat.</p> <p><i>kursiv</i>: Angaben laut jeweiligem Studienbericht; in öffentlich zugänglichen Publikationen keine oder unzureichende Angaben.</p>									

5.3 Ergebnisse zu Therapiezielen

5.3.1 Studien mit Erwachsenen

5.3.1.1 Folgekomplikationen und Mortalität

Keine der eingeschlossenen Studien war hinsichtlich des Designs und der Studiendauer darauf ausgerichtet, den Nutzen einer Behandlung mit langwirksamen Insulinanaloga bezüglich der Verhinderung mikro- und / oder makrovaskulärer Folgekomplikationen des Diabetes mellitus Typ 1 zu untersuchen. Hierzu gehören:

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

5.3.1.1.1 Augenhintergrundveränderungen

Ischämische und proliferative Erkrankungen des Augenhintergrundes einschließlich der Makula sowie die klassische diabetische Retinopathie stellen eine häufige Erblindungsursache bei Patienten mit Diabetes mellitus dar. Aufgrund ihrer besonderen Bedeutung wurden die Vorstufen der Erblindung als Teil der Zielgröße Erblindung in den Berichtsplan 2.0 aufgenommen und an dieser Stelle gesondert berichtet. Die Darstellung konzentriert sich dabei auf die in diesem Zusammenhang besonders relevanten Aspekte Progression der Retinopathie (z. B. Progression einer nicht proliferativen zu einer proliferativen Retinopathie) sowie Ausbildung eines Makulaödems. Solche Ergebnisse fanden sich zum einen im Rahmen der Sicherheitsevaluation als unerwünschte Ereignisse, zum anderen wurden in einigen Studien Augenhintergrunduntersuchungen (Fundoskopie und / oder Fundusfotografie) durchgeführt. Ob sich durch solche Netzhautveränderungen allerdings Beeinträchtigungen der Sehkraft und / oder Sehschärfe ergaben, wurde praktisch nicht berichtet. Als wesentliche Kritik an den Studien ist anzumerken, dass die Häufigkeit der Laserkoagulationen der Retina nicht berichtet wurde. Die Laserkoagulation senkt bei präproliferativer und proliferativer diabetischer Retinopathie das Risiko einer Erblindung. Laserkoagulation wird in Studien mit kurzer

Laufzeit ersatzweise als Endpunkt herangezogen, da sie eine Interventionsnotwendigkeit aufgrund fortschreitender Augenhintergrundveränderungen anzeigt.

Insulin Glargin vs. NPH-Insulin

Die Ergebnisse zu Veränderungen des Augenhintergrunds für den Vergleich Insulin Glargin vs. NPH-Insulin sind in Tabelle 34 dargestellt. Teilweise war die Rate nicht berücksichtigter Patienten sehr hoch, ohne dass hierzu Gründe genannt wurden. Insgesamt zeigten sich keine auffälligen Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Eine metaanalytische Zusammenfassung der Studien wurde aufgrund dieser hohen Ausfallraten und der damit verbundenen fehlenden Aussagekraft der Ergebnisse nicht vorgenommen.

Tabelle 34: Veränderungen des Augenhintergrundes zur Fragestellung Insulin Glargin vs. NPH-Insulin – Studien mit Erwachsenen

Studie	Unerwünschte Ereignisse in Zusammenhang mit dem Augenhintergrund	Veränderungen des Augenhintergrundes (Fundoskopie / Fundusfotografie)
Glargin vs. NPH-Insulin		
3001	<p><i>UE in Zusammenhang mit diabetischer Retinopathie:</i> 13 (4,5 %) [G] vs. 8 (2,7 %) [NPH] p = 0,284^a</p>	<p>Retinopathieprogression: Fundusfotografie^b: Progression um 3 Schritte auf der Retinopathieskala: 9/170 (5,3 %) [G] vs. 6/179 (3,4 %) [NPH]; p = 0,462^a Retinopathie-Schwerelevel ≥ 61: 5/229 (2,2 %) [G] vs. 6/230 (2,6 %) [NPH]; p = 0,831^a</p> <p>Makulaödem, neu entwickeltes CSME: Fundusfotografie^b: 15/218 (6,9 %) [G] vs. 18/227 (7,9 %) [NPH]; p = 0,714^a</p>
3004	<p><i>UE in Zusammenhang mit diabetischer Retinopathie:</i> 26 (9,8 %) [G] vs. 28 (10,4 %) [NPH] p = 0,872^a</p>	<p>Retinopathieprogression: Fundusfotografie^b: Progression um 3 Schritte auf der Retinopathieskala: 7/221 (3,2 %) [G] vs. 9/231 (3,9 %) [NPH]; p = 0,713^a Retinopathie-Schwerelevel ≥ 61: 4/227 (1,8 %) [G] vs. 9/234 (3,8 %) [NPH]; p = 0,214^a</p> <p>Makulaödem, neu entwickeltes CSME: Fundusfotografie^b: 2/227 (0,9 %) [G] vs. 3/235 (1,3 %) [NPH]; p = 0,768^a</p>

(Fortsetzung)

Tabelle 34 (Fortsetzung): Veränderungen des Augenhintergrundes zur Fragestellung Insulin Glargin vs. NPH-Insulin – Studien mit Erwachsenen

Studie	Unerwünschte Ereignisse in Zusammenhang mit dem Augenhintergrund	Veränderungen des Augenhintergrundes (Fundoskopie / Fundusfotografie)
3101	k. A.	<p>Retinopathieprogression:</p> <p><i>Funduskopie:</i> Änderung des Befundes von „normal“ zu Studienbeginn zu „abnormal“ zu Studienende: 5/138 (3,6 %) [G] vs. 8/144 (5,6 %) [NPH]; p = 0,502^a</p> <p>Entwicklung oder Verschlimmerung einer diabetischen Retinopathie: 13/138 (9,4 %) [G] vs. 9/144 (6,3 %) [NPH]; p = 0,364^a</p>
4010	k. A.	k. A.
4019	<p><i>Störungen am Auge:</i> 1 (1,2 %) [G] (diabetische Retinopathie) vs. 1 (1,2 %) [NPH] (generelle Störung) p = 1,000^a</p>	k. A.
Porcellati 2004	k. A.	k. A.
<p>a: Eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [63]). b: Daten sind aufgrund der hohen Ausfallraten potenziell hochgradig verzerrt.</p> <p>[G]: Insulin Glargin. [NPH]: NPH-Insulin. CSME: Clinically significant macula edema. UE: unerwünschte Ereignisse. k. A.: keine Angaben. <i>kursiv:</i> Angaben laut jeweiligem Studienbericht; in öffentlich zugänglichen Publikationen keine oder unzureichende Angaben.</p>		

Insulin Detemir vs. NPH-Insulin

Die Ergebnisse zu Veränderungen des Augenhintergrunds sind in Tabelle 35 dargestellt. Es zeigten sich keine auffälligen Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Tabelle 35: Veränderungen des Augenhintergrundes zur Fragestellung Insulin Detemir vs. NPH-Insulin – Studien mit Erwachsenen

Studie	Unerwünschte Ereignisse in Zusammenhang mit dem Augenhintergrund	Veränderungen des Augenhintergrundes (Fundoskopie / Fundusfotografie)
Detemir vs. NPH-Insulin		
1335 ^a	<i>Störungen des Visus:</i> 28 (5,7 %) [D] vs. 11 (4,3 %) [NPH]; p = 0,419 ^b	<i>Funduskopie:</i> <i>Abnormaler Befund zu Studienende:</i> 9 (1,8 %) [D] vs. 2 (0,8 %) [NPH]; p = 0,267 ^b
1476	<i>Diabetische Retinopathie:</i> 1 (0,5 %) [D] vs. 0 (0,0 %) [NPH]; p = 0,584 ^b	<i>Funduskopie/Fundusfotografie:</i> „[...] no noteworthy differences between the groups in [...] or fundus examination (or fundus photography).“ <i>Abnormaler Befund zu Studienende:</i> 64 (33,9 %) [D] vs. 29 (30,9 %) [NPH]; p = 0,622 ^b
1582 ^a	<i>Diabetische Retinopathie:</i> 1 (1,3 %) [D] vs. 0 (0,0 %) [NPH]; p = 0,508 ^b	k. A.
1595 ^a	<i>Diabetische Retinopathie:</i> 26 (7,9 %) [D] vs. 16 (9,8 %) [NPH]; p = 0,507 ^b	<i>Funduskopie/Fundusfotografie:</i> <i>Änderung des Befundes von „normal“ oder „abnormal, nicht klinisch signifikant“ zu „abnormal klinisch signifikant“</i> 17 (5,1 %) [D] vs. 8 (4,9 %) [NPH]; p = 0,927 ^b
<p>a: 2:1 Randomisierung. b: Eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [63]). c: Prozente selbst berechnet.</p> <p>[D]: Insulin Detemir. [NPH]: NPH-Insulin. UE: Unerwünschte Ereignisse. <i>kursiv:</i> Angaben laut jeweiligem Studienbericht; in öffentlich zugänglichen Publikationen keine oder unzureichende Angaben. k. A.: keine Angaben.</p>		

Insulin Detemir vs. Insulin Glargin

Die Ergebnisse zu Veränderungen des Augenhintergrunds sind in Tabelle 36 dargestellt. Es zeigten sich keine auffälligen Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Tabelle 36: Veränderungen des Augenhintergrundes zur Fragestellung Insulin Detemir vs. Insulin Glargin – Studien mit Erwachsenen

Studie	Unerwünschte Ereignisse in Zusammenhang mit dem Augenhintergrund	Veränderungen des Augenhintergrundes (Fundoskopie / Fundusfotografie)
Detemir vs. Glargin		
1372	<p><i>Störungen des Visus:</i> 10 (6,2 %) [D] vs. 10 (6,3 %) [G]; p = 1,000^a <i>davon Störungen der Retina:</i> 7 (4,3 %) [D] vs. 8 (5,0 %) [G]; p = 0,828^a</p>	<p><i>Fundoskopie:</i> Änderung des Befundes von „normal“ oder „abnormal (klinisch irrelevant)“ zu „abnormal“: 4 (2,5 %) [D] vs. 4 (2,5 %) [G]; p = 0,986^a</p>
1430	<p><i>Störungen am Auge:</i> 17 (5,7 %) [D] vs. 9 (6,3 %) [G]; p = 0,813^a <i>davon diabetische Retinopathie:</i> 7 (2,3 %) [D] vs. 3 (2,1 %) [G]; p = 0,864^a</p>	<p><i>Fundoskopie:</i> Änderung des Befundes von „normal“ oder „abnormal (klinisch irrelevant)“ zu „abnormal(klinisch relevant)“: 8 (3 %) [D] vs. 4 (3 %) [G]; p = 0,951^a</p>
<p>a: Eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [63]).</p> <p>[D]: Insulin Detemir. [G]: Insulin Glargin.</p> <p><i>kursiv</i>: Angaben laut jeweiligem Studienbericht; in öffentlich zugänglichen Publikationen keine oder unzureichende Angaben.</p>		

5.3.1.1.2 Gesamtmortalität

In keiner der Studien war die Gesamtmortalität ein primärer oder sekundärer Endpunkt. Für die Zielgröße wurde daher auf die Angaben zu Todesfällen, die im Rahmen der Erhebung schwerwiegender unerwünschter Ereignisse registriert wurden, zurückgegriffen. Tabelle 37 zeigt die entsprechenden Ergebnisse.

Tabelle 37: Todesfälle in den relevanten Studien – Studien mit Erwachsenen

Studie	Todesfälle	
	Insulinanalogon [N (%)]	NPH-Insulin [N (%)]
Glargin vs. NPH-Insulin		
3001	0 (0 %)	0 (0 %)
3004	0 (0 %)	1 (0,3 %)
3101	0 (0 %)	1 (0,7 %)
4010	0 (0 %)	0 (0 %)
4019	0 (0 %)	0 (0 %)
Porcellati 2004	0 (0 %)	0 (0 %)
Detemir vs. NPH-Insulin		
1335	0 (0 %)	0 (0 %)
1476	0 (0 %)	0 (0 %)
1582	0 (0 %)	0 (0 %)
1595	4 (1,2 %)	0 (0 %)
Detemir vs. Glargin		
	Detemir [N (%)]	Glargin [N (%)]
1372	0 (0 %)	0 (0 %)
1430	0 (0 %)	1 (0,7 %)
N: Anzahl der Patienten. <i>kursiv</i> : Angaben laut jeweiligem Studienbericht; in öffentlich zugänglichen Publikationen keine oder unzureichende Angaben.		

Insulin Glargin vs. NPH-Insulin

In den Studien zum Vergleich Insulin Glargin vs. NPH-Insulin traten insgesamt 2 Todesfälle auf, beide in der NPH-Insulin-Gruppe.

Insgesamt zeigte sich kein Beleg für einen Vor- oder Nachteil einer der Therapieoptionen.

Insulin Detemir vs. NPH-Insulin

In 1 der 4 Studien zum Vergleich Insulin Detemir vs. NPH-Insulin (Studie 1595) zeigte sich ein auffälliger Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. In dieser 24-Monats-Studie verstarben 4 von 331 Patienten der Insulin-Detemir-Gruppe und keiner von 166 Patienten der NPH-Insulin-Gruppe ($p = 0,166$; eigene Berechnung mittels CSZ-Methode). Es fanden sich keine Angaben zum Zeitpunkt der Todesfälle. Die jeweiligen Todesursachen waren hingegen im Studienbericht angegeben. Laut Studienbericht wurde kein Todesfall in einen Zusammenhang mit der Studienmedikation gesetzt. In den übrigen 3 Studien mit einer Laufzeit von 6 bis 12 Monaten traten in keiner der Behandlungsgruppen Todesfälle auf.

Insgesamt zeigte sich kein Beleg für einen Vor- oder Nachteil einer der Therapieoptionen.

Insulin Detemir vs. Insulin Glargin

In einer der beiden Studien zum Vergleich Insulin Detemir vs. Insulin Glargin (Studie 1430) trat ein Todesfall in der Insulin-Glargin-Gruppe auf. Insgesamt zeigte sich kein Beleg für einen Vor- oder Nachteil einer der Therapieoptionen.

Zusammenfassende Betrachtung der Gesamtsterblichkeit

Zusammenfassend zeigte sich für keinen der untersuchten Therapievergleiche ein Beleg für einen Vorteil für eine der Behandlungsoptionen. Allerdings war auch keine der Studien darauf ausgelegt und dafür geeignet, den Effekt der jeweiligen Intervention auf die Gesamtsterblichkeit darzustellen.

5.3.1.2 Hyperglykämische Stoffwechselentgleisungen

Angaben zu Patienten, die ein hyperosmolares bzw. ketoazidotisches Koma erlitten, fanden sich ausschließlich im Rahmen der Sicherheitsevaluation.

Tabelle 38 zeigt die Ergebnisse zu schwerwiegenden Hyperglykämien bei Erwachsenen.

Zum Vergleich Insulin Glargin vs. NPH-Insulin trat sowohl in der Insulin-Glargin-Gruppe ein Fall auf (Studie 3001) als auch in der NPH-Insulin-Gruppe (Studie 4010).

Zum Vergleich Insulin Detemir vs. NPH-Insulin fanden sich für 3 der 4 Studien entsprechende Angaben, wobei die Angaben in der Studie 1335 widersprüchlich zwischen

Kerntext und Tabellen des Studienberichts waren (allerdings ohne Konsequenz für das Gesamtergebnis). In den beiden Studien 1582 und 1595 zeigten sich keine auffälligen Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Im Direktvergleich der beiden Insulinanaloga traten in einer der beiden Studien (1430) in der Insulin-Detemir-Gruppe bei 2 Patienten schwerwiegende Hyperglykämien auf.

Zusammenfassend lässt sich aus den vorliegenden Daten für keine der Behandlungsoptionen ein Beleg für einen Vorteil bezüglich der Vermeidung schwerwiegender Hyperglykämien ableiten.

Tabelle 38: Schwerwiegende Hyperglykämien – Studien mit Erwachsenen

Studie	Schwerwiegende Hyperglykämien	
	Insulinanalogon [N (%)]	NPH-Insulin [N (%)]
Glargin vs. NPH-Insulin		
3001	1 (0,3 %)	0 (0,0 %)
3004	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
3101	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
4010	0 (0,0 %)	1 (1,6 %)
4019	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Porcellati 2004	k. A.	k. A.
Detemir vs. NPH-Insulin		
1335	Unklar ^a	Unklar ^a
1476	k. A.	k. A.
1582	1 (1,4 %)	0 (0,0 %)
1595	4 (1,2 %)	3 (1,8 %)

(Fortsetzung)

Tabelle 38 (Fortsetzung): Schwerwiegende Hyperglykämien – Studien mit Erwachsenen

Studie	Schwerwiegende Hyperglykämien	
	Insulinanalogon [N (%)]	NPH-Insulin [N (%)]
Detemir vs. Glargin	Detemir [N (%)]	Glargin [N (%)]
1372	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
1430	2 (0,7 %)	0 (0,0 %)
<p>a: Widersprüchliche Angaben zwischen Kerntext und Tabellen des Studienberichts; in beiden Fällen jedoch kein auffälliger numerischer Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen.</p> <p>k. A.: keine Angaben. N: Anzahl der Patienten.</p> <p><i>kursiv</i>: Angaben laut jeweiligem Studienbericht; in öffentlich zugänglichen Publikationen keine oder unzureichende Angaben.</p>		

5.3.1.3 Hypoglykämien unter Berücksichtigung des HbA1c-Wertes

In mehreren Interventionsstudien wurde gezeigt, dass niedrigere Blutzuckertherapieziele mit einem höheren Risiko für das Erleiden schwerwiegender Hypoglykämien einhergehen. 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 in Abhängigkeit von der langfristigen Blutzuckersenkung, gemessen anhand des HbA1c-Werts, beurteilt werden. Im folgenden Abschnitt wird daher zunächst das Ergebnis bezüglich des Ausmaßes der langfristigen Blutzuckersenkung (Abschnitt 5.3.1.3.1) dargestellt. Danach folgt eine Übersicht über die Operationalisierungen der Zielgröße Hypoglykämie in den eingeschlossenen Studien. Danach werden die Ergebnisse zu schweren / schwerwiegenden (nächtlichen) Hypoglykämien dargestellt (Abschnitt 5.3.1.3.3 und Abschnitt 5.3.1.3.4) sowie eine gemeinsame Betrachtung dieser Ergebnisse mit der langfristigen Blutzuckersenkung (Abschnitt 5.3.1.3.5). Danach folgen die Ergebnisse zu nicht schweren (nächtlichen) Hypoglykämien (Abschnitt 5.3.1.3.6 und Abschnitt 5.3.1.3.7) sowie eine gemeinsame Betrachtung dieser Ergebnisse mit der langfristigen Blutzuckersenkung (Abschnitt 5.3.1.3.8).

5.3.1.3.1 Ausmaß der Blutzuckersenkung

Die folgenden Informationen zur Blutzucker senkenden Wirksamkeit der einzelnen Behandlungsoptionen, gemessen am HbA1c-Wert, sind aus 2 Gründen relevant:

1. als Hinweis auf, jedoch nicht als Nachweis für die langfristige Reduktion des Risikos, mikrovaskuläre Folgekomplikationen zu erleiden (valides Surrogat),
2. zur Interpretation der sich daran anschließenden Informationen zum Auftreten von Hypoglykämien 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. Ein klinisch relevanter Effekt der Blutzuckersenkung wird angenommen, wenn das 95 %-Konfidenzintervall für den Gruppenunterschied vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von -0,4 % bis 0,4 % liegt. Dieser Bereich entspricht zum einen demjenigen Bereich, der in der Regel bei Nichtunterlegenheitsstudien zur Blutzuckersenkung verwendet wird (u. a. auch bei den meisten Studien der vorliegenden Nutzenbewertung). Zum anderen findet sich diese Grenze auch in der vorläufigen Empfehlung der US-amerikanischen Zulassungsbehörde FDA [64].

Insulin Glargin vs. NPH-Insulin

Tabelle 39 zeigt die Ergebnisse bezüglich des HbA1c-Wertes in den einzelnen Studien zum Vergleich Insulin Glargin vs. NPH-Insulin.

Für alle Studien zu dieser Fragestellung fanden sich Angaben zum HbA1c-Wert zu Studienbeginn und -ende sowie bezüglich der Änderung des HbA1c-Werts von Studienbeginn bis -ende und des Gruppenunterschiedes der Änderung des HbA1c-Werts. Zum Teil fanden sich diese Informationen jedoch lediglich im jeweiligen Studienbericht oder wurden selbst berechnet (Porcellati 2004).

Die Änderung des HbA1c-Wertes war in fast allen Studien als primärer Endpunkt definiert. Lediglich in der Studie 4019 war die HbA1c-Wert-Änderung als sekundärer Endpunkt angegeben. Fast alle Studien zu dieser Fragestellung waren als Überlegenheitsstudien angelegt. Nur die Studie 3101 war 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 bei 0,45 Prozentpunkten.

Tabelle 39: HbA1c (%) im Studienverlauf: Insulin Glargin vs. NPH-Insulin – Studien mit Erwachsenen

Studie	Beginn ^a	6 Monate ^a	12 Monate ^a	HbA1c-Änderung ^a (Beginn bis Ende)	Gruppenunterschied der HbA1c- Änderung (Glargin – NPH-Insulin) ^b
Glargin vs. NPH-Insulin					
3001					
Glargin	7,98 (0,07) ^{c, d} ; N = 283	8,13 (1,32); N = 283	- ^e	0,21 (0,05) ^{c, f} ; N = 283	0,11; 95 %-KI: [-0,03; 0,24] ^f p = 0,1262
NPH-Insulin	8,05 (0,07) ^{c, d} ; N = 274	8,07 (1,16); N = 274	- ^e	0,10 (0,05) ^{c, f} ; N = 274	
3004					
Glargin	7,73 (1,21); N = 264	7,55 (1,22); N = 256	- ^e	-0,18 (0,92); N = 256	0,05; 95 %-KI [-0,08; 0,19] ^f p = 0,441
NPH-Insulin	7,71 (1,15); N = 270	7,49 (1,13); N = 262	- ^e	-0,22 (0,78); N = 262	
3101 ^g					
Glargin	7,71 (0,07) ^c ; N = 128	7,57 (0,08) ^c ; N = 128	- ^e	-0,15 (0,06) ^c ; N = 128	-0,14 ^g ; 95 %-KI [-0,32; 0,04] p = 0,117
NPH-Insulin	7,84 (0,08) ^c ; N = 130	7,83 (0,08) ^c ; N = 130	- ^e	-0,00 (0,07) ^c ; N = 130	
4010					
Glargin	9,18 (1,06); N = 62	8,3 ⁱ (0,86); N = 61	- ^e	-0,89 (1,17) ^j ; N = 61	-0,53; 95 %-KI: [-0,92; -0,14] ^f p = 0,009
NPH-Insulin	9,72 (1,30); N = 63	9,1 ⁱ (1,47); N = 60	- ^e	-0,67 (1,3) ^j ; N = 60	
4019					
Glargin	7,82 (0,68); N = 82	7,26 (0,74); N = 82	- ^e	-0,56 (0,09) ^{c, k} ; N = 84	0,00; 95 %-KI: [-0,26; 0,26] p = 0,984
NPH-Insulin	7,82 (0,63); N = 77	7,26 (0,98); N = 77	- ^e	-0,56 (0,10) ^{c, k} ; N = 84	
Porcellati 2004					
Glargin	7,1 (0,1) ^c ; N = 61	k. A.	6,62 (0,10) ^{c, l} ; N = 61	-0,48 ^m ; N = 61	-0,43 ^m ; 95 %-KI: [-0,71; -0,15] ^o p < 0,001 ⁿ
NPH-Insulin	7,1 (0,2) ^c ; N = 60	k. A.	7,05 (0,10) ^c ; N = 60	0,05 ^m ; N = 60	

(Fortsetzung)

Tabelle 39 (Fortsetzung): HbA1c (%) im Studienverlauf: Insulin Glargin vs. NPH-Insulin – Studien mit Erwachsenen

- a: Mittelwerte, wenn nicht anders bezeichnet, ggf. gerundet, mit Angabe der Standardabweichung in Klammern, sofern nicht anders vermerkt.
b: Alle Angaben, sofern vorhanden, für ITT-Population; Vorzeichen ggf. angepasst; p-Werte für den Test auf Überlegenheit.
c: Standardfehler.
d: Adjustiert für (gepooltes) Zentrum.
e: Beobachtungsdauer 6 Monate.
f: Adjustiert für (gepooltes) Zentrum und Baseline HbA1c-Wert.
g: Angaben nur für Per-Protokoll-Population.
h: Berechnet aus den Werten zur HbA1c-Änderung.
i: Beobachtungsdauer 30 Wochen.
j: Nicht adjustierte Daten. Änderungen des HbA1c-Wertes von Studienbeginn bis –ende (adjustiert für [gepooltes] Zentrum und HbA1c-Baseline-Wert): -1,04 [G] vs. -0,51 [NPH].
k: Berechnet aus dem Konfidenzintervall.
l: Angaben aus persönlicher Kommunikation mit den Autoren.
m: Berechnet aus den Angaben zu Studienbeginn und -ende.
n: Adjustiert für Baseline HbA1c-Wert.
o: Selbst berechnet, asymptotisch.

KI: Konfidenzintervall. [G]: Insulin Glargin. [NPH]: NPH-Insulin. ITT: Intention-to-Treat. k. A.: keine Angaben. N: Anzahl der Patienten.

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

Therapieschema „Insulin Glargin einmal täglich abends vs. ein- oder zweimal tägliche Gabe von NPH-Insulin (abends und ggf. morgens)“

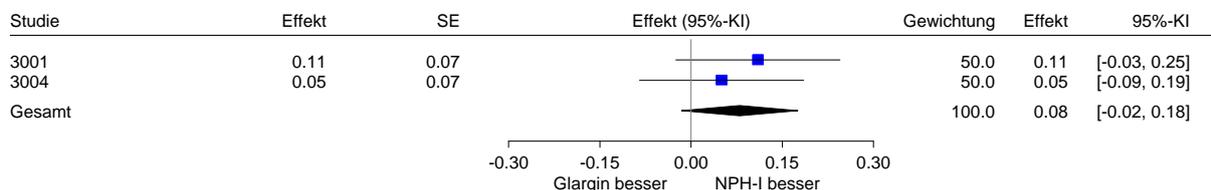
Beide Überlegenheitsstudien (3001, 3004) zum Vergleich Insulin Glargin einmal täglich abends vs. NPH-Insulin ein- oder zweimal täglich zeigten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Die Meta-Analyse beider Studien zeigte ebenfalls keinen statistisch signifikanten Unterschied (Abbildung 3).

Zusammenfassend zeigte sich kein Beleg für einen Vorteil von Insulin Glargin (abends) gegenüber NPH-Insulin (ein- oder zweimal täglich) in Bezug auf die Änderung des HbA1c-Wertes.

Glargin vs. NPH-Insulin

HbA1c-Änderung

Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird



Heterogenität: $Q=0.38$, $df=1$, $p=0.538$, $I^2=0\%$
Gesamteffekt: Z Score=1.64, $p=0.100$, Tau=0

Abbildung 3: Meta-Analyse zur HbA1c-Änderung, Insulin Glargin (einmal abends) vs. NPH-Insulin (ein- bzw. zweimal täglich) (Erwachsene)

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

Therapieschema „Insulin Glargin vs. NPH-Insulin jeweils einmal täglich abends“

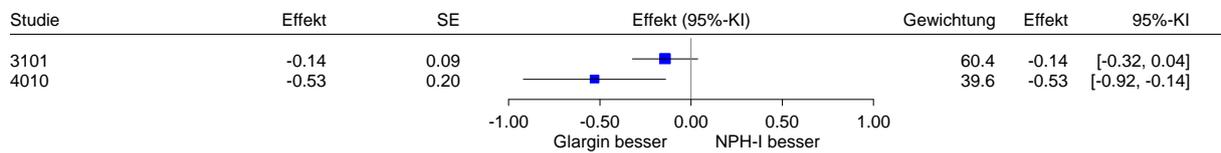
Die Überlegenheitsstudie 4010 zeigte bezüglich der Blutzuckersenkung einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Insulin Glargin. Das 95 %-Konfidenzintervall für den Gruppenunterschied lag zum Teil innerhalb und zum Teil außerhalb des klinischen Irrelevanzbereiches (Irrelevanzgrenze: 0,4 Prozentpunkte).

In der Studie 3101 wurde die Nichtunterlegenheit von Insulin Glargin gegenüber NPH-Insulin, gemessen anhand der vorab definierten Nichtunterlegenheitsgrenze von 0,45 %, gezeigt. In der Insulin-Glargin-Gruppe kam es zu einer Reduktion des HbA1c-Wertes um ca. 0,15 %. Das Konfidenzintervall für den Gruppenunterschied lag komplett innerhalb des Irrelevanzbereiches.

Die Meta-Analyse der beiden Studien (4010 und 3101) zeigt eine hohe Heterogenität ($p = 0,077$). Die Angabe eines gemeinsamen Schätzers war daher nicht sinnvoll (Abbildung 4). Möglicherweise ist die Heterogenität durch die unterschiedliche Ergebnissicherheit der beiden Studien hervorgerufen. Auch bei Beschränkung auf die ergebnissicherere Studie 4010

gibt es keinen Beleg für einen relevanten Unterschied zugunsten von Insulin Glargin, da der dort beobachtete Effekt teilweise innerhalb des Irrelevanzbereichs liegt.

Glargin vs. NPH-Insulin
HbA1c-Änderung
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird (zur Darstellung der Gewichte)



Heterogenität: $Q=3.12$, $df=1$, $p=0.077$, $I^2=68.0\%$

Abbildung 4: Meta-Analyse zur HbA1c-Änderung, Insulin Glargin vs. NPH-Insulin, jeweils einmal täglich abends (Erwachsene)

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

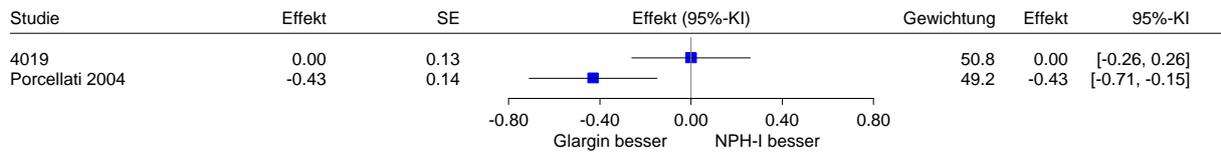
Therapieschema „Insulin Glargin einmal täglich abends vs. NPH-Insulin bis zu viermal täglich“

In der 1-Jahres-Studie Porcellati 2004 zeigte sich bezüglich der Blutzuckersenkung ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Insulin Glargin. Das 95 %-Konfidenzintervall für den Gruppenunterschied lag zum Teil innerhalb und zum Teil außerhalb des klinischen Irrelevanzbereiches (Irrelevanzgrenze: 0,4 Prozentpunkte). Die Studie 4019 hingegen wies keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen auf.

Die Meta-Analyse der beiden Studien zeigt eine hohe Heterogenität ($p = 0,027$), weshalb die Angabe eines gemeinsamen Schätzers nicht sinnvoll war (Abbildung 5). Bei beiden Studien ist das Verzerrungspotenzial als hoch anzusehen, bei der Studie 4019 aufgrund der endpunktübergreifenden Qualitätsbewertung, bei der Studie Porcellati 2004 aufgrund der unklaren Verblindung der Endpunkterhebung zusammen mit dem offenen, monozentrischen Studiendesign. Zudem musste der Gruppenunterschied aus den Angaben selbst berechnet werden. Darüber hinaus ist die Studie 4019, aufgrund der individuellen Anpassung der Anzahl der NPH-Insulin-Injektionen der Patienten im Sinne einer optimierten Therapie, bei heterogenen Ergebnissen vorrangig zu betrachten.

Zusammenfassend zeigte sich kein Beleg für einen Vorteil von Insulin Glargin (abends) gegenüber NPH-Insulin (bis zu viermal täglich) in Bezug auf die Änderung des HbA1c-Wertes.

Glargin vs. NPH-Insulin
HbA1c-Änderung
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird (zur Darstellung der Gewichte)



Heterogenität: $Q=4.86$, $df=1$, $p=0.027$, $I^2=79.4\%$

Abbildung 5: Meta-Analyse zur HbA1c-Änderung, Insulin Glargin einmal täglich abends vs. NPH-Insulin bis zu viermal täglich (Erwachsene)

Adjustierte Ergebnisse für ITT-Population. Bei Studie 4019 Standardfehler aus Konfidenzintervall berechnet, bei Porcellati 2004 Effekt und Standardfehler aus Angaben zum Studienende berechnet.

Insulin Detemir vs. NPH-Insulin

Für alle Studien zum Vergleich Insulin Detemir vs. NPH-Insulin fanden sich ausreichend transparente Angaben zum HbA1c-Wert. Zum Teil wurden Angaben aus den Publikationen Russel-Jones 2004 zu Studie 1335 und Bartley 2007 zu Studie 1595 durch Informationen aus den Studienberichten ergänzt oder durch genauere Angaben ersetzt. In allen Studien war der HbA1c-Wert zu Studienende jeweils primärer Endpunkt.

Tabelle 40 zeigt die Ergebnisse bezüglich des HbA1c-Wertes in den einzelnen Studien.

Tabelle 40: HbA1c (%) im Studienverlauf: Insulin Detemir vs. NPH-Insulin – Studien mit Erwachsenen

Studie	Beginn ^a	6 Monate ^a	12 Monate ^a	24 Monate ^a	HbA1c-Änderung (Beginn bis Ende)	Gruppenunterschied der HbA1c-Änderung (Detemir – NPH-Insulin) ^b
Detemir vs. NPH-Insulin						
1335 ^c						
Detemir	8,35 (1,20); N = 491	8,30 (1,08); N = 464 ^d	- ^e	- ^e	-0,06 (0,92); N = 464 ^d	-0,12; 95 %-KI [-0,25; 0,02] _f
NPH-Insulin	8,35 (1,21); N = 256	8,41 (1,32); N = 236 ^d	- ^e	- ^e	0,06 (1,05); N = 236 ^d	p = 0,083
1476 ^c						
Detemir	7,40 (0,97); N = 196	7,19 (1,00) N=188	7,33 (0,05) ^{g, h} ; N = 195	- ⁱ	-0,08 (0,80) N = 195	0,03; 95 %-KI [-0,14; 0,21] ^h p = 0,699.
NPH-Insulin	7,42 (1,16); N = 98	7,17 (1,00) N = 92	7,29 (0,07) ^{g, h} ; N = 98	- ⁱ	-0,12 (0,79) N = 98	
1582 ^c						
Detemir	8,54 (0,85); N = 70	7,81 (0,92); N = 71	- ^e	- ^e	-0,75 (0,81); N = 71	-0,03; 95 %-KI [-0,34; 0,28] ^j
NPH-Insulin	8,29 (0,98); N = 34	7,60 (0,97); N = 34	- ^e	- ^e	-0,69 (0,85); N = 34	p = 0,835
1595 ^c						
Detemir	8,3 (1,2); N = 331	7,8 (1,2)	k. A.	7,36 (0,06) ^{g, f} ; N = 320 ^k	-0,94 (0,06) ^{g, f} ; N = 320 ^k	-0,22; 95 %-KI [-0,41; - 0,03] ^f
NPH-Insulin	8,4 (1,3); N = 164	7,9 (1,2)	k. A.	7,58 (0,08) ^{g, f} ; N = 159 ^l	-0,72 (0,08) ^{g, f} ; N = 159 ^k	p = k. A.

(Fortsetzung)

Tabelle 40 (Fortsetzung): HbA1c (%) im Studienverlauf: Insulin Detemir vs. NPH-Insulin – Studien mit Erwachsenen

a: Mittelwerte, wenn nicht anders bezeichnet, ggf. gerundet, mit Angabe der Standardabweichung in Klammern, sofern nicht anders vermerkt.
b: Alle Angaben, sofern vorhanden, für ITT-Population; Vorzeichen ggf. angepasst; p-Werte für den Test auf Überlegenheit.
c: 2:1-Randomisierung.
d: Es wurden nur die Patienten in die Auswertung eingeschlossen, für die ein HbA1c-Wert zu Studienbeginn und -ende vorlag.
e: Beobachtungsdauer 6 Monate.
f: Adjustiert für Land und HbA1c-Baselinewert.
g: Standardfehler.
h: Adjustiert für Baseline HbA1c-Wert.
i: Studiendauer: 12 Monate.
j: Adjustiert für Zentrum und HbA1c-Baselinewert.
k: Es wurden nur die Patienten in die Auswertung eingeschlossen, für die ein HbA1c-Wert nach mindestens 12 Wochen Behandlungsdauer vorlag.

KI: Konfidenzintervall. ITT: Intention-to-Treat. k. A.: keine Angaben. N: Anzahl der Patienten.
kursiv: Angaben laut jeweiligem Studienbericht; in öffentlich zugänglichen Publikationen keine oder unzureichende Angaben.

Therapieschema „Insulin Detemir vs. NPH-Insulin, jeweils einmal täglich abends“

Nur die Studie 1335 verglich Insulin Detemir vs. NPH-Insulin, jeweils einmal täglich abends. Diese war als Nichtunterlegenheitsstudie mit einer Nichtunterlegenheitsschranke von 0,5 Prozentpunkten bezüglich des HbA1c-Wertes geplant.

Während es in der Insulin-Detemir-Gruppe zu einer geringfügigen HbA1c-Absenkung kam, stieg der HbA1c-Wert in der NPH-Insulin-Gruppe leicht an. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Das 95 %-Konfidenzintervall lag hierbei komplett innerhalb des Irrelevanzbereichs (Irrelevanzgrenze: 0,4 Prozentpunkte). Es wurde die Nichtunterlegenheit von Insulin Detemir gegenüber NPH-Insulin gezeigt.

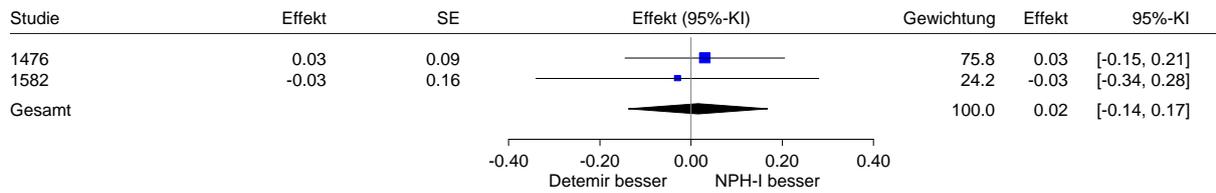
Zusammenfassend zeigte sich kein Beleg für einen Vorteil einer der Behandlungsoptionen.

Therapieschema „Insulin Detemir vs. NPH-Insulin, jeweils ein- oder zweimal täglich (ab Studienbeginn)“

Die beiden Studien 1476 und 1582 waren als Nichtunterlegenheitsstudien mit einem absoluten Gruppenunterschied der mittleren HbA1c-Werte zu Studienende von 0,4 Prozentpunkten als vordefinierte Nichtunterlegenheitsgrenze geplant.

In beiden Studien wurde die Nichtunterlegenheit von Insulin Detemir, bezogen auf die prädefinierte Nichtunterlegenheitsgrenze, gezeigt. Die Meta-Analyse beider Studien zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied (Abbildung 6).

Detemir vs. NPH-Insulin
HbA1c-Änderung
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird



Heterogenität: $Q=0.11$, $df=1$, $p=0.741$, $I^2=0\%$
Gesamteffekt: $Z\text{ Score}=0.20$, $p=0.842$, $Tau=0$

Abbildung 6: Meta-Analyse zur HbA1c-Änderung, Insulin Detemir vs. NPH-Insulin, jeweils ein- oder zweimal täglich, ab Studienbeginn (Erwachsene)

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

Therapieschema „Insulin Detemir vs. NPH-Insulin, jeweils einmal täglich (zu Studienbeginn) oder zweimal täglich (ggf. im Studienverlauf)“

Die 2-Jahres-Studie 1595 war ebenfalls als Nichtunterlegenheitsstudie mit einem absoluten Gruppenunterschied der mittleren HbA1c-Werte zu Studienende von 0,4 Prozentpunkten als vordefinierte Nichtunterlegenheitsgrenze geplant.

Auch in dieser Studie wurde die Nichtunterlegenheit von Insulin Detemir, bezogen auf die prädefinierte Nichtunterlegenheitsgrenze, gezeigt. Im anschließenden Test auf Überlegenheit zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten Insulin Detemir. Das 95 %-Konfidenzintervall des Gruppenunterschieds lag zum Großteil innerhalb des klinischen Irrelevanzbereiches. Insgesamt ergab sich kein Beleg für einen relevanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Insulin Detemir vs. Insulin Glargin

Die Studienberichte der direkten Vergleichsstudien zu Insulin Detemir vs. Insulin Glargin (1372 und 1430) boten ausreichend transparente Informationen zum Effekt der jeweiligen Blutzucker senkenden Behandlung auf den HbA1c-Wert.

Tabelle 41 zeigt die Ergebnisse zum HbA1c-Wert für den Vergleich Insulin Detemir vs. Insulin Glargin.

Tabelle 41: HbA1c (%) im Studienverlauf: Insulin Detemir vs. Insulin Glargin – Studien mit Erwachsenen

Studie	Beginn ^a	6 Monate ^a	12 Monate ^a	HbA1c-Änderung (Beginn bis Ende)	Gruppenunterschied der HbA1c-Änderung (Detemir – Glargin) ^b
Detemir vs. Glargin					
1372					
Detemir	8,87 (0,95); N = 161	8,16 (0,08) ^c ; N = 149 ^d	- ^e	-0,71 ^f	-0,03; 95 %-KI [-0,25; 0,19] ^g p: k. A.
Glargin	8,81 (1,02); N = 159	8,19 (0,08) ^c ; N = 151 ^d	- ^e	-0,63 ^f	
1430 ^h					
Detemir	8,1 (1,1); N = 283 ⁱ	7,6 (1,1); N = 283 ⁱ	7,6 (1,1); N = 283 ⁱ	-0,53 (0,05) ^{c,j} ; N = 283	0,01; 95 %-KI [-0,13; 0,16] ^{i,j} p: k. A.
Glargin	8,2 (1,2); N = 144 ⁱ	7,7 (1,1); N = 134 ⁱ	7,6 (1,1); N = 134 ⁱ	-0,54 (0,06) ^{c,j} ; N = 134	
<p>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: Es wurden nur die Patienten in die Auswertung eingeschlossen, für die ein HbA1c-Wert zu Studienbeginn und -ende vorlag. e: Beobachtungsdauer 6 Monate. f: Berechnet aus den HbA1c-Werten zu Studienbeginn und -ende. g: Adjustiert für Zentrum und HbA1c-Baselinewert. h: 2:1-Randomisierung. i: Nur Patienten, für die HbA1c-Werte ab 12 Wochen nach Behandlungsbeginn vorlagen, gingen in die Auswertung ein. j: Adjustiert für Land und HbA1c-Baselinewert.</p> <p>KI: Konfidenzintervall. ITT: Intention-to-Treat. k. A.: keine Angaben. <i>kursiv</i>: Angaben laut jeweiligem Studienbericht; in öffentlich zugänglichen Publikationen keine oder unzureichende Angaben.</p>					

Beide Studien waren auf den Nachweis der Nichtunterlegenheit von Insulin Detemir gegenüber Insulin Glargin ausgelegt. Eine Differenz von 0,4 Prozentpunkten des mittleren HbA1c-Wertes zu Studienende war im Vorfeld jeweils als Nichtunterlegenheitsgrenze festgelegt worden. Die Blutzuckersenkung war in beiden Studien zwischen Insulin Detemir und Insulin Glargin jeweils ähnlich stark und es zeigte sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Es zeigte sich somit kein Beleg für einen Vorteil eines der beiden Insulinanaloga in Bezug auf die HbA1c-Änderung.

5.3.1.3.2 Definition einer Hypoglykämie

In keiner der eingeschlossenen Studien waren die Behandelnden oder die Patienten gegenüber der Blutzucker senkenden Behandlung verblindet. In offenen Studien ist die geringe Anfälligkeit für subjektive Einflussnahme auf einen Endpunkt eine notwendige Bedingung für ein niedriges Verzerrungspotenzial des Behandlungseffektes.

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. In Tabelle 42 bis Tabelle 44 ist die in den jeweiligen Studien angewandte Definition eines hypoglykämischen Ereignisses dargestellt und hinsichtlich ihrer Anfälligkeit für systematische Verzerrung bewertet.

Alle Angaben zu Hypoglykämien in den eingeschlossenen Studien beruhten auf Angaben von Patienten, die ihre Symptome jeweils unterschiedlich wahrnehmen können. Eine Definition für Hypoglykämien allein auf Grundlage von Symptomen ist nicht ausreichend messsicher, um die patientenrelevante Zielgröße Hypoglykämien abzubilden, da die Gefahr besteht, dass viele unspezifische Symptome 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 (im Folgenden „bestätigte Hypoglykämien“ genannt). 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 [65]. Analog zu den Vorschlägen der ADA Hypoglycemia Working Group [66] 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 (bestätigte Hypoglykämie). Die Kombination mit einer bestätigten Blutzuckermessung erhöht insbesondere die Messsicherheit, auf die Subjektivität der

Zielgröße hat sie hingegen wenig Einfluss. Dies ist dadurch begründet, dass die (subjektiv empfundene) Symptomatik häufig Anlass für die Blutzuckermessung ist.

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. Weiterhin lässt die Definition für schwere Hypoglykämien, die gleichzeitig mindestens ein Kriterium für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse¹ 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 einzelnen Ergebnisse zu Hypoglykämien wird in den jeweiligen Abschnitten eingegangen.

¹ Allgemein gebräuchliche Definition [67]:

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 42: Definition des Ereignisses „Hypoglykämie“, Insulin Glargin vs. NPH-Insulin – Studien mit Erwachsenen

Studie	Definition	Anfälligkeit für systematische Verzerrung
Glargin vs. NPH-Insulin		
3001	<p><u>symptomatisch</u>: Hypoglykämie-assoziierte Symptome und Blutzuckerselbstmessung < 50 mg/dl</p> <p><u>asymptomatisch</u>: Blutzuckerselbstmessung < 50 mg/dl ohne Hypoglykämie-assoziierte Symptome</p> <p><u>schwer^a</u>: Hypoglykämie-assoziierte Symptome und Fremdhilfe erfordernd und Blutzucker < 50 mg/dl oder sofortige Erholung nach oraler Kohlenhydrataufnahme, Gabe von Glukose i. v. oder Glukagon</p> <p><u>schwerwiegend</u>: <i>hypoglykämische Ereignisse, die gleichzeitig mindestens ein Kriterium für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse erfüllten</i></p> <p><u>nächtlich</u>: während des Schlafes, zwischen dem abendlichen Schlafengehen und dem morgendlichen Aufstehen, oder vor der morgendlichen Blutzuckerselbstmessung vor dem Frühstück und der morgendlichen Insulininjektion</p>	möglich, da auf Patientenangaben beruhend; für schwerwiegende Hypoglykämien und Glukagon / i. v.-Glukose weniger wahrscheinlich
3004	wie 3001	möglich, da auf Patientenangaben beruhend; für schwerwiegende Hypoglykämien und Glukagon / i.v.-Glukose weniger wahrscheinlich
Studie	Definition	Anfälligkeit für systematische Verzerrung
Glargin vs. NPH-Insulin		
3101	<p><u>gesamt</u>: Hypoglykämie-assoziierte Symptome</p> <p><u>schwer^a</u>: Blutzuckerselbstmessung < 50 mg/dl und Fremdhilfe erfordernd oder Erholung nach Zuckeraufnahme, Gabe von Glukose i. v. oder Glukagon</p> <p><u>schwerwiegend</u>: <i>wie 3001</i></p> <p><u>nächtlich</u>: während des Schlafes auftretend nach der abendlichen Medikation und vor dem Aufstehen am Morgen</p>	möglich, da auf Patientenangaben beruhend; für schwerwiegende Hypoglykämien und Glukagon / i.v.-Glukose weniger wahrscheinlich

(Fortsetzung)

Tabelle 42 (Fortsetzung): Definition des Ereignisses „Hypoglykämie“, Insulin Glargin vs. NPH-Insulin – Studien mit Erwachsenen

Studie	Definition	Anfälligkeit für systematische Verzerrung
Glargin vs. NPH-Insulin		
4010	<p><u>mild</u>: Hypoglykämie-assoziierte Symptome und Blutzuckerselbstmessung 50 – 65 mg/dl</p> <p><u>moderat</u>: Hypoglykämie-assoziierte Symptome und Blutzuckerselbstmessung < 50 mg/dl</p> <p><u>schwer^a</u>: wie 3001</p> <p><u>schwerwiegend</u>: wie 3001</p> <p><u>nächtlich</u>: zwischen dem abendlichen Schlafengehen nach der abendlichen Insulininjektion und nach dem Aufstehen am Morgen vor der morgendlichen Injektionsgabe</p>	möglich, da auf Patientenangaben beruhend; für schwerwiegende Hypoglykämien und Glukagon / i.v.-Glukose weniger wahrscheinlich
4019	<p><u>mild</u>: Hypoglykämie-assoziierte Symptome, ggf. bestätigt durch Blutzuckerselbstmessung < 60 mg/dl</p> <p><u>schwer^{a, b}</u>: Hypoglykämie-assoziierte Symptome und Fremdhilfe erforderlich oder sofortige Erholung nach oraler Kohlenhydrataufnahme, Gabe von Glukose i. v. oder Glukagon</p> <p><u>schwerwiegend</u>: wie 3001</p> <p><u>nächtlich</u>: wie 4010</p>	möglich, da auf Patientenangaben beruhend; für schwerwiegende Hypoglykämien und Glukagon / i.v.-Glukose weniger wahrscheinlich
Porcellati 2004	<p><u>generell</u>: Blutzuckermessung \leq 72 mg/dl, unabhängig von Hypoglykämie-assoziierten Symptomen</p> <p><u>mild</u>: durch den Patienten selbst behandelbar</p> <p><u>schwer^a</u>: Fremdhilfe erforderlich</p> <p><u>nächtlich</u>: Hypoglykämie-assoziierte Symptome zwischen 1.00 Uhr und 7.30 Uhr</p>	möglich, da auf Patientenangaben beruhend
<p>a: Im Studienbericht und / oder in der Publikation als „severe“ angegeben.</p> <p>b: Die in der Publikation Bolli 2009 verwendete Definition für schwere Hypoglykämien wurde laut Studienbericht post hoc definiert. Die entsprechenden Ergebnisse werden im Folgenden nicht dargestellt.</p> <p>i. v.: intravenös.</p> <p><i>kursiv</i>: Angaben laut jeweiligem Studienbericht; in öffentlich zugänglichen Publikationen keine oder unzureichende Angaben.</p>		

Tabelle 43: Definition des Ereignisses „Hypoglykämie“, Insulin Detemir vs. NPH-Insulin – Studien mit Erwachsenen

Studie	Definition	Anfälligkeit für systematische Verzerrung
Detemir vs. NPH-Insulin		
1335	<p><u>symptomatisch</u>: Hypoglykämie-assoziierte Symptome</p> <p><u>asymptomatisch</u>: Blutzuckermessung ≤ 50 mg/dl ohne Hypoglykämie-assoziierte Symptome</p> <p><u>leicht</u>: Hypoglykämie-assoziierte Symptome, bestätigt durch Blutzuckerselbstmessung < 50 mg/dl</p> <p><u>schwer^a</u>: schwere ZNS-Symptome im Zusammenhang mit einem hypoglykämischen Ereignis, Fremdhilfe erforderlich und Blutzuckerselbstmessung < 50 mg/dl oder sofortige Erholung nach Nahrungsaufnahme, 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>: jedes hypoglykämische Ereignis zwischen 23.00 Uhr und 6.00 Uhr auftretend</p>	möglich, da auf Patientenangaben beruhend; für schwerwiegende Hypoglykämien und Glukagon / i.v.-Glukose weniger wahrscheinlich
1476	<p><u>symptomatisch</u>: Hypoglykämie-assoziierte Symptome mit oder ohne Plasmaglukoseselbstmessung ≥ 56 mg/dl</p> <p><u>asymptomatisch</u>: Blutzuckermessung ≤ 50 mg/dl ohne Hypoglykämie-assoziierte Symptome</p> <p><u>leicht</u>: Hypoglykämie-assoziierte Symptome, bestätigt durch Plasmaglukoseselbstmessung < 55 mg/dl</p> <p><u>schwer^a</u>: Fremdhilfe erforderlich</p> <p><u>nächtlich</u>: wie 1335</p>	möglich, da auf Patientenangaben beruhend
1582	<p><u>symptomatisch</u>: wie 1476</p> <p><u>leicht</u>: Hypoglykämie-assoziierte Symptome, bestätigt durch Plasmaglukoseselbstmessung < 56 mg/dl</p> <p><u>schwer^a</u>: schwere ZNS-Symptome im Zusammenhang mit einem hypoglykämischen Ereignis, Fremdhilfe erforderlich und sofortige Erholung nach Nahrungsaufnahme, Gabe von Glukose i. v. oder Glukagon</p> <p><u>schwerwiegend</u>: wie 1335</p> <p><u>nächtlich</u>: wie 1335</p>	möglich, da auf Patientenangaben beruhend; für schwerwiegende Hypoglykämien und Glukagon / i.v.-Glukose weniger wahrscheinlich

(Fortsetzung)

Tabelle 43: (Fortsetzung): Definition des Ereignisses „Hypoglykämie“, Insulin Detemir vs. NPH-Insulin – Studien mit Erwachsenen

Studie	Definition	Anfälligkeit für systematische Verzerrung
Detemir vs. NPH-Insulin		
1595	wie 1582	möglich, da auf Patientenangaben beruhend; für schwerwiegende Hypoglykämien und Glukagon / i.v.-Glukose weniger wahrscheinlich
<p>a: Im Studienbericht und / oder in der Publikation als „major“ angegeben. i. v.: intravenös. ZNS: zentrales Nervensystem. <i>kursiv</i>: Angaben laut jeweiligem Studienbericht; in öffentlich zugänglichen Publikationen keine oder unzureichende Angaben.</p>		

Tabelle 44: Definition des Ereignisses „Hypoglykämie“ – Insulin Detemir vs. Insulin Glargin – Studien mit Erwachsenen

Studie	Definition	Anfälligkeit für systematische Verzerrung
Detemir vs. Glargin		
1372	<p><u>symptomatisch</u>: Hypoglykämie-assoziierte Symptome mit und ohne Bestätigung durch Plasmaglukoseselbstmessung ≥ 56 mg/dl</p> <p><u>leicht</u>: Hypoglykämie-assoziierte Symptome, bestätigt durch Plasmaglukoseselbstmessung < 56 mg/dl</p> <p><u>schwer^a</u>: schwere ZNS-Symptome im Zusammenhang mit einem hypoglykämischen Ereignis, Fremdhilfe erforderlich und Plasmaglukoseselbstmessung < 56 mg/dl oder sofortige Erholung nach Nahrungsaufnahme, 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>: jedes hypoglykämische Ereignis zwischen 23.00 Uhr und 6.00 Uhr auftretend</p>	möglich, da auf Patientenangaben beruhend; für schwerwiegende Hypoglykämien und Glukagon / i.v.-Glukose weniger wahrscheinlich

(Fortsetzung)

Tabelle 44: (Fortsetzung) Definition des Ereignisses „Hypoglykämie“ – Insulin Detemir vs. Insulin Glargin – Studien mit Erwachsenen

Studie	Definition	Anfälligkeit für systematische Verzerrung
Detemir vs. Glargin		
1430	<u>symptomatisch:</u> wie 1372 <u>leicht:</u> wie 1372 <u>schwer^a:</u> <i>schwere ZNS-Symptome im Zusammenhang mit einem hypoglykämischen Ereignis, Fremdhilfe erforderlich für Nahrungsaufnahme, Gabe von Glukose i. v. oder Glukagon</i> <u>schwerwiegend:</u> wie 1372 <u>nächtlich:</u> wie 1372	möglich, da auf Patientenangaben beruhend; für schwerwiegende Hypoglykämien und Glukagon / i.v.-Glukose weniger wahrscheinlich
a: Im Studienbericht und / oder in der Publikation als „major“ angegeben. i. v.: intravenös. ZNS: zentrales Nervensystem. <i>kursiv:</i> Angaben laut jeweiligem Studienbericht; in öffentlich zugänglichen Publikationen keine oder unzureichende Angaben.		

5.3.1.3.3 Schwere und schwerwiegende Hypoglykämien

Die Definition schwerer Hypoglykämien, die laut Publikationen und Studienberichten i. d. R. als „severe“ bzw. „major“ bezeichnet wurden, unterschied sich zwischen den einzelnen Studien nur geringfügig und ist eingehend in Tabelle 42 bis Tabelle 44 erläutert. In der Publikation der Studie 4019 wurden die Post-hoc-Analysen zu schweren Hypoglykämien berichtet; diese unterscheiden sich in der Definition von denen im Studienprotokoll.

Während in der Studie Porcellati 2004 und der Studie 1476 die Angabe der Fremdhilfe alleiniges Kriterium für eine schwere Hypoglykämie war, waren in allen anderen Studien neben der Fremdhilfe noch weitere Kriterien notwendig. So beinhalteten die Definitionen für schwere Hypoglykämien auch den für Verzerrungen eher anfälligen Fall einer Fremdhilfe bei oraler Glukoseaufnahme oder den weniger anfälligen Fall einer Fremdhilfe durch parenterale Glukagon- oder Glukosegabe.

Für keine Studie war angegeben, inwieweit die Einschätzung des Schweregrades ausschließlich auf anamnestischen Patientenangaben beruhte oder ob zusätzlich eine nachträgliche Validierung durch externe Gutachter erfolgte.

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

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

Insulin Glargin vs. NPH-Insulin

Die Ereignisse zu schweren und schwerwiegenden Hypoglykämien zum Vergleich Insulin Glargin vs. NPH-Insulin sind in Tabelle 45 dargestellt.

Tabelle 45: Schwere und schwerwiegende Hypoglykämien zur Fragestellung Insulin Glargin vs. NPH-Insulin – Studien mit Erwachsenen

Studie	Schwere Hypoglykämien ^a			Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden hypoglykämischen Ereignis ^b
	Patienten mit mindestens einem Ereignis	Ereignisse / Patientenjahr	Ereignisse absolut	
Glargin vs. NPH-Insulin				
3001	31 (11 %) [G] vs. 44 (15 %) [NPH]; <i>p</i> = 0,147 ^c	k. A.	85 [G] vs. 109 [NPH]; <i>p</i> : k. A.	9 (3,1 %) [G] vs. 15 (5,1 %) [NPH]; <i>p</i> = 0,260 ^c
3004	23 (8,7 %) [G] vs. 28 (10,4 %) [NPH] ^d ; <i>p</i> = 0,422 ^c	0,28 [G] vs. 0,40 [NPH] ^e ; „n. s.“	37 [G] vs. 55 [NPH]; <i>p</i> : k. A.	21 (8,0 %) [G] vs. 24 (8,9 %) [NPH]; <i>p</i> = 0,657 ^c
3101	29 (21,0 %) [G] vs. 20 (13,9 %) [NPH]; <i>p</i> = 0,102	k. A.	68 [G] vs. 46 [NPH]; <i>p</i> : k. A.	2 (1,6 %) [G] vs. 2 (1,5 %) [NPH]; <i>p</i> = 1,000 ^f
4010	26 (41,9 %) [G] vs. 26 (41,3 %) [NPH]; <i>p</i> : k. A.	3,17 [G] vs. 3,62 [NPH]; <i>p</i> = 0,165 ^g	109 [G] vs. 109 [NPH] <i>p</i> : k. A.	4 (6,5 %) ^h [G] vs. 2 (3,2 %) ^h [NPH]; <i>p</i> = 0,527 ^f
4019	k. A.	12,12 [G] vs. 10,56 [NPH]; <i>p</i> = 0,994	k. A.	1 (1,2 %) [G] vs. 0 (0,0 %) [NPH]; <i>p</i> = 0,341 ^f
Porcellati 2004	0 (0 %) [G] vs. 0 (0 %) [NPH]	0,0 [G] vs. 0,0 [NPH]	0 [G] vs. 0 [NPH]	k. A.

(Fortsetzung)

Tabelle 45: (Fortsetzung): Schwere und schwerwiegende Hypoglykämien zur Fragestellung Insulin Glargin vs. NPH-Insulin – Studien mit Erwachsenen

- a: „Schwer“: wie in der Studie definiert.
- b: „Schwerwiegend“: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis im Rahmen der Sicherheitsevaluation.
- c: Adjustiert für gepooltes Zentrum.
- d: Angaben für die gesamte Behandlungsphase. In den Publikationen fanden sich nur Angaben für den Zeitraum Monat 2 bis Studienende.
- e: Selbst berechnet aus mittlerer Behandlungsdauer.
- f: Eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [63]).
- g: Poisson-Modell.
- h: Prozentzahlen selbst berechnet.

[G]: Insulin Glargin. [NPH]: NPH-Insulin. n. s.: nicht signifikant. k. A. keine Angaben.

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

Therapieschema „Insulin Glargin einmal täglich abends vs. ein- oder zweimal tägliche Gabe von NPH-Insulin abends und ggf. morgens“

Bezüglich der Patienten mit mindestens einem schweren hypoglykämischen Ereignis zeigte sich, bezogen auf die beiden Einzelstudien 3001 und 3004, jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied. In der Meta-Analyse der Studien zeigte der Gesamtschätzer zwar einen numerisch auffälligen, jedoch statistisch nicht signifikanten Unterschied zugunsten der Behandlung mit Insulin Glargin (Abbildung 7).

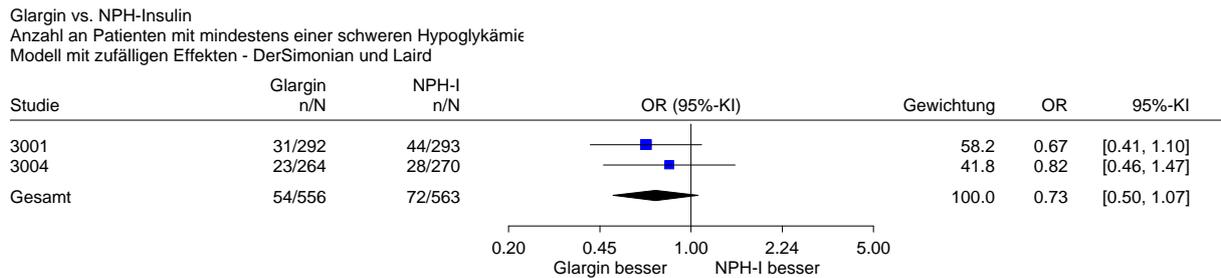


Abbildung 7: Meta-Analyse zur Anzahl der Patienten mit schweren Hypoglykämien Insulin Glargin einmal täglich abends vs. NPH-Insulin ein- oder zweimal täglich (Erwachsene)

Angaben zu schwerwiegenden Hypoglykämien, d. h. Hypoglykämien, die im Rahmen der Sicherheitsevaluation als „schwerwiegend“ klassifiziert wurden, lagen ebenfalls für beide Studien vor. Es zeigte sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied. Auch die Meta-Analyse zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (Abbildung 8).

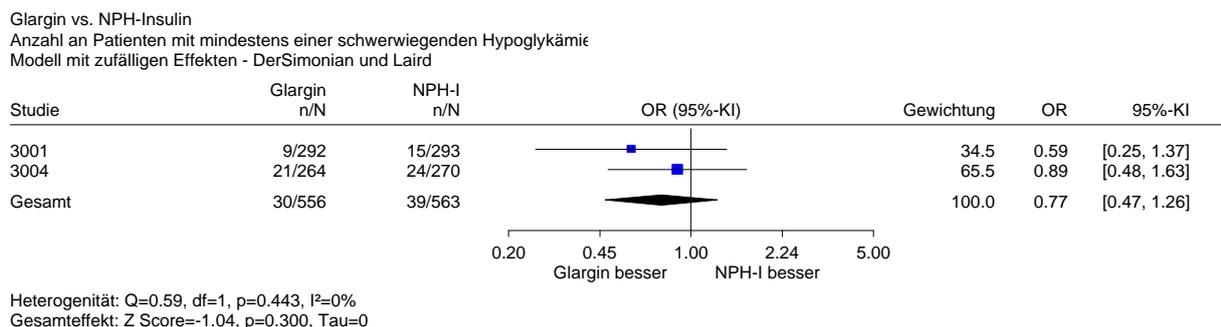


Abbildung 8: Meta-Analyse zur Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden Hypoglykämien, Insulin Glargin einmal täglich abends vs. NPH-Insulin ein- oder zweimal täglich (Erwachsene)

Zusammenfassend ergab sich aus den Daten kein Beleg für einen Unterschied zwischen Insulin Glargin einmal täglich und NPH-Insulin ein- oder zweimal täglich bezüglich schwerer / schwerwiegender Hypoglykämien.

Therapieschema „Insulin Glargin vs. NPH-Insulin jeweils einmal täglich abends“

Bezüglich der Patienten mit mindestens einem schweren hypoglykämischen Ereignis zeigte sich, bezogen auf die beiden Einzelstudien 3101 und 4010, kein statistisch signifikanter Unterschied. In der Meta-Analyse der Studien zeigte sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied (Abbildung 9).

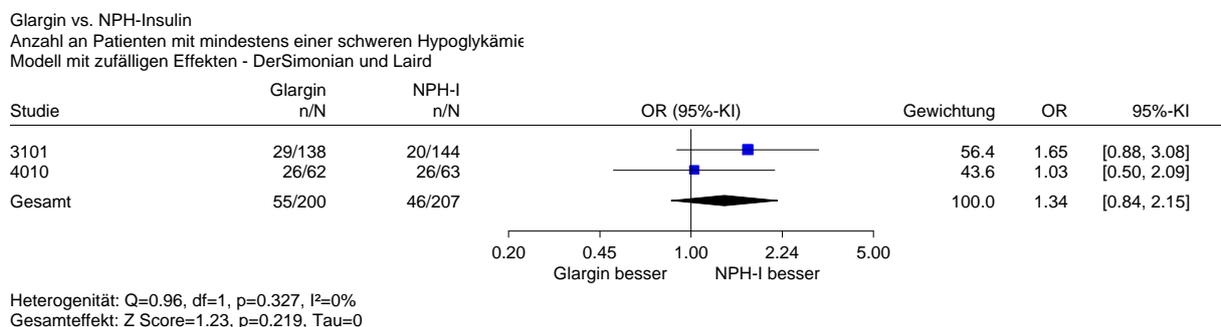


Abbildung 9: Meta-Analyse zur Anzahl der Patienten mit schweren Hypoglykämien, Insulin Glargin vs. NPH-Insulin jeweils einmal täglich abends (Erwachsene)

Bezüglich schwerwiegender Hypoglykämien zeigten sich weder in den Einzelstudien noch in der Meta-Analyse statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen (Abbildung 10).

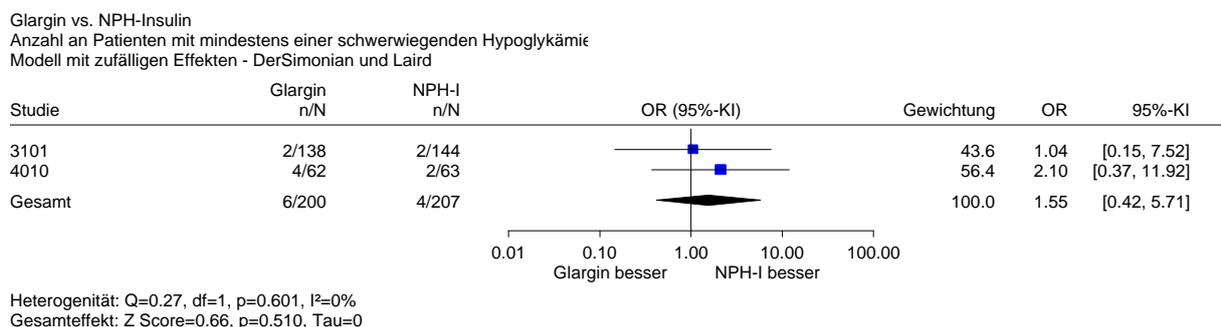


Abbildung 10: Meta-Analyse zur Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden Hypoglykämien, Insulin Glargin vs. NPH-Insulin, jeweils einmal täglich abends (Erwachsene)

Zusammenfassend zeigte sich kein Beleg für einen Vorteil einer der beiden Behandlungsoptionen bezüglich schwerer / schwerwiegender Hypoglykämien.

Therapieschema „Insulin Glargin einmal täglich abends vs. NPH-Insulin bis zu viermal täglich“

In der Studie Porcellati 2004 traten keine schweren Hypoglykämien auf. Zu den schwerwiegenden hypoglykämischen Ereignissen fanden sich in der Publikation keine Angaben. Auch die Autorenanfrage lieferte keine zusätzlichen Informationen bezüglich dieser Zielgröße.

Zur Studie 4019 lagen nur Ergebnisse zu Ereignissen pro Patientenjahr (selbst berechnet aus den Angaben zu Ereignissen pro Patientenwoche) und bezüglich Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden hypoglykämischen Ereignis vor. Für beide Zielgrößen zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Zusammenfassend zeigte sich kein Beleg für einen Vorteil einer der beiden Behandlungsoptionen in Bezug auf schwere / schwerwiegende Hypoglykämien.

Insulin Detemir vs. NPH-Insulin

Informationen zu schweren und schwerwiegenden Hypoglykämien fanden sich sowohl in den Publikationen als auch in den Studienberichten der Studien. Die Angaben in den Publikationen wurden ggf. durch die Angaben aus den Studienberichten ergänzt.

Für alle Studien fanden sich Angaben zur Anzahl der Patienten mit mindestens einer schweren Hypoglykämie. Für die Studien 1476 und 1595 lagen Angaben zur Rate schwerer Hypoglykämien in Ereignissen pro Patientenjahr vor. Angaben zur Zahl der schweren Hypoglykämien insgesamt lagen für alle Studien außer der Studie 1582 vor.

Insgesamt lagen nur für die Studie 1335 Daten über die gesamte Behandlungsphase vor. Für die Studien 1476 und 1582 wurden hingegen nur die Angaben aus der Erhaltungsphase berichtet. In der Studie 1595 wurden die Patienten der Insulin-Detemir-Gruppe kurzzeitig (zweimal für ca. 1 Woche) auf NPH-Insulin umgestellt, um eine Interferenz von Insulin Detemir bei der Analyse der Insulinantikörper zu vermeiden. Hypoglykämien, die in dieser Phase auftraten, wurden nicht bei der Auswertung berücksichtigt. Es blieb unklar, ob Ereignisse, die in diesem Zeitraum in der NPH-Insulin-Gruppe auftraten, ebenfalls nicht berücksichtigt wurden.

Tabelle 46 zeigt die Ergebnisse zu schweren und schwerwiegenden Hypoglykämien zum Vergleich Insulin Detemir vs. NPH-Insulin.

Tabelle 46: Schwere und schwerwiegende Hypoglykämien zur Fragestellung Insulin Detemir vs. NPH-Insulin – Studien mit Erwachsenen

Studie	Schwere Hypoglykämien ^a			Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden hypoglykämischen Ereignis ^b
	Patienten mit mindestens einem Ereignis	Ereignisse / Patientenjahr	Ereignisse absolut	
Detemir vs. NPH-Insulin				
1335 ^c	37 (7,5 %) [D] vs. 26 (10,2 %) [NPH]; p = 0,234 ^d	k. A.	82 [D] vs. 39 [NPH], RR: 0,97; 95 %-KI [0,45; 2,10] ^e p = 0,939	6 (1,2 %) [D] vs. 5 (2,0 %) [NPH]; p = 0,454 ^d
1476 ^c	18 (9,4 %) [D] ^e vs. 8 (8,2 %) [NPH] ^e ; p = 0,791	0,17 [D] ^e vs. 0,20 [NPH] ^e	27 [D] vs. 16 [NPH], RR: 0,84; 95 %-KI [0,33; 2,18] ^{e, f} p = 0,722	2 (1,0 %) [D] vs. 2 (2,0 %) oder 3 (3,1 %) [NPH] ^g ;
1582 ^c	4 (5,6 %) [D] vs. 6 (15,8 %) [NPH] ^h ; p = 0,054 ^d	k. A.	k. A.	1 (1,2 %) [D] vs. 1 (2,6 %) [NPH]; p = 0,647 ^d
1595 ^{c, i}	49 (14,8 %) [D] vs. 42 (25,6 %) [NPH]; p = 0,004 ^d	0,245 [D] vs. 0,772 [NPH]	148 [D] vs. 237 [NPH], RR: 0,31; 95 %-KI [0,16; 0,58] ^j p < 0,001	14 (4,2 %) [D] vs. 12 (7,3 %) [NPH]; p = 0,149 ^d

(Fortsetzung)

Tabelle 46 (Fortsetzung): Schwere und schwerwiegende Hypoglykämien zur Fragestellung Insulin Detemir vs. NPH-Insulin – Studien mit Erwachsenen

- a: „Schwer“: wie in der Studie definiert.
- b: „Schwerwiegend“: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis im Rahmen der Sicherheitsevaluation.
- c: 2:1-Randomisierung.
- d: Eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [63]).
- e: Ausgewertet als wiederkehrende Ereignisse mittels Gamma-Frailty-Modell, adjustiert für HbA1c-Wert nach 3 Monaten.
- f: Die Angaben beziehen sich auf die Behandlungsphase nach den ersten 4 Wochen. Die Ereignisse in der Titrierungsphase wurden nicht berücksichtigt
- g: Unklar, ob 2 oder 3 Patienten ein hypoglykämisches Ereignis hatten.
- h: Angaben beziehen sich auf die letzten 20 Wochen der Behandlungsphase. In den ersten 6 Wochen (Titrierungsphase) hatten 3 (4,2 %) [D] vs. 10 (26,3 %) [NPH] Patienten mindestens ein schweres hypoglykämisches Ereignis.
- i: Alle Patienten, die der Insulin-Detemir-Gruppe zugeteilt wurden, wurden während der Behandlungsphase an 2 Zeitpunkten für ca. 4 bis 8 Tage auf die Behandlung mit NPH-Insulin umgestellt. Hypoglykämische Ereignisse, die sich während dieser Zeit bei diesen Patienten ereigneten, wurden aus der Auswertung ausgeschlossen. Weiterhin konnten 363 von insgesamt 26919 hypoglykämischen Ereignissen nicht bez. des Schweregrads bewertet werden.
- j: Ausgewertet als wiederkehrende Ereignisse mittels Gamma-Frilty-Modell.

[D]: Insulin Detemir. [NPH]: NPH-Insulin. RR: relatives Risiko. KI: Konfidenzintervall. k. A.: keine Angaben.

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

Therapieschema „Insulin Detemir vs. NPH-Insulin, jeweils einmal täglich abends“

In der einzigen Studie zu diesem Vergleich zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied bei den Angaben zu Patienten mit mindestens einer schweren Hypoglykämie. Die Zahl der schweren Hypoglykämien insgesamt sowie die schwerwiegenden Hypoglykämien zeigten ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Zusammenfassend zeigte sich kein Beleg für einen Vorteil einer der beiden Behandlungsoptionen bezüglich schwerer / schwerwiegender Hypoglykämien.

Therapieschema „Insulin Detemir vs. NPH-Insulin, jeweils ein- oder zweimal täglich (ab Studienbeginn)“

Für die beiden Studien 1476 und 1582 fanden sich Angaben zu Patienten mit mindestens einem schweren hypoglykämischen Ereignis. Diese zeigten in der Studie 1582 numerisch auffällige, jedoch statistisch nicht signifikante Unterschiede zugunsten von Insulin Detemir. Die Ergebnisse der Studie 1476 zeigten weder statistisch signifikante noch numerisch auffällige Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Die Angaben bezogen sich für beide Studien allerdings nur auf die Erhaltungsphase, Angaben für die Titrierungsphase fehlten. Die Studie 1582 war zudem aufgrund mangelhafter ITT-Analyse in ihrer Ergebnissicherheit eingeschränkt.

Zur Zahl der Patienten mit mindestens einer schwerwiegenden Hypoglykämie lagen für beide Studien Angaben vor. Bei der Studie 1476 war allerdings unklar, ob es sich bei den Patienten in der NPH-Insulin-Gruppe mit einem als „hypoglykämisches Koma“ kodierten Ereignis um andere Patienten handelte als diejenigen mit einem als „schwerwiegende Hypoglykämie“ kodierten Ereignis. Insgesamt hatten entweder 2 oder 3 Patienten mindestens ein Ereignis einer schwerwiegenden Hypoglykämie in dieser Behandlungsgruppe. Deswegen wurden 2 Meta-Analysen der beiden Studien berechnet (Abbildung 12 und Abbildung 13). Die Daten zu hypoglykämischen Komata wurden im Best-Case- bzw. im Worst-Case-Szenario (aus Sicht von Insulin Detemir) ersetzt. In beiden Meta-Analysen zeigt der Gesamtschätzer zwar einen numerisch auffälligen, jedoch keinen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten der Behandlung mit Insulin Detemir bei insgesamt wenigen Ereignissen.

Detemir vs. NPH-Insulin

Anzahl an Patienten mit mindestens einer schweren Hypoglykämie

Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird (zur Darstellung der Gewichte)

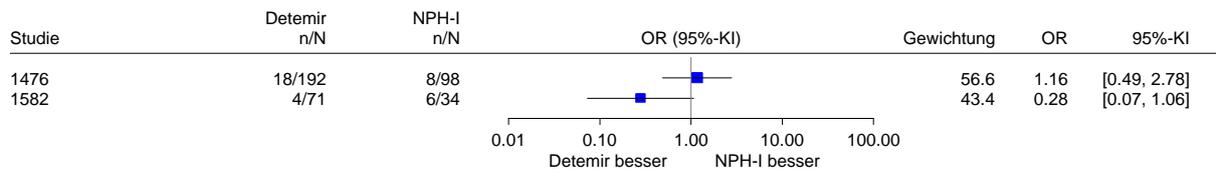


Abbildung 11: Meta-Analyse Anzahl der Patienten mit schweren Hypoglykämien, Insulin Detemir vs. NPH-Insulin, jeweils ein- oder zweimal täglich ab Studienbeginn (Erwachsene)

Daten beziehen sich nur auf die Erhaltungsphase.

Detemir vs. NPH-Insulin

Anzahl an Patienten mit mindestens einer schwerwiegenden Hypoglykämie

Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

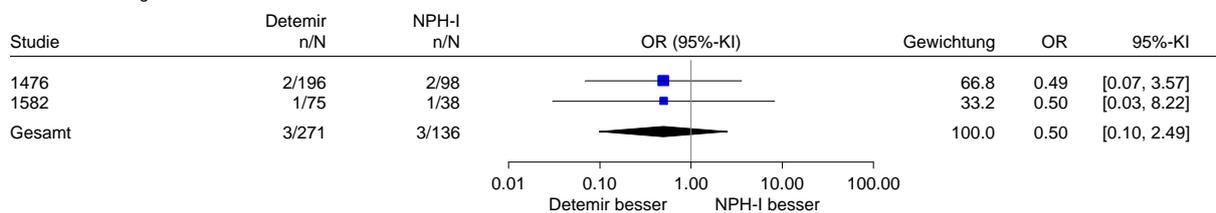


Abbildung 12: Meta-Analyse Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden Hypoglykämien, Insulin Detemir vs. NPH-Insulin, jeweils ein- oder zweimal täglich ab Studienbeginn, Worst-Case Szenario (Erwachsene)

Die Angaben der Studie 1476 zu „hypoglycaemic coma“ wurden per Worst-Case Szenario ersetzt.

Detemir vs. NPH-Insulin

Anzahl an Patienten mit mindestens einer schwerwiegenden Hypoglykämie

Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

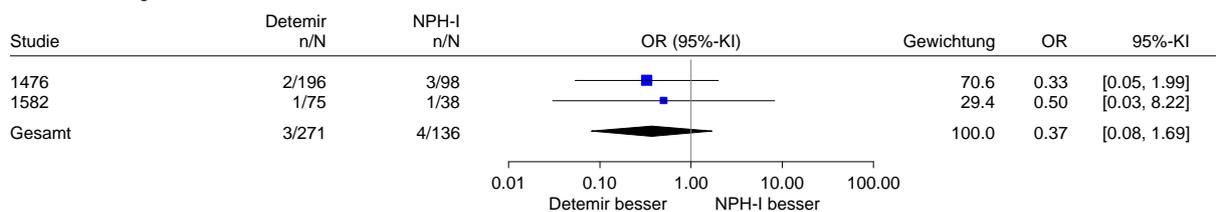


Abbildung 13: Meta-Analyse Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden Hypoglykämien, Insulin Detemir vs. NPH-Insulin, jeweils ein- oder zweimal täglich an Studienbeginn, Best-Case Szenario (Erwachsene)

Die Angaben der Studie 1476 zu „hypoglycaemic coma“ wurden per Best-Case Szenario ersetzt.

Zusammenfassend lässt sich aus den vorliegenden Daten für die Zielgröße schwere / schwerwiegende Hypoglykämien kein Beleg für einen Vorteil von Insulin Detemir gegenüber NPH-Insulin (jeweils ein- oder zweimal täglich, ab Studienbeginn) ableiten.

Therapieschema „Insulin Detemir vs. NPH-Insulin, jeweils einmal täglich (zu Studienbeginn) oder zweimal täglich (ggf. im Studienverlauf)“

In der 2-Jahres-Studie 1595 zeigte sich bezüglich der Patienten mit mindestens einem schweren hypoglykämischen Ereignis ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Insulin Detemir (eigene Berechnung mittels CSZ-Methode; $p = 0,004$).

Für die Zahl der Patienten mit mindestens einer schwerwiegenden Hypoglykämie lag ebenfalls ein numerisch auffälliger Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor. Entsprechende Angaben zur statistischen Signifikanz fehlten. Nach Eigenberechnung mittels der CSZ-Methode war der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen nicht statistisch signifikant ($p = 0,149$).

Zusammenfassend lässt sich aus den vorliegenden Daten für die Zielgröße schwere / schwerwiegende Hypoglykämien ein Hinweis auf einen Unterschied zugunsten von Insulin Detemir (jeweils einmal täglich [zu Studienbeginn] oder zweimal täglich [ggf. im Studienverlauf]) ableiten. Bei der Interpretation der Ergebnisse ist allerdings die fehlende Übertragbarkeit auf die deutsche Behandlungssituation zu beachten (siehe Abschnitt 5.2.1.2.2).

Insulin Detemir vs. Insulin Glargin

In den Studienberichten zum Direktvergleich Insulin Detemir vs. Insulin Glargin fanden sich Angaben zum Anteil der Patienten mit mindestens einer schweren oder schwerwiegenden Hypoglykämie, zur Zahl der schweren hypoglykämischen Ereignisse insgesamt sowie für die Studie 1372 die Rate der hypoglykämischen Ereignisse pro Patientenjahr.

In Tabelle 47 sind die Ergebnisse dargestellt.

Therapieschema „Insulin Detemir zweimal täglich abends und morgens vs. Insulin Glargin einmal täglich abends“

In der Studie 1372 bestand für alle Operationalisierungen ein numerisch auffälliger Unterschied zugunsten von Insulin Detemir (bezüglich der Anzahl schwerer Hypoglykämien insgesamt auch statistisch signifikant).

Da nur für eine Operationalisierung ein statistisch signifikantes Ergebnis vorlag, insbesondere jedoch das Ergebnis zu Patienten mit mindestens einem Ereignis nicht statistisch signifikant

war, lässt sich aus den vorliegenden Daten kein Beleg für einen Vorteil für eins der Insulinanaloga in Bezug auf das Auftreten von schweren / schwerwiegenden Hypoglykämien ableiten.

Therapieschema „Insulin Detemir vs. Insulin Glargin, jeweils einmal täglich (zu Studienbeginn) oder für Insulin Detemir zweimal täglich (ggf. im Studienverlauf)“

In der Studie 1430 zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied für alle Operationalisierungen zwischen den Behandlungsgruppen. Numerisch traten jedoch mehr schwere hypoglykämische Ereignisse unter Insulin Detemir auf.

Aus den vorliegenden Daten lässt sich kein Beleg für einen Vorteil für eins der Insulinanaloga in Bezug auf das Auftreten von schweren / schwerwiegenden Hypoglykämien ableiten.

Tabelle 47: Schwere und schwerwiegende Hypoglykämien zur Fragestellung Insulin Detemir vs. Insulin Glargin – Studien mit Erwachsenen

Studie	Schwere Hypoglykämien ^a		Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden hypoglykämischen Ereignis ^b	
	Patienten mit mindestens einem Ereignis	Ereignisse / Patientenjahr		Ereignisse absolut
Detemir vs. Glargin				
1372	8 (5,0 %) [D] vs. 16 (10,1 %) [G] p = 0,086 ^c	0,1 [D] vs. 0,3 [G]	10 [D] vs. 24 [G]; RR: 0,28; 95 %-KI [0,08; 0,98]; p = 0,047 ^d	2 (1,2 %) [D] vs. 4 (2,5 %) [G]; p = 0,474 ^c
1430	54 (18,1 %) [D] vs. 23 (16,0 %) [G]; p = 0,624 ^c	k. A.	146 [D] vs. 53 [G]; RR: 1,29; 95 %-KI [0,67; 2,50]; p = 0,450 ^e	12 (4,0 %) [D] vs. 2 (1,4 %) [G]; p = 0,148 ^c
<p>a: „Schwer“: wie in der Studie definiert. b: „Schwerwiegend“: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis im Rahmen der Sicherheitsevaluation. c: Eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [63]). d: Ausgewertet als wiederkehrende Ereignisse mittels Gamma-Frailty-Modell.</p> <p>[D]: Insulin Detemir. [G]: Insulin Glargin. RR: relatives Risiko. KI: Konfidenzintervall. k. A.: keine Angaben. <i>kursiv</i>: Angaben laut jeweiligem Studienbericht; in öffentlich zugänglichen Publikationen keine oder unzureichende Angaben.</p>				

5.3.1.3.4 Schwere nächtliche Hypoglykämien

Insulin Glargin vs. NPH-Insulin

Zu den schweren nächtlichen Hypoglykämien fanden sich für alle Studien bis auf die Studien 3101 und 4019 Angaben zum Anteil der Patienten mit mindestens einem Ereignis und auch Angaben zur Gesamtzahl der schweren nächtlichen Hypoglykämien. Angaben zu Ereignissen pro Patientenjahr für schwere nächtliche Hypoglykämien fanden sich nur für die Studien 4010, 4019 und Porcellati 2004.

Die Definitionen für nächtliche Hypoglykämien waren in den Studien vergleichbar (während des Schlafens auftretend), bis auf die Studie Porcellati 2004. Hier wurde die Zeit zwischen 01:00 Uhr und 07:30 Uhr als relevant angegeben. Der Zeitrahmen war somit im Vergleich zu den anderen Studien stärker eingeschränkt und für alle Patienten eindeutig gesetzt.

In Tabelle 48 sind die Ergebnisse zu schweren nächtlichen Hypoglykämien dargestellt.

Tabelle 48: Schwere nächtliche Hypoglykämien zur Fragestellung Insulin Glargin vs. NPH-Insulin – Studien mit Erwachsenen

Studie	Tageszeit	Patienten mit mindestens einem Ereignis	Ereignisse / Patientenjahr	Ereignisse insgesamt
Glargin vs. NPH-Insulin				
3001	„während des Schlafes auftretend“	18 (6,2 %) [G] vs. 23 (7,8 %) [NPH]; <i>p</i> = 0,472	k. A.	35 [G] vs. 47 [NPH]; p: k. A.
3004	„während des Schlafes auftretend“	14 (5,3 %) [G] vs. 13 (4,8 %) [NPH]; <i>p</i> = 0,859	k. A.	19 [G] vs. 28 [NPH]; p: k. A.
3101	„während des Schlafes auftretend“	k. A.	k. A.	k. A.
4010	„zwischen Schlafengehen am Abend und Aufstehen am Morgen“	13 (21 %) [G] vs. 16 (25 %) [NPH]; <i>p</i> = 0,599 ^a	0,81 [G] vs. 1,36 [NPH]; <i>p</i> = 0,022	28 [G] vs. 41 [NPH]; p: k. A.
4019	„zwischen Schlafengehen am Abend und Aufstehen am Morgen“	k. A.	2,16 [G] vs. 1,92 [NPH]; <i>p</i> = 0,383	k. A.
Porcellati 2004	„zwischen 1.00 Uhr und 7.30 Uhr auftretend“	0 (0,0 %) [G] vs. 0 (0,0 %) [NPH]	0,0 [G] vs. 0,0 [NPH]	0 [G] vs. 0 [NPH]
a: Eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [63]).				
[G]: Insulin Glargin. [NPH]: NPH-Insulin. k. A.: keine Angaben.				
<i>kursiv</i> : Angaben laut jeweiligem Studienbericht; in öffentlich zugänglichen Publikationen keine oder unzureichende Angaben.				

Therapieschema „Insulin Glargin einmal täglich abends vs. ein- oder zweimal tägliche Gabe von NPH-Insulin abends und ggf. morgens“

In keiner der beiden Einzelstudien (3001 und 3004) zeigte sich bezüglich schwerer nächtlicher Hypoglykämien ein auffälliger Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Eine Meta-Analyse dieser Studien zeigte ebenfalls keinen statistisch signifikanten oder numerisch auffälligen Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (Abbildung 14).

Zusammenfassend zeigten die Daten keinen Beleg für einen Vorteil von Insulin Glargin (abends) gegenüber NPH-Insulin (ein- bis zweimal täglich) in Bezug auf schwere nächtliche Hypoglykämien.

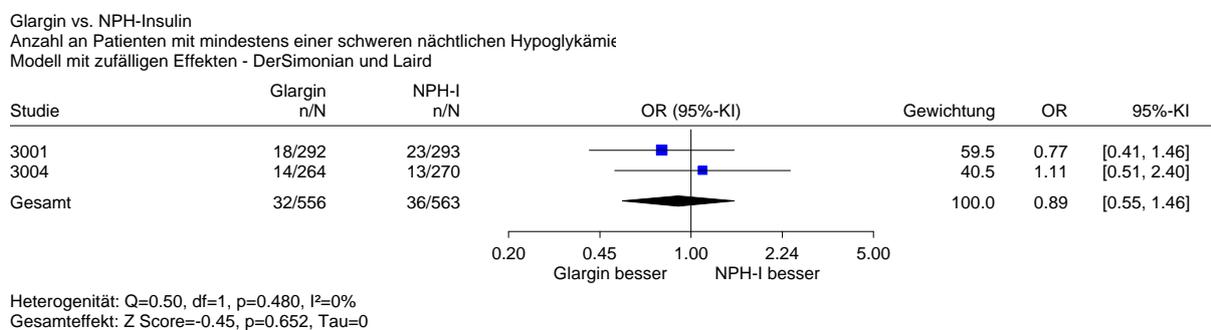


Abbildung 14: Meta-Analyse Anzahl der Patienten mit schweren nächtlichen Hypoglykämien, Insulin Glargin einmal täglich abends vs. NPH-Insulin ein- oder zweimal täglich (Erwachsene)

Therapieschema „Insulin Glargin vs. NPH-Insulin jeweils einmal täglich abends“

Nur für die Studie 4010 lagen Ergebnisse zu schweren nächtlichen Hypoglykämien vor. Hier unterschieden sich die Behandlungsgruppen nicht bezüglich der Anzahl an Patienten mit schweren nächtlichen Hypoglykämien. Die eigene Berechnung mittels CSZ-Methode lieferte keine statistische Signifikanz ($p = 0,599$). Hingegen war der Unterschied bezüglich der Ereignisse von schweren nächtlichen Hypoglykämien pro Patientenzahl statistisch signifikant zugunsten von Insulin Glargin ($p = 0,022$). Angaben zur statistischen Signifikanz fehlten für die dritte Operationalisierung (Ereignisse insgesamt).

Zusammenfassend lässt sich bei Betrachtung aller Ereignisse, auch wegen des Fehlens der Daten zur Studie 3101, kein Beleg für einen Vorteil von Insulin Glargin (abends) vs. NPH-Insulin (abends) bezüglich schwerer nächtlicher Hypoglykämien ableiten.

Therapieschema „Insulin Glargin einmal täglich abends vs. NPH-Insulin bis zu viermal täglich“

In der Studie Porcellati 2004 traten in keiner Behandlungsgruppe schwere nächtliche Hypoglykämien auf. Für die Studie 4019 fanden sich nur Angaben zu Ereignissen pro Patientenjahr. Hier traten keine numerisch auffälligen oder statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen auf.

Insgesamt lässt sich aus den Daten kein Beleg für einen Vorteil einer der beiden Behandlungsoptionen bezüglich schwerer nächtlicher Hypoglykämien ableiten.

Insulin Detemir vs. NPH-Insulin

Für den Vergleich Insulin Detemir vs. NPH-Insulin waren die Daten zu schweren nächtlichen Hypoglykämien unvollständig. Für die Studie 1582 lagen keinerlei Angaben vor, für die anderen 3 Studien fehlten Informationen zu einzelnen Operationalisierungen. Der Zeitraum für eine nächtliche Hypoglykämie war mit „zwischen 23:00 Uhr und 06:00 Uhr auftretend“ einheitlich und klar definiert.

Tabelle 49 zeigt die Ergebnisse in der Übersicht.

Therapieschema „Insulin Detemir vs. NPH-Insulin, jeweils einmal täglich abends“

In der Studie 1335 traten keine statistisch signifikanten oder numerisch auffälligen Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen auf.

Die Daten zeigten daher keinen Beleg für einen Vorteil von Insulin Detemir (abends) vs. NPH-Insulin (abends) in Bezug auf schwere nächtliche Hypoglykämien.

Therapieschema „Insulin Detemir vs. NPH-Insulin, jeweils ein- oder zweimal täglich (ab Studienbeginn)“

Für die Studie 1582 lagen keine Angaben zu schweren nächtlichen Hypoglykämien vor. In der 1-Jahres-Studie (1476) zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich der Gesamtzahl der schweren nächtlichen Hypoglykämien in den Behandlungsgruppen.

Insgesamt ergab sich kein Beleg für einen Vorteil von Insulin Detemir gegenüber NPH-Insulin, jeweils ein- oder zweimal täglich ab Studienbeginn, bezüglich des Auftretens von schweren nächtlichen Hypoglykämien.

Therapieschema „Insulin Detemir vs. NPH-Insulin, jeweils einmal täglich (zu Studienbeginn) oder zweimal täglich (ggf. im Studienverlauf)“

Die 2-Jahres-Studie 1595 zeigte sowohl einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Insulin Detemir für Patienten mit mindestens einem Ereignis als auch hinsichtlich der Gesamtzahl der schweren nächtlichen Hypoglykämien.

Insgesamt zeigte sich aus den Daten ein Hinweis auf einen Unterschied zugunsten von Insulin Detemir gegenüber NPH-Insulin (jeweils einmal täglich [zu Studienbeginn] bzw. zweimal täglich [ggf. im Studienverlauf]). Bei der Interpretation der Ergebnisse ist allerdings die fehlende Übertragbarkeit auf die deutsche Behandlungssituation zu beachten (siehe Abschnitt 5.2.1.2.2).

Tabelle 49: Schwere nächtliche Hypoglykämien zur Fragestellung Insulin Detemir vs. NPH-Insulin – Studien mit Erwachsenen

Studie	Tageszeit	Patienten mit mindestens einem Ereignis	Ereignisse / Patientenjahr	Ereignisse insgesamt
Detemir vs. NPH-Insulin				
1335 ^a	„zwischen 23.00 Uhr und 6.00 auftretend“	17 (3,5 %) [D] vs. 13 (5,1 %) [NPH]; p = 0,304 ^b	k. A.	30 [D] vs. 17 [NPH]; RR: 0,80; 95 %-KI [0,28; 2,31] ^c ; p = 0,683
1476 ^a	„zwischen 23.00 Uhr und 6.00 auftretend“	5 (2,6 %) [D] ^d vs. 4 (4,1 %) [NPH] ^d p = 0,584 ^b	0,04 [D] ^d vs. 0,06 [NPH] ^d	6 [D] vs. 5 [NPH]; RR: 0,60; 95 %-KI [0,14; 2,47] ^{c, d} ; p = 0,476
1582 ^a	„zwischen 23.00 Uhr und 6.00 auftretend“	k. A.	k. A.	k. A.
1595 ^{a, e}	„zwischen 23.00 Uhr und 6.00 auftretend“	18 (5,4 %) [D] vs. 25 (15,2 %) [NPH]; p < 0,001 ^b	0,056 [D] vs. 0,215 [NPH]	34 [D] vs. 66 [NPH]; RR: 0,27; 95 %-KI [0,13; 0,57] ^c ; p = 0,001
<p>a: 2:1-Randomisierung.</p> <p>b: Eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [63]).</p> <p>c: Ausgewertet als wiederkehrende Ereignisse mittels Gamma-Frailty-Modell.</p> <p>d: Die Angaben beziehen sich auf die Behandlungsphase nach den ersten 4 Wochen. Die Ereignisse in der Titrierungsphase wurden nicht berücksichtigt.</p> <p>e: Alle Patienten, die der Insulin-Detemir-Gruppe zugeteilt wurden, wurden während der Behandlungsphase an 2 Zeitpunkten für ca. 4 bis 8 Tage auf die Behandlung mit NPH-Insulin umgestellt. Hypoglykämische Ereignisse, die sich während dieser Zeit bei diesen Patienten ereigneten, wurden bei der Auswertung nicht berücksichtigt. Weiterhin konnten einige Ereignisse bez. der Zeit des Auftretens nicht beurteilt werden; diese wurden nicht als nächtliche Ereignisse gewertet. Ebenso konnten 46 nächtliche Hypoglykämien nicht bez. ihres Schweregrades beurteilt werden. Aufgrund der zwischenzeitlichen Umstellung der Patienten in der Insulin-Detemir-Gruppe auf NPH-Insulin sind 261 Ereignisse aus dieser Gruppe nicht eingeschlossen.</p> <p>[D]: Insulin Detemir. [NPH]: NPH-Insulin. RR: relatives Risiko. KI: Konfidenzintervall. 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

Für die beiden Studien zum Direktvergleich Insulin Detemir vs. Insulin Glargin fanden sich in den Studienberichten Angaben zu Patienten mit mindestens einer schweren nächtlichen Hypoglykämie und den Ereignissen insgesamt. Zusätzlich dazu fanden sich für die Studie 1372 Angaben zur Ereignisrate pro Patientenzahl. Auch bei diesen Studien war eine nächtliche Hypoglykämie als „zwischen 23:00 Uhr und 06:00 Uhr auftretend“ definiert.

Tabelle 50 zeigt die Ergebnisse in der Übersicht.

Weder in der Studie 1372 noch in der Studie 1430 fanden sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Insgesamt ergab sich damit kein Beleg für einen Vorteil eines der Insulinanaloga in Bezug auf schwere nächtliche Hypoglykämien.

Tabelle 50: Schwere nächtliche Hypoglykämien zur Fragestellung Insulin Detemir vs. Insulin Glargin – Studien mit Erwachsenen

Studie	Tageszeit	Patienten mit mindestens einem Ereignis	Ereignisse / Patientenjahr	Ereignisse insgesamt
Detemir vs. Glargin				
1372	„zwischen 23.00 Uhr und 6.00 auftretend“	2 (1,2 %) [D] vs. 7 (4,4 %) [G]; p = 0,091 ^a	0 [D] vs. 0,1 [G] ^b	2 [D] vs. 8 [G]; k. A.
1430 ^b	„zwischen 23.00 Uhr und 6.00 auftretend“	27 (9,0 %) [D] vs. 11 (7,6 %) [G]; p = 0,677 ^a	k. A.	51 [D] vs. 17 [G]; RR: 1,36; 95 %-KI [0,58; 3,23]; p = 0,480 ^c
<p>a: Eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [63]).</p> <p>b: 2:1-Randomisierung.</p> <p>c: Ausgewertet als wiederkehrende Ereignisse mittels Gamma-Fraily-Modell.</p> <p>[D]: Insulin Detemir. [G]: Insulin Glargin. RR: relatives Risiko. KI: Konfidenzintervall. k. A.: keine Angaben.</p> <p><i>kursiv: Angaben laut jeweiligem Studienbericht; in öffentlich zugänglichen Publikationen keine oder unzureichende Angaben.</i></p>				

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

Wie bereits zu Beginn des Abschnitts 5.3.1.3 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.

Die gemeinsame Betrachtung erfolgte auf Basis der in den vorhergehenden Abschnitten dargestellten Ergebnisse zum HbA1c-Wert (Abschnitt 5.3.1.3.1) und zu den schweren / schwerwiegenden bzw. schweren nächtlichen Hypoglykämien (Abschnitte 5.3.1.3.3 und 5.3.1.3.4), also auf Basis aggregierter Daten. Die Beurteilung der Ergebnisse wurde dabei aus Sicht des Auftretens von Hypoglykämien durchgeführt, da dies die primär 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.

Insulin Glargin vs. NPH-Insulin

Tabelle 51 zeigt die in den Abschnitten 5.3.1.3.1, 5.3.1.3.3 und 5.3.1.3.4 einzeln besprochenen Komponenten der gemeinsamen Betrachtung und die oben beschriebene Gesamtbeurteilung.

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

Tabelle 51: Schematische Darstellung der gemeinsamen Betrachtung von schweren / schwerwiegenden Hypoglykämien und der langfristigen Blutzuckersenkung für den Vergleich Insulin Glargin vs. NPH-Insulin – Studien mit Erwachsenen

Therapieschema	Studien	Langfristige Blutzuckersenkung (HbA1c)	Schwere / schwerwiegende Hypoglykämien		Schwere nächtliche Hypoglykämien	
			Hypoglykämien	Gemeinsame Betrachtung	Hypoglykämien	Gemeinsame Betrachtung
[G] 1x abends vs. [NPH] 1–2x täglich	3001 3004	G ~ NPH	G ~ NPH	↔	G ~ NPH	↔
[G] 1x abends vs. [NPH] 1x abends	3101 4010	(G ~ NPH)/±	G ~ NPH	(↔)	(G ~ NPH)	(↔)
[G] 1x abends vs. [NPH] bis zu 4x täglich	4019 Porcellati 2004	(G ~ NPH)/±	(G ~ NPH)	(↔)	(G ~ NPH)	(↔)
<p>Zeichenerklärung: G ~ NPH: statistisch nicht signifikanter und / oder (bezüglich HbA1c-Wert) klinisch irrelevanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. ±: heterogene oder nicht robuste Ergebnisse. (): sehr unpräzise Schätzung (z. B. nur 1 Studie, wenige Ereignisse) ↔: kein Beleg für eine Über- oder Unterlegenheit einer der beiden Behandlungsoptionen.</p> <p>G: Insulin Glargin. NPH: NPH-Insulin.</p>						

Insulin Detemir vs. NPH-Insulin

In Tabelle 52 sind die einzelnen Komponenten der gemeinsamen Betrachtung der schweren (nächtlichen) / schwerwiegenden Hypoglykämien und der langfristigen Blutzuckersenkung sowie die Gesamtbeurteilung beschrieben.

Therapieschema „Insulin Detemir vs. NPH-Insulin, jeweils einmal täglich abends“

Für den Vergleich von Insulin Detemir mit NPH-Insulin mit jeweils einmal täglicher Anwendung zeigte sich bei gemeinsamer Betrachtung der Blutzuckersenkung und der schweren (nächtlichen) Hypoglykämien kein Beleg für einen Vorteil von Insulin Detemir gegenüber NPH-Insulin.

Therapieschema „Insulin Detemir vs. NPH-Insulin, jeweils ein- oder zweimal täglich (ab Studienbeginn)“

Für den Vergleich Insulin Detemir vs. NPH-Insulin, jeweils ein- oder zweimal täglich ab Studienbeginn, zeigte sich bei gemeinsamer Betrachtung der Blutzuckersenkung und der schweren (nächtlichen) Hypoglykämien kein Beleg für einen Vorteil von Insulin Detemir gegenüber NPH-Insulin.

Therapieschema „Insulin Detemir vs. NPH-Insulin, jeweils einmal täglich (zu Studienbeginn) oder zweimal täglich (ggf. im Studienverlauf)“

Für den Vergleich Insulin Detemir vs. NPH-Insulin, jeweils einmal täglich [zu Studienbeginn] bzw. zweimal täglich [ggf. im Studienverlauf], zeigte sich ein Hinweis auf einen Unterschied zugunsten von Insulin Detemir hinsichtlich der schweren (nächtlichen) Hypoglykämien. Die Blutzuckersenkung unterschied sich dabei zwischen den Behandlungsgruppen klinisch nicht relevant. In der gemeinsamen Betrachtung ergab sich somit ebenfalls ein Hinweis für einen Unterschied zugunsten von Insulin Detemir gegenüber NPH-Insulin, jeweils einmal täglich (zu Studienbeginn) bzw. zweimal täglich (ggf. im Studienverlauf). Bei der Interpretation der Ergebnisse ist allerdings die fehlende Übertragbarkeit auf die deutsche Behandlungssituation zu beachten (siehe Abschnitt 5.2.1.2.2).

Tabelle 52: Schematische Darstellung der gemeinsamen Betrachtung von schweren / schwerwiegenden Hypoglykämien und der langfristigen Blutzuckersenkung für den Vergleich Insulin Detemir vs. NPH-Insulin – Studien mit Erwachsenen

Therapieschema	Studien	Langfristige Blutzuckersenkung (HbA1c)	Schwere / schwerwiegende Hypoglykämien		Schwere nächtliche Hypoglykämien	
			Hypo- glykämien	Gemeinsame Betrachtung	Hypo- glykämien	Gemeinsame Betrachtung
[D] vs. [NPH], jeweils 1x abends	1335	(D ~ NPH)	(D ~ NPH)	(↔)	(D ~ NPH)	(↔)
[D] vs. [NPH], jeweils 1–2x täglich (ab Studienbeginn)	1476 1582	D ~ NPH	D ~ NPH	↔	(D ~ NPH)	(↔)
[D] vs. [NPH], jeweils 1x täglich (Studienbeginn) bzw. 2x täglich (ggf. im Studienverlauf)	1595	(D ~ NPH)	[D > NPH]	{D+}	[D > NPH]	{D+}
<p>Zeichenerklärung:</p> <p>D ~ NPH: statistisch nicht signifikanter und / oder (bezüglich HbA1c-Wert) klinisch irrelevanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>[D > NPH]: Hinweis auf einen Unterschied zugunsten von Insulin Detemir.</p> <p>(): sehr unpräzise Schätzung (z. B. nur 1 Studie, wenige Ereignisse).</p> <p>↔: kein Beleg für eine Über- oder Unterlegenheit einer der beiden Behandlungsoptionen.</p> <p>{D+}: Hinweis auf einen Unterschied zugunsten von Insulin Detemir gegenüber NPH-Insulin. Bei der Interpretation der Ergebnisse ist die fehlende Übertragbarkeit auf die deutsche Behandlungssituation zu beachten (siehe Abschnitt 5.2.1.2.2).</p> <p>D: Insulin Detemir. NPH: NPH-Insulin.</p>						

Insulin Detemir vs. Insulin Glargin

In Tabelle 53 sind die einzelnen Komponenten der gemeinsamen Betrachtung der schweren (nächtlichen) / schwerwiegenden Hypoglykämien und der langfristigen Blutzuckersenkung sowie die Gesamtbeurteilung beschrieben.

Therapieschema „Insulin Detemir zweimal täglich abends und morgens vs. Insulin Glargin einmal täglich abends“

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

Therapieschema „Insulin Detemir vs. Insulin Glargin, jeweils einmal täglich (zu Studienbeginn) oder für Insulin Detemir zweimal täglich (ggf. im Studienverlauf)“

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

Tabelle 53: Schematische Darstellung der gemeinsamen Betrachtung von schweren / schwerwiegenden Hypoglykämien und der langfristigen Blutzuckersenkung für den Vergleich Insulin Detemir vs. Insulin Glargin – Studien mit Erwachsenen

Therapieschema	Studien	Langfristige Blutzuckersenkung (HbA1c)	Schwere / schwerwiegende Hypoglykämien		Schwere nächtliche Hypoglykämien	
			Hypoglykämien	Gemeinsame Betrachtung	Hypoglykämien	Gemeinsame Betrachtung
[D] 2 x täglich vs. [G] 1 x abends	1372	(D ~ G)	(D ~ G) / ±	(↔)	(D ~ G)	(↔)
[D] 1 o. 2 x täglich vs. [G] 1 x abends	1430	(D ~ G)	(D ~ G)	(↔)	(D ~ G)	(↔)
Zeichenerklärung: D ~ G: statistisch nicht signifikanter und / oder (bezüglich HbA1c-Wert) klinisch irrelevanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. ±: heterogene oder nicht robuste Ergebnisse. (): sehr unpräzise Schätzung (z. B. nur 1 Studie, wenige Ereignisse). ↔: kein Beleg für eine Über- oder Unterlegenheit einer der beiden Behandlungsoptionen. D: Insulin Detemir. G: Insulin Glargin.						

5.3.1.3.6 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 (bestätigte Hypoglykämie) oder nicht. Eine andere Möglichkeit der Erfassung von Hypoglykämien geschieht über eine alleinige Blutzuckermessung ohne 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. Primär wurden entsprechende Ergebnisse aus den eingeschlossenen Studien extrahiert. Um die Objektivierbarkeit zu optimieren und die Messsicherheit zu erhöhen, wurden primär Ereignisse mit einer niedrigen Blutzuckerschwelle (z. B. < 36 mg/dl) herangezogen.

Verzerrungspotenzial nicht schwerer Hypoglykämien

Wie bereits in Abschnitt 5.3.1.3.2 erwähnt, ist auch eine 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 beeinflusst.

Alle eingeschlossenen Studien wurden in einem 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. Es ließ sich in fast keiner Studie erkennen, dass Anstrengungen zur Minimierung einer systematischen Ergebnisverzerrung, z. B. mittels unabhängiger Validierung der Ereignisse, unternommen wurden, sodass in allen Studien auch die Ergebnisse hochgradig anfällig für systematische Verzerrung waren. Auch eine verblindete Bewertung der Symptome würde allerdings nicht als ausreichend angesehen, um die Anfälligkeit für systematische Verzerrungen des Endpunktes hinreichend zu minimieren. Die Quelle für das hohe Verzerrungspotenzial dieses Endpunktes 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.

Eine weitere mögliche Quelle für eine systematische Verzerrung des Behandlungseffektes besteht gerade in unverblindeten Studien darin, dass die Patienten in einer Behandlungsgruppe 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 größerem Behandlungseffekt sinkt diese Wahrscheinlichkeit. Ab einer bestimmten Höhe des Behandlungseffektes ist der Unterschied zwischen den Studienarmen so groß, dass er 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. [68], wurde gezeigt, dass ein offenes Studiendesign bei subjektiven Endpunkten im Mittel zu einer Verzerrung zugunsten der untersuchten Intervention führt. In dieser Arbeit, in die 309 Studien aus 32 Meta-Analysen eingegangen waren, 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 die 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, wurde der Behandlungseffekt als so groß angesehen, dass er nicht allein durch Bias erklärt werden konnte. Eine ausführliche Diskussion der zugrunde liegenden Arbeit Wood 2008 [68] findet sich in Abschnitt 6.2.2.

Darstellung nicht schwerer Hypoglykämien in den Evidenztabelle

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, orientiert an dem Konsens der ADA Hypoglycemia Working Group [66]:

- a) Kombination aus Hypoglykämien-assoziierten Symptomen und bestätigender Blutzuckermessung unterhalb eines bestimmten Wertes (= bestätigte 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).

Lagen in den vorhandenen Unterlagen zu den eingeschlossenen Studien lediglich Informationen zu Hypoglykämien gemäß b) oder c) vor (folgend als „nicht bestätigte Hypoglykämie“ bezeichnet), wurden diese lediglich der Übersicht und der Vollständigkeit halber dargestellt. Aufgrund der hohen Messunsicherheit und des damit verbundenen stark erhöhten Verzerrungspotenzials wurden sie als ohne jede Aussagekraft angesehen und nicht im Fazit der vorliegenden Nutzenbewertung berücksichtigt.

Weiterhin wurden für statistisch signifikante Studienergebnisse jeweils das Odds Ratio und das zugehörige Konfidenzintervall berechnet. Gingen Studien in eine Meta-Analyse ein, wurde für die Einzelstudien auf eine separate Angabe in der jeweiligen Tabelle verzichtet.

Insulin Glargin vs. NPH-Insulin

Nur für 3 der 6 Studien zum Vergleich Insulin Glargin vs. NPH-Insulin fanden sich Angaben zu bestätigten symptomatischen Hypoglykämien (3001, 3004, 4010). Die gewählten Blutzuckergrenzwerte lagen in den Studien 3001 und 3004 bei < 36 mg/dl und in der Studie 4019 bei < 50 mg/dl.

Für Studie 3101 fanden sich lediglich solche Hypoglykämien, die über Hypoglykämie-assoziierte Symptome definiert wurden. In der Studie 4019 konnte eine nicht schwere Hypoglykämie (symptomatisch oder asymptomatisch) durch eine Blutzuckermessung bestätigt werden oder nicht. Hingegen wurde eine leichte Hypoglykämie in der Studie Porcellati 2004 definiert als ein Blutzuckerwert unter 72 mg/dl, unabhängig von begleitenden Symptomen. Entsprechend wurden aus diesen 3 Studien keine Schlussfolgerungen in Bezug auf nicht schwere Hypoglykämien abgeleitet.

Angaben zu nicht schweren Hypoglykämien finden sich in Tabelle 56.

Tabelle 54: Nicht schwere Hypoglykämien in den Studien zur Fragestellung Insulin Glargin vs. NPH-Insulin – Studien mit Erwachsenen

Studie	Symptome/ Blutzucker- grenzwert	Patienten mit Ereignissen	Ereignisse / Patientenjahr	Ereignisse ^a
Glargin vs. NPH-Insulin				
3001	ja/ < 36 mg/dl	114 (39,0 %) [G] vs. 112 (38,2 %) [NPH] <i>p</i> = 0,763	k. A.	377 [G] vs. 349 [NPH]
3004	ja/ < 36 mg/dl	120 (45,5 %) [G] vs. 141 (52,2 %) [NPH] <i>p</i> = 0,083	k. A.	313 [G] vs. 508 [NPH]
3101	ja/ nein	$\left(\begin{array}{l} 117 (91,4 \%) [G] \text{ vs.} \\ 112 (86,2 \%) [NPH] \\ p = 0,237^b \end{array} \right)$	$\left(\begin{array}{l} 34,9 [G] \text{ vs.} \\ 39,4 [NPH]^c \\ p = 0,820 \end{array} \right)$	$\left(\begin{array}{l} 2455 [G] \text{ vs.} \\ 2822 [NPH] \\ p = 0,237^b \end{array} \right)$
4010	ja/ < 50 mg/dl ^d	61 (98,4 %) [G] vs. 57 (90,5 %) [NPH] <i>p</i> = 0,063 ^e	24,9 [G] vs. 26,7 [NPH] ^c <i>p</i> = 0,08	857 [G] vs. 805 [NPH]
4019	möglich/ < 60 mg/dl	k. A.	$\left(\begin{array}{l} 140,4 [G] \text{ vs.} \\ 121,8 [NPH]^f \\ p = 0,953 \end{array} \right)$	k. A.
Porcellati 2004	möglich/ < 72 mg/dl	k. A.	$\left(\begin{array}{l} 86,4 [G] \text{ vs.} \\ 158,4 [NPH]^c \\ p: \text{ k. A.} \end{array} \right)$	k. A.
<p>a: Anzahl der Ereignisse über die gesamte Studiendauer, wenn nicht anders angegeben. b: Unklar, ob sich <i>p</i> = 0,237 auf die Patienten mit Ereignissen oder die Anzahl der Ereignisse selbst bezieht. c: Berechnet aus Angaben in der Publikation. d: Als „moderat“ bezeichnet, s. Tabelle mit Hypoglykämiedefinitionen. e: Eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [63]). f: In der Publikation fanden sich nur Angaben zu „Ereignisse / Patientenmonat“ bezogen auf den letzten Monat der Behandlungsphase. Die hier dargestellten Zahlen wurden aus diesen berechnet.</p> <p>[G]: Glargin. [NPH]: Neutrales Protamin Hagedorn Insulin. k. A.: keine Angaben. KI: Konfidenzintervall.</p> <p><i>kursiv</i>: Angaben laut jeweiligem Studienbericht; in öffentlich zugänglicher Publikation keine oder unzureichende Angaben. Große Klammern: Nicht bestätigte Hypoglykämien, keine Konsequenz für das Fazit der Nutzenbewertung.</p>				

Therapieschema „Insulin Glargin einmal täglich abends vs. ein- oder zweimal tägliche Gabe von NPH-Insulin abends und ggf. morgens“

Für beide Studien zum Vergleich Insulin Glargin einmal täglich abends vs. ein- oder zweimal täglich NPH-Insulin lagen Angaben zu bestätigten Hypoglykämien vor. Keine der beiden Studien zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Dies wurde durch die Meta-Analyse bestätigt (Abbildung 15).

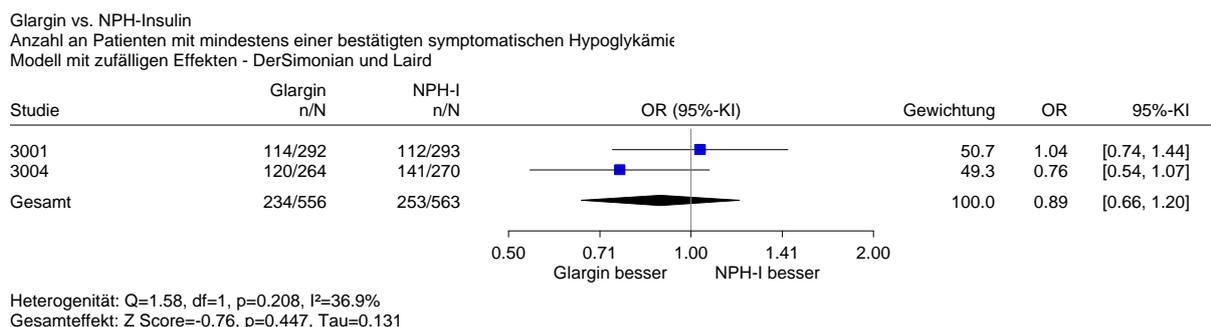


Abbildung 15: Meta-Analyse zum Anzahl der Patienten mit bestätigten Hypoglykämien; Insulin Glargin einmal täglich abends vs. NPH-Insulin ein- oder zweimal täglich (Erwachsene)

Zusammenfassend zeigte sich kein Beleg für einen Vorteil von Insulin Glargin (einmal täglich) gegenüber NPH-Insulin (ein- oder zweimal täglich) in Bezug auf nicht schwere Hypoglykämien.

Therapieschema „Insulin Glargin vs. NPH-Insulin jeweils einmal täglich abends“

Nur für die Studie 4010 lagen Ergebnisse zu bestätigten Hypoglykämien vor. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für die Studie 3101 fanden sich nur Angaben zu solchen nicht schweren Hypoglykämien, bei denen zwar Hypoglykämie-assoziierte Symptome, aber nicht zwingend eine bestätigte Blutzuckermessung vorlag. Aus diesem Grund wurden die Ergebnisse dieser Studie als nicht ausreichend ergebnissicher angesehen.

Zusammenfassend zeigte sich kein Beleg für einen Vorteil von Insulin Glargin (einmal täglich) gegenüber NPH-Insulin (einmal täglich) in Bezug auf nicht schwere Hypoglykämien.

Therapieschema „Insulin Glargin einmal täglich abends vs. NPH-Insulin bis zu viermal täglich“

Für die Studien 4019 und Porcellati 2004 fanden sich nur Angaben zu solchen nicht schweren Hypoglykämien, bei denen zwar Hypoglykämie-assoziierte Symptome, aber nicht zwingend eine bestätigte Blutzuckermessung vorlag. Die Ergebnisse dieser Studien wurden somit als nicht ausreichend ergebnissicher angesehen.

Zusammenfassend zeigte sich aufgrund fehlender Daten kein Beleg für einen Vorteil von Insulin Glargin (einmal täglich) gegenüber NPH-Insulin (bis zu viermal täglich) in Bezug auf nicht schwere Hypoglykämien.

Insulin Detemir vs. NPH-Insulin

Nur in der Publikation zur Studie 1476 fanden sich Angaben zu Hypoglykämien, bei denen eine Kombination aus Hypoglykämie-assoziierten Symptomen und einer bestätigten Blutzuckermessung (< 55 mg/dl) vorlag. Für die Studien 1335, 1582 und 1595 war unklar, ob gleichzeitig zum angegebenen Blutzuckerwert, unterhalb der jeweils angegebenen Grenze, Hypoglykämie-assoziierte Symptome vorhanden sein mussten. Tabelle 55 zeigt die Ergebnisse zu nicht schweren Hypoglykämien.

Tabelle 55: Nicht schwere Hypoglykämien in den Studien zur Fragestellung Insulin Detemir vs. NPH-Insulin – Studien mit Erwachsenen

Studie	Symptome/ Blutzucker- grenzwert	Patienten mit Ereignissen ^a	Ereignisse / Patientenjahr	Ereignisse ^a
Detemir vs. NPH-Insulin				
1335	unklar/ < 50 mg/dl ^b	$\left(\begin{array}{l} 434 (88,4\%) [D] \text{ vs.} \\ 225 (87,9\%) [NPH] \\ p = 0,859^c \end{array} \right)$	k. A.	$\left(\begin{array}{l} 7042 [D] \text{ vs.} \\ 3943 [NPH] \\ p: \text{ k. A.} \end{array} \right)$
1476	ja/ < 55 mg/dl	RR 0,91; 95 %-KI [0,55; 1,51] p = 0,72	k. A.	k. A.
1582	unklar/ < 56 mg/dl ^b	$\left(\begin{array}{l} 62 (87,3\%) [D] \text{ vs.} \\ 30 (88,2\%) [NPH] \\ p = 0,906^c \end{array} \right)$	k. A.	k. A.
1595	unklar/ < 56 mg/dl ^b	$\left(\begin{array}{l} 301 (90,9\%) [D] \text{ vs.} \\ 158 (96,3\%) [NPH] \\ p: \text{ k. A.} \end{array} \right)$	$\left(\begin{array}{l} 21,7 [D] \text{ vs.} \\ 28,2 [NPH] \\ p: \text{ k. A.} \end{array} \right)$	$\left(\begin{array}{l} 13152 [D] \text{ vs.} \\ 8659 [NPH]^d \\ p: \text{ k. A.} \end{array} \right)$
<p>a: Anzahl der Ereignisse über die gesamte Studiendauer, wenn nicht anders angegeben. b: Im Studienbericht als „minor“ bezeichnet, s. Tabelle mit den Hypoglykämiedefinitionen. c: Eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [63]). d: Ausgewertet als wiederkehrende Ereignisse mittels Gamma-Frailty-Modell.</p> <p>[D]: Detemir. [NPH]: Neutrales Protamin Hagedorn Insulin. k. A.: keine Angaben. RR: relatives Risiko. KI: Konfidenzintervall.</p> <p><i>kursiv</i>: Angaben laut jeweiligem Studienbericht; in öffentlich zugänglicher Publikation keine oder unzureichende Angaben. Große Klammern: Nicht bestätigte Hypoglykämien, keine Konsequenz für das Fazit der Nutzenbewertung.</p>				

Therapieschema „Insulin Detemir vs. NPH-Insulin, jeweils einmal täglich abends“

Für die Studie 1335 fanden sich keine Angaben zu symptomatischen, durch Blutzuckermessung bestätigten Hypoglykämien. Wegen fehlender Daten gibt es daher keinen Beleg für einen Vorteil von Insulin Detemir gegenüber NPH-Insulin (jeweils abends) in Bezug auf nicht schwere Hypoglykämien.

Therapieschema „Insulin Detemir vs. NPH-Insulin, jeweils ein- oder zweimal täglich (ab Studienbeginn)“

Nur für die Studie 1476 fanden sich Angaben zu bestätigten Hypoglykämien. Es zeigte sich kein auffälliger Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Insgesamt gibt es keinen Beleg für einen Vorteil von Insulin Detemir gegenüber NPH-Insulin (ein- oder zweimal täglich ab Studienbeginn) in Bezug auf nicht schwere Hypoglykämien. Allerdings fehlten für die Studie 1582 Daten zu nicht schweren nächtlichen Hypoglykämien, die durch Blutzuckermessung bestätigt worden waren.

Therapieschema „Insulin Detemir vs. NPH-Insulin, jeweils einmal täglich (zu Studienbeginn) oder zweimal täglich (ggf. im Studienverlauf)“

Für die Studie 1595 fanden sich keine Angaben zu symptomatischen, durch Blutzuckermessung bestätigten Hypoglykämien. Wegen fehlender Daten gibt es daher keinen Beleg für einen Vorteil von Insulin Detemir gegenüber NPH-Insulin (jeweils einmal täglich [zu Studienbeginn] bzw. zweimal täglich [ggf. im Studienverlauf]) in Bezug auf nicht schwere Hypoglykämien.

Insulin Detemir vs. Insulin Glargin

Für beide Studien zum Vergleich Insulin Detemir vs. Insulin Glargin war unklar, ob zu den bestätigten Blutzuckerwerten unterhalb einer prädefinierten Grenze auch hypoglykämisch assoziierte Symptome vorliegen mussten (Tabelle 56). Mangels messsicherer Daten gibt es daher für beide untersuchten Therapieschemata keinen Beleg für einen Vorteil eines der beiden Insulinanaloga dem anderen gegenüber in Bezug auf nicht schwere Hypoglykämien.

Tabelle 56: Nicht schwere Hypoglykämien in den Studien zur Fragestellung Insulin Detemir vs. Insulin Glargin – Studien mit Erwachsenen

Studie	Symptome/ Blutzucker- grenzwert	Patienten mit Ereignissen	Ereignisse / Patientenjahr	Ereignisse ^a
Detemir vs. Glargin				
1372	unklar/ < 56 mg/dl ^b	$\left[\begin{array}{l} 132 (82,0\%) [D] \text{ vs.} \\ 123 (77,4\%) [G] \\ p = 0,315^c \end{array} \right]$	$\left[\begin{array}{l} 21,3 [D] \text{ vs.} 22,9 [G] \end{array} \right]$	$\left[\begin{array}{l} 1810 [D] \text{ vs.} \\ 1954 [G] \\ p: \text{k. A.} \end{array} \right]$
1430	unklar/ < 56 mg/dl ^b	$\left[\begin{array}{l} 284 (95,0\%) [D] \text{ vs.} \\ 135 (93,8\%) [G] \\ p = 0,624^c \end{array} \right]$	k. A.	$\left[\begin{array}{l} 10744 [D] \text{ vs.} \\ 5763 [G] \\ p = 0,321^d \end{array} \right]$

(Fortsetzung)

Tabelle 56 (Fortsetzung): Nicht schwere Hypoglykämien in den Studien zur Fragestellung Insulin Detemir vs. Insulin Glargin – Studien mit Erwachsenen

a: Anzahl der Ereignisse über die gesamte Studiendauer, wenn nicht anders angegeben.

b: Im Studienbericht als „minor“ bezeichnet, s. Tabelle mit den Hypoglykämiedefinitionen.

c: Eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [63]).

d: Ausgewertet als wiederkehrende Ereignisse mittels Gamma-Frailty-Modell.

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

kursiv: Angaben laut jeweiligem Studienbericht; in öffentlich zugänglicher Publikation keine oder unzureichende Angaben. Große Klammern: Nicht bestätigte Hypoglykämien, keine Konsequenz für das Fazit der Nutzenbewertung.

5.3.1.3.7 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 5.3.1.3.6). Auch hier wurden daher primär diejenigen Ergebnisse extrahiert, die auf einer möglichst messsicheren Definition beruhen, wenn möglich also diejenigen, bei denen eine Kombination aus Hypoglykämie-assoziierten Symptomen und einer bestätigenden Blutzuckermessung vorlag. Lagen zu diesen keine Angaben vor, werden der Vollständigkeit halber diejenigen Hypoglykämien dargestellt, bei denen eine Blutzuckermessung unterhalb eines bestimmten Wertes ohne entsprechende Symptome vorlag (biochemische Hypoglykämien). Weiterhin galt auch in diesem Fall die Verzerrungsgrenze bei einem Odds Ratio von 0,75.

Insulin Glargin vs. NPH-Insulin

Analog zu den nicht schweren Hypoglykämien insgesamt fanden sich auch zu nächtlichen nicht schweren Hypoglykämien nur für die Studien 3001, 3004 und 4010 Daten zu bestätigten Hypoglykämien. Die Ergebnisse sind in Tabelle 57 dargestellt.

Tabelle 57: Nicht schwere nächtliche Hypoglykämien in den Studien zur Fragestellung Insulin Glargin vs. NPH-Insulin – Studien mit Erwachsenen

Studie	Tageszeit	Symptome/ Blutzucker- grenzwert	Patienten mit mindestens einem Ereignis	Ereignisse / Patientenjahr	Ereignisse insgesamt ^a
Glargin vs. NPH-Insulin					
3001	„während des Schlafes auftretend“	ja/ < 36 mg/dl	45 (15,4 %) [G] vs. 56 (19,1 %) [NPH] <i>p</i> = 0,246	k. A.	100 [G] vs. 112 [NPH] p: k. A.
3004	„während des Schlafes auftretend“	ja/ < 36 mg/dl	61 (23,1 %) [G] vs. 78 (28,9 %) [NPH] <i>p</i> = 0,117	k. A.	106 [G] vs. 153 [NPH] p: k. A.
3101	„zwischen Schlafengehen am Abend und Aufstehen am Morgen“	ja/ nein	(81 (63,3 %) [G] vs. 84 (64,6 %) [NPH] <i>p</i> = 0,868 ^e)	(6,6 [G] vs. 10,3 [NPH] <i>p</i> = 0,288 ^c)	(468 [G] vs. 745 [NPH] p: n. s. ^b)
4010	„zwischen Schlafengehen am Abend und Aufstehen am Morgen“	ja/ < 50 mg/dl ^d	43 (69,4 %) [G] vs. 45 (71,4 %) [NPH] <i>p</i> = 0,858 ^e	6,6 [G] vs. 8,4 [NPH] <i>p</i> = 0,004	226 [G] vs. 253 [NPH] p: k. A.
4019	„zwischen Schlafengehen am Abend und Aufstehen am Morgen“	möglich/ < 60 mg/dl	k. A.	(140,4 [G] vs. 121,8 [NPH] <i>p</i> = 0,953)	k. A.
Porcellati 2004	„zwischen 1.00 Uhr und 7.30 Uhr“	möglich/ < 72 mg/dl	k. A.	(14,4 (2,4) [G] vs. 38,4 (7,2) [NPH] p: k. A.)	k. A.

(Fortsetzung)

Tabelle 57 (Fortsetzung): Nicht schwere nächtliche Hypoglykämien in den Studien zur Fragestellung Insulin Glargin vs. NPH-Insulin – Studien mit Erwachsenen

- a: Anzahl der Ereignisse über die gesamte Studiendauer, wenn nicht anders angegeben.
- b: Unklar, ob sich „n. s.“ auf die Patienten mit Ereignissen oder die Ereignisse selbst bezieht.
- c: Berechnet aus Angaben im Studienbericht, die sich auf Ereignisse pro 4 Patientenwochen bezogen.
- d: Im Studienbericht als „moderat“ bezeichnet, s. Tabelle mit den Hypoglykämiedefinitionen.
- e: Eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [63]).

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

kursiv: Angaben laut jeweiligem Studienbericht; in öffentlich zugänglicher Publikation keine oder unzureichende Angaben. Große Klammern: Nicht bestätigte Hypoglykämien, keine Konsequenz für das Fazit der Nutzenbewertung.

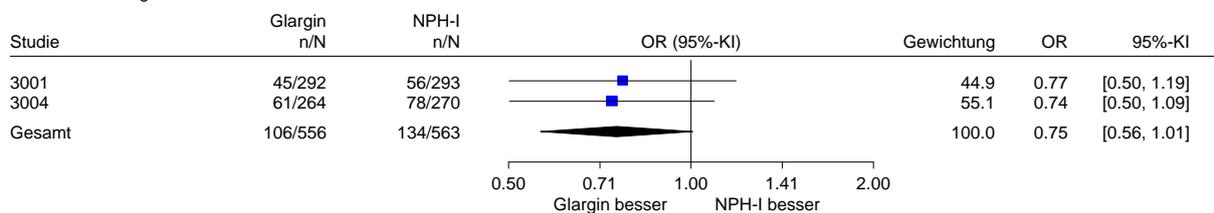
Therapieschema „Insulin Glargin einmal täglich abends vs. ein- oder zweimal tägliche Gabe von NPH-Insulin abends und ggf. morgens“

In beiden Studien fanden sich numerisch auffällige, statistisch nicht signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Insulin Glargin. Die Meta-Analyse dieser beiden Studien zeigte ebenfalls einen numerisch auffälligen, statistisch nicht signifikanten Unterschied.

Zusammenfassend zeigte sich kein Beleg für einen Vorteil von Insulin Glargin gegenüber NPH-Insulin in Bezug auf nicht schwere nächtliche Hypoglykämien.

Glargin vs. NPH-Insulin

Anzahl an Patienten mit mindestens einer nächtlichen symptomatischen Hypoglykämie
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird



Heterogenität: $Q=0.02$, $df=1$, $p=0.888$, $I^2=0\%$
Gesamteffekt: Z Score=-1.92, $p=0.055$, Tau=0

Abbildung 16: Meta-Analyse zur Anzahl der Patienten mit bestätigten nächtlichen Hypoglykämien; Insulin Glargin einmal täglich abends vs. NPH-Insulin ein- oder zweimal täglich (Erwachsene)

Therapieschema „Insulin Glargin vs. NPH-Insulin jeweils einmal täglich abends“

Die Studie 4010 zum Vergleich Insulin Glargin vs. NPH-Insulin jeweils einmal täglich abends zeigte keine auffälligen Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen für das Kriterium „Patienten mit mindestens einem Ereignis“. Hingegen war der Unterschied bezüglich der Ereignisse pro Patientenjahr statistisch signifikant zugunsten von Insulin Glargin ($p=0,004$). Für die Studie 3101 fanden sich keine Angaben zu nicht schweren nächtlichen Hypoglykämien, bei denen Hypoglykämie assoziierte Symptome und zwingend eine bestätigte Blutzuckermessung vorlagen.

Insgesamt zeigt sich, auch aufgrund der diesbezüglich fehlenden Daten der Studie 3101, kein Beleg für einen Vorteil von Insulin Glargin in Bezug auf nicht schwere nächtliche Hypoglykämien.

Therapieschema „Insulin Glargin einmal täglich abends vs. NPH-Insulin bis zu viermal täglich“

Für beide Studien, Studie 4019 und Porcellati 2004, fanden sich nur Angaben zu solchen nicht schweren nächtlichen Hypoglykämien, bei 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.

Aufgrund fehlender Daten gibt es daher keinen Beleg für einen Vorteil von Insulin Glargin (einmal täglich) gegenüber NPH-Insulin (bis zu viermal täglich) in Bezug auf nicht schwere nächtliche Hypoglykämien.

Insulin Detemir vs. NPH-Insulin

Analog zu den nicht schweren Hypoglykämien insgesamt fanden sich auch zu nächtlichen nicht schweren Hypoglykämien nur für die Studie 1476 Daten zu bestätigten symptomatischen Hypoglykämien. Die Ergebnisse sind in Tabelle 58 dargestellt.

Therapieschema „Insulin Detemir vs. NPH-Insulin, jeweils einmal täglich abends“

Für die Studie 1335 fanden sich keine Angaben zu symptomatischen, durch Blutzuckermessung bestätigten, nächtlichen Hypoglykämien. Wegen fehlender Daten gibt es daher, entsprechend den bestätigten nicht schweren Hypoglykämien insgesamt keinen Beleg für einen Vorteil von Insulin Detemir gegenüber NPH-Insulin (jeweils abends).

Therapieschema „Insulin Detemir vs. NPH-Insulin, jeweils ein- oder zweimal täglich (ab Studienbeginn)“

Für die Studie 1476 zeigten sich numerisch auffällige Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Insulin Detemir, die jedoch nicht statistisch signifikant waren.

Insgesamt gibt es keinen Beleg für einen Vorteil von Insulin Detemir gegenüber NPH-Insulin (jeweils ein- oder zweimal täglich ab Studienbeginn) in Bezug auf nicht schwere nächtliche Hypoglykämien. Allerdings fehlten für die Studie 1582 entsprechende Daten.

Therapieschema „Insulin Detemir vs. NPH-Insulin, jeweils einmal täglich (zu Studienbeginn) oder zweimal täglich (ggf. im Studienverlauf)“

Für die Studie 1595 fehlten hinreichend messsichere Daten zu symptomatischen, durch Blutzuckermessung bestätigten, nächtlichen Hypoglykämien. Wegen fehlender Daten gibt es daher, entsprechend den bestätigten nicht schweren Hypoglykämien insgesamt keinen Beleg für einen Vorteil von Insulin Detemir gegenüber NPH-Insulin (jeweils einmal täglich [zu Studienbeginn] bzw. zweimal täglich [ggf. im Studienverlauf]).

Tabelle 58: Nicht schwere nächtliche Hypoglykämien in den Studien zur Fragestellung Insulin Detemir vs. NPH-Insulin – Studien mit Erwachsenen

Studie	Tageszeit	Symptome/ Blutzucker- grenzwert	Patienten mit mindestens einem Ereignis	Ereignisse / Patientenjahr	Ereignisse insgesamt ^a
Detemir vs. NPH-Insulin					
1335	„zwischen 23.00 Uhr und 6.00 Uhr auftretend“	unklar/ < 50 mg /dl ^b	$\left(\begin{array}{l} 301 (61,3 \%) [D] \text{ vs.} \\ 170 (66,4 \%) [NPH] \\ p = 0,174^c \end{array} \right)$	k. A.	$\left(\begin{array}{l} 1071 [D] \text{ vs.} \\ 774 [NPH] \\ p: \text{ k. A.} \end{array} \right)$
1476	„zwischen 23:00 Uhr und 06:00 Uhr auftretend“	ja/ < 55 mg/dl	RR 0,67; 95 %-KI [0,42; 1,06] p = 0,08 ^e	k. A.	k. A.
1582	„zwischen 23.00 Uhr und 6.00 Uhr auftretend“	unklar / < 56 mg/dl	k. A.	k. A.	k. A.
1595	„zwischen 23.00 Uhr und 6.00 Uhr auftretend“	unklar/ < 56 mg /dl ^b	$\left(\begin{array}{l} 222 (67,1 \%) [D] \text{ vs.} \\ 120 (73,2 \%) [NPH] \\ p = 0,172^c \end{array} \right)$	$\left(\begin{array}{l} 2,8 [D] \text{ vs.} \\ 4,9 [NPH] \\ p: \text{ k. A.} \end{array} \right)$	$\left(\begin{array}{l} 1667 [D] \text{ vs.} \\ 1508 [NPH] \\ p < 0,001^d \end{array} \right)$
<p>a: Anzahl der Ereignisse über die gesamte Studiendauer, wenn nicht anders angegeben. b: Im Studienbericht als „minor“ bezeichnet, s. Tabelle mit den Hypoglykämiedefinitionen. c: Eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [63]). d: Ausgewertet als wiederkehrende Ereignisse mittels Gamma-Frailty-Modell.</p> <p>[D]: Detemir. [NPH]: Neutrales Protamin Hagedorn Insulin. k. A.: keine Angaben. RR: relatives Risiko. KI: Konfidenzintervall. <i>kursiv</i>: Angaben laut jeweiligem Studienbericht; in öffentlich zugänglicher Publikation keine oder unzureichende Angaben. Große Klammern: Nicht bestätigte Hypoglykämien, keine Konsequenz für das Fazit der Nutzenbewertung.</p>					

Insulin Detemir vs. Insulin Glargin

Für beide Studien zum Vergleich Insulin Detemir vs. Insulin Glargin war unklar, ob zu den bestätigten nächtlichen Blutzuckerwerten unterhalb der prädefinierten Grenze auch hypoglykämisch assoziierte Symptome vorliegen mussten (Tabelle 59). Mangels messsicherer Daten gibt es daher für beide untersuchten Therapieschemata keinen Beleg für einen Vorteil eines der beiden Insulinanaloga dem anderen gegenüber in Bezug auf nicht schwere nächtliche Hypoglykämien.

Tabelle 59: Nicht schwere nächtliche Hypoglykämien in den Studien zur Fragestellung Insulin Detemir vs. Insulin Glargin – Studien mit Erwachsenen

Studie	Tageszeit	Blutzucker-grenzwert	Patienten mit mindestens einem Ereignis	Ereignisse / Patientenjahr	Ereignisse insgesamt ^a
Detemir vs. Glargin					
1372	„zwischen 23.00 Uhr und 6.00 auftretend“	unklar/ < 56 mg/dl ^b	$\left(\begin{array}{l} 78 (48,4\%) [D] \text{ vs.} \\ 85 (53,5\%) [G] \\ p = 0,474^c \end{array} \right)$	$\left(\begin{array}{l} 3,3 [D] \text{ vs. } 4,5 [G] \end{array} \right)$	$\left(\begin{array}{l} 271 [D] \text{ vs.} \\ 376 [G] \\ p: \text{ k. A.} \end{array} \right)$
1430	„zwischen 23.00 Uhr und 6.00 auftretend“	unklar/ < 56 mg/dl ^b	$\left(\begin{array}{l} 246 (82,3\%) [D] \text{ vs.} \\ 116 (80,6\%) [G] \\ p = 0,690^c \end{array} \right)$	k. A.	$\left(\begin{array}{l} 2089 [D] \text{ vs.} \\ 885 [G] \\ p = 0,403^d \end{array} \right)$
<p>a: Anzahl der Ereignisse über die gesamte Studiendauer, wenn nicht anders angegeben. b: Im Studienbericht als „minor“ bezeichnet, s. Tabelle mit den Hypoglykämiedefinitionen. c: Eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [63]). d: Ausgewertet als wiederkehrende Ereignisse mittels Gamma-Frailty-Modell.</p> <p>[D]: Detemir. [G]: Glargin. k. A.: keine Angaben. <i>kursiv</i>: Angaben laut jeweiligem Studienbericht; in öffentlich zugänglicher Publikation keine oder unzureichende Angaben. Große Klammern: Nicht bestätigte Hypoglykämien, keine Konsequenz für das Fazit der Nutzenbewertung.</p>					

5.3.1.3.8 Gemeinsame Betrachtung von nicht schweren Hypoglykämien und der langfristigen Blutzuckersenkung

Analog zu den schweren Hypoglykämien (5.3.1.3.8) wird nachfolgend auch für die nicht schweren Hypoglykämien eine gemeinsame Betrachtung mit der Blutzuckersenkung (gemessen am HbA1c-Wert) vorgenommen.

Insulin Glargin vs. NPH-Insulin

Die gemeinsame Betrachtung ist in Tabelle 60 schematisch dargestellt.

Für keines der untersuchten Therapieschemata gab es einen Beleg für einen Vorteil von Insulin Glargin gegenüber NPH-Insulin in Bezug auf nicht schwere (nächtliche) Hypoglykämien. Dabei war die Datenlage für den Vergleich einmal täglich vs. einmal täglich (jeweils abends) unklar, da wesentliche Daten fehlten und die vorliegenden Daten uneinheitlich waren. Für den Vergleich von Insulin Glargin gegenüber einer bis zu viermal täglichen NPH-Gabe war die Datenanalyse ebenfalls unklar, da keinerlei Informationen zu bestätigten nicht schweren (nächtlichen) Hypoglykämien vorlagen.

Tabelle 60: Schematische Darstellung der gemeinsamen Betrachtung von nicht schweren Hypoglykämien und der langfristigen Blutzuckersenkung für den Vergleich Insulin Glargin vs. NPH-Insulin – Studien mit Erwachsenen

Therapieschema	Studien	Langfristige Blutzuckersenkung (HbA1c)	Nicht schwere Hypoglykämien		Nicht schwere nächtliche Hypoglykämien	
			Hypoglykämien	Gemeinsame Betrachtung	Hypoglykämien	Gemeinsame Betrachtung
[G] 1x abends vs. [NPH] 1–2x täglich	3001 3004	G ~ NPH	G ~ NPH	↔	G ~ NPH	↔
[G] 1x abends vs. [NPH] 1 x abends	3101 4010	(G ~ NPH)/±	(G ~ NPH)	(↔)	(G ~ NPH)/±	(↔)
[G] 1x abends vs. [NPH] bis zu 4 x täglich	4019 Porcellati 2004	(G ~ NPH)/±	O	(↔)	O	(↔)
Zeichenerklärung: G ~ NPH: statistisch nicht signifikanter und / oder (bezüglich HbA1c-Wert) klinisch irrelevanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. ±: heterogene oder nicht robuste Ergebnisse. O: keine (messsicheren) Daten vorhanden. ↔: kein Beleg für eine Über- oder Unterlegenheit einer der beiden Behandlungsoptionen. (): sehr unpräzise Schätzung (z. B. nur 1 Studie, wenige Ereignisse). G: Insulin Glargin. NPH: NPH-Insulin.						

Insulin Detemir vs. NPH-Insulin

In Tabelle 61 ist die gemeinsame Betrachtung der Daten schematisch dargestellt.

Für keines der untersuchten Therapieschemata gibt es einen Beleg für einen Vorteil von Insulin Detemir gegenüber NPH-Insulin in Bezug auf nicht schwere (nächtliche) Hypoglykämien. Dabei war die Datenlage für den Vergleich einmal täglich vs. einmal täglich (jeweils abends) unzureichend, da keine verwertbaren Daten vorlagen. Dies traf auch für den Vergleich von Insulin Detemir vs. NPH-Insulin (jeweils einmal täglich [zu Studienbeginn] bzw. zweimal täglich [ggf. im Studienverlauf]) zu. Für den Vergleich von Insulin Detemir gegenüber NPH-Insulin (jeweils ein- oder zweimal täglich ab Studienbeginn) war die Datenlage ebenfalls unzureichend, da nur für die Studie 1476 Daten zu bestätigten nicht schweren nächtlichen Hypoglykämien vorlagen.

Tabelle 61: Schematische Darstellung der gemeinsamen Betrachtung von nicht schweren Hypoglykämien und der langfristigen Blutzuckersenkung für den Vergleich Insulin Detemir vs. NPH-Insulin – Studien mit Erwachsenen

Therapieschema	Studien	Langfristige Blutzuckersenkung (HbA1c)	Nicht schwere Hypoglykämien		Nicht schwere nächtliche Hypoglykämien	
			Hypo- glykämien	Gemeinsame Betrachtung	Hypo- glykämien	Gemeinsame Betrachtung
[D] vs. [NPH] , jeweils 1x abends	1335	(D ~ NPH)	O	(↔)	O	(↔)
[D] vs. [NPH], jeweils 1–2x täglich (ab Studienbeginn)	1476 1582	D ~ NPH	(D ~ NPH)	(↔)	(D ~ NPH)	(↔)
[D] vs. [NPH], jeweils 1x täglich (Studienbeginn) bzw. 2x täglich (ggf. im Studienverlauf)	1595	(D ~ NPH)	O	(↔)	O	(↔)
Zeichenerklärung: D ~ NPH: statistisch nicht signifikanter und / oder (bezüglich HbA1c-Wert) klinisch irrelevanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. O: keine (messsicheren) Daten vorhanden. (): sehr unpräzise Schätzung (z. B. nur 1 Studie, wenige Ereignisse). ↔: kein Beleg für eine Über- oder Unterlegenheit einer der beiden Behandlungsoptionen. D: Insulin Detemir. NPH: NPH-Insulin.						

Insulin Detemir vs. Insulin Glargin

In Tabelle 62 ist die gemeinsame Betrachtung der Daten schematisch dargestellt.

Für beide Studien zum Vergleich Insulin Detemir vs. Insulin Glargin war unklar, ob zu den bestätigten nächtlichen Blutzuckerwerten unterhalb der prädefinierten Grenze auch hypoglykämisch assoziierte Symptome vorliegen mussten (Tabelle 62). Mangels messsicherer Daten gibt es daher keinen Beleg für einen Vorteil eines der beiden Insulinanaloga dem anderen gegenüber in Bezug auf nicht schwere (nächtliche) Hypoglykämien.

Tabelle 62: Schematische Darstellung der gemeinsamen Betrachtung von nicht schweren Hypoglykämien und der langfristigen Blutzuckersenkung für den Vergleich Insulin Detemir vs. Insulin Glargin – Studien mit Erwachsenen

Therapieschema	Studien	Langfristige Blutzuckersenkung (HbA1c)	Nicht schwere Hypoglykämien		Nicht schwere nächtliche Hypoglykämien	
			Hypoglykämien	Gemeinsame Betrachtung	Hypoglykämien	Gemeinsame Betrachtung
[D] 2 x täglich vs. [G] 1 x abends	1372	(D ~ G)	O	(↔)	O	(↔)
[D] 1 o. 2 x täglich vs. [G] 1 x abends	1430	(D ~ G)	O	(↔)	O	(↔)
Zeichenerklärung: D ~ G: statistisch nicht signifikanter und / oder (bezüglich HbA1c-Wert) klinisch irrelevanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. O: keine (messsicheren) Daten vorhanden. (): sehr unpräzise Schätzung (z. B. nur 1 Studie, wenige Ereignisse). ↔: kein Beleg für eine Über- oder Unterlegenheit einer der beiden Behandlungsoptionen. D: Insulin Detemir. G: Insulin Glargin.						

5.3.1.4 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität wird als multidimensionales Konstrukt verstanden. Ein internationaler Konsens für eine Definition der gesundheitsbezogenen Lebensqualität 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 [69].

In insgesamt 5 der eingeschlossenen Studien wurden Fragebögen verwendet, die zumindest einen Teil der gesundheitsbezogenen Lebensqualität abbilden. Tabelle 63 gibt eine Übersicht über die vorliegenden Studien und jeweils verwendeten Instrumente zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

In 3 Studien zum Vergleich Insulin Glargin vs. NPH-Insulin wurde der Well-being Questionnaire (W-BQ) verwendet. Dabei handelte es sich in den Studien 3001 und 3004 um den Fragebogen mit 22 Items (W-BQ22) und in der Studie 3101 um den diabetesbezogenen, krankheitsspezifischen Fragebogen mit 12 Items (W-BQ12). Dieser Fragebogen bildet einen Teilbereich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ab, nämlich insbesondere psychische Aspekte.

In der Studie 4019, ebenfalls zum Vergleich Insulin Glargin vs. NPH-Insulin, wurde der Well-being Enquiry for Diabetes (WED) verwendet. Das primäre Ziel des WED ist die Messung der generellen psychischen Verfassung in Bezug zu anderen Aspekten gesundheitsbezogener Lebensqualität. Der WED erfasst mit seinen 4 Dimensionen einen breiten Teil der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Die Angaben zur Studie 4019 waren aufgrund fehlender Unterlagen bezüglich der Validität und weiterer Kriterien nicht zu bewerten.

In der Studie 1476 zum Vergleich Insulin Detemir vs. NPH-Insulin wurde der Insulin Therapy Related Quality of Life Questionnaire at Night (ITR-QoLN) eingesetzt. Dieser Fragebogen evaluiert die nächtliche gesundheitsbezogene Lebensqualität bezüglich der Insulintherapie.

Damit standen zusammenfassend für den Vergleich Insulin Glargin vs. NPH-Insulin (Studien 3001, 3004 und 3101) und für den Vergleich Insulin Detemir vs. NPH-Insulin (Studie 1476) Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität zur Verfügung.

In den 4 Studien war die gesundheitsbezogene Lebensqualität ein sekundärer Endpunkt. Keine Studie hatte eine Fallzahlplanung für die gesundheitsbezogene Lebensqualität vorgenommen.

Detaillierte Informationen zu den einzelnen Fragebögen können Tabelle 64 entnommen werden.

Tabelle 63: Gesamtübersicht über die vorliegenden Studien und jeweils verwendeten Instrumente zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität – Studien mit Erwachsenen

Instrumente	Therapieschema	Insulin Glargin vs. NPH-Insulin			Insulin Detemir vs. NPH-Insulin			Insulin Detemir vs. Insulin Glargin	
		G 1x (A) vs. NPH 1x o. 2x	je 1x (A)	G 1x (A) vs. NPH 4x	je 1x (A)	je 1x (A) o. 2x (M) u. (A), ab Studienbeginn	je 1x (A) (Studienbeginn) o. 2x (M) u. (A) (ggf. im Studienverlauf)	D 2x täglich vs. G 1x abends	D 1-2x täglich vs. G 1x abends
ITR-QoLN						1476			
W-BQ22		3001 3004							
W-BQ12			3101						
WED				4019 ^a					

NPH: Neutrales Protamin Hagedorn. G: Insulin Glargin. (A): abends. (M): morgens. ITR-QoLN: Insulin Therapy Related Quality of Life Questionnaire at Night. W-BQ22: Well-being Questionnaire – 22 Items. W-BQ12: Well-being Questionnaire – 12 Items. WED: Well-being Enquiry for Diabetes.

Tabelle 64: Allgemeine Beschreibung der in den Studien verwendeten Instrumente zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität – Studien mit Erwachsenen

Well-being Questionnaire (W-BQ22)^{a,b}	
Dimensionen (Subskalen)	Depression (6 Items) Anxiety (6 Items) Energy (4 Items) Positive Well-being (6 Items)
Instrument ist validiert	Ja
Antwortmöglichkeiten	4-Punkte-Likert-Skala
Verfügbare Scores	Gesamtscores; Scores für Dimensionen
Minimum Score	Gesamtscores: 0 Scores für Dimensionen: 0
Maximum Score	Gesamtscores: 66 Scores für Dimensionen: Depression, Anxiety, Positive Well-being: 18 Energy: 12
Gewichtung für Scores	Nein
Richtung der Skalen	General Well-being: Höhere Werte bedeuten eine bessere Bewertung Energy, Positive Well-being: Höhere Werte bedeuten eine bessere Bewertung. Depression, Anxiety: Niedrigere Werte bedeuten eine bessere Bewertung.
Minimal Important Difference (MID)	Nicht evaluiert

(Fortsetzung)

Tabelle 64 (Fortsetzung): Allgemeine Beschreibung der in den Studien verwendeten Instrumente zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität – Studien mit Erwachsenen

Well-being Questionnaire (W-BQ12)^{a,b}	
Dimensionen (Subskalen)	Negative well-being (4 Items) Energy (4 Items) Positive Well-being (4 Items)
Instrument ist validiert	Ja
Antwortmöglichkeiten	4-Punkte-Likert-Skala
Verfügbare Scores	Gesamtscores; Scores für Dimensionen
Minimum Score	Gesamtscores: 0 Scores für Dimensionen: 0
Maximum Score	Gesamtscores: 36 Scores für Dimensionen: Negative well-being, Positive Well-being, Energy: 12
Gewichtung für Scores	Nein
Richtung der Skalen	General Well-being: Höhere Werte bedeuten eine bessere Bewertung Energy, Positive Well-being: Höhere Werte bedeuten eine bessere Bewertung. Negative well-being: Niedrigere Werte bedeuten eine bessere Bewertung.
Minimal Important Difference (MID)	Nicht evaluiert

(Fortsetzung)

Tabelle 64 (Fortsetzung): Allgemeine Beschreibung der in den Studien verwendeten Instrumente zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität – Studien mit Erwachsenen

Insulin Therapy Related Quality of Life Questionnaire at Night (ITR-QoLN)^c	
Dimensionen (Subskalen)	Insgesamt 21 Items in 4 Dimensionen: <ul style="list-style-type: none"> - Anxiety before sleep (anxiety about nocturnal hypoglycaemia before bedtime): (Anzahl Items: 7) - Disturbances during sleep (hypoglycaemic disorder from bedtime to early morning): (Anzahl Items: 7) - Glycaemic control before breakfast: (Anzahl Items: 3) - Well-being: (Anzahl Items: 4)
Instrument ist validiert	ja
Antwortmöglichkeiten	7-Punkte-Likert-Skala
Verfügbare Scores	Gesamtscores; Scores für Dimensionen
Minimum Score	Gesamtscores: 21 Scores für Dimensionen: Anxiety before sleep, Disturbances during sleep: 7 Glycaemic control before breakfast: 3 Well-being: 4
Maximum Score	Gesamtscores: 147 Scores für Dimensionen: Anxiety before sleep, Disturbances during sleep: 49 Glycaemic control before breakfast: 21 Well-being: 28
Gewichtung für Scores	unklar
Richtung der Skalen	Höhere Werte bedeuten eine bessere Bewertung
Minimal Important Difference (MID)	Nicht evaluiert
a: Quelle: PROQOLID. b: Quelle: [70]. c : Quelle: [71], persönliche Kommunikation siehe Anhang D.	

5.3.1.4.1 Qualität des Ergebnisparameters gesundheitsbezogene Lebensqualität im Rahmen der Studien

Gesundheitsbezogene Lebensqualität als ein patientenberichteter Ergebnisparameter verlangt zusätzlich zu den unter 5.2.1.3 bewerteten Kriterien der allgemeinen Studienqualität 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 64 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 unterschiedlich gehandhabt 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 der Skalierung ist ebenso möglich. Diesbezügliche Angaben sind daher für die Bewertung der Ergebnisse wichtig. In Tabelle 65 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, war nur für den W-BQ12 in der Studie 3101 und den ITR-QoLN in der Studie 1476 gegeben. Für die Studien 3001 und 3004 war zumindest unklar, ob der Fragebogen für alle Sprachen vollständig validiert war.

Für die Anwendung des ITR-QoLN in der Studie 1476 waren den englischsprachigen Unterlagen keine weiteren Angaben zu entnehmen (Tabelle 65).

Für die Studie 4019 fanden sich darüber hinaus keine Angaben zum Umgang mit fehlenden Werten oder Fragebögen. Die Studien 3001, 3004 und 3101 ersetzen 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 den Studien 3001 und 3004 die Methode „last observation carried forward“ (LOCF) angewendet.

Verschiedene Strategien, um den Effekt der fehlenden Daten auf die Ergebnisse einzuschätzen, wie dies von der FDA [72] empfohlen wird – z. B. Worst-Case-Szenario oder Best-Case-Szenario – wurden in keiner der Studien angewandt. Da der Anteil der randomisierten Patienten, der nicht in die Auswertung eingegangen ist (Nichtberücksichtigungsrate), bei allen Studien in beiden Gruppen über 10 % lag, wäre dies angezeigt gewesen. Hohe Nichtberücksichtigungsraten von über 10 % stellen die Validität der Ergebnisse infrage. Sehr hohe Nichtberücksichtigungsraten von bis zu 30 % führen dazu, dass die Daten kaum noch interpretiert werden können.

Keine Studie gab einen MID-Wert auf Individual- oder Gruppenebene an oder legte einen anderen Wert für die klinische Relevanz des Effekts fest. Für den vorliegenden Bericht wurde daher auf ein standardisiertes Effektmaß (Hedges' g) zurückgegriffen. Als Grenze für einen relevanten Effekt wurde ein Wert von 0,2 angesetzt (kleiner Effekt nach einer Interpretation von Fayers [73]).

Ein weiteres wichtiges Kriterium für die Bewertung der Ergebnisse zu patientenberichteten Endpunkten (PRO) und somit auch zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität ist die Verblindung der Studienteilnehmer [72]. Wie der Tabelle zur Studienqualität in Abschnitt 5.2.1.3 zu entnehmen ist, wurden alle Studien im offenen Design durchgeführt. Dies schränkt die Aussagekraft der Ergebnisse generell erheblich ein.

Aufgrund der vielfältigen Probleme, die hinsichtlich der Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in der Studie 4019 bestanden, waren die Ergebnisse nicht interpretierbar und werden daher im Folgenden auch nicht dargestellt.

Tabelle 65: Übersicht über die für die Bewertung der Studien wichtigen Kriterien für die verwendeten Instrumente zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität – Studien mit Erwachsenen

Kriterium	3001	3004	3101	1476 ^a
Instrument	<i>W-BQ22</i>	<i>W-BQ22</i>	<i>W-BQ12</i>	ITR-QoLN
Instrument valide für Studienpopulation?	<i>ja^b</i>	<i>ja^b</i>	<i>ja</i>	<i>ja</i>
Gruppen zur Baseline vergleichbar?	<i>ja</i>	<i>ja</i>	<i>ja</i>	k. A.
Richtung der Skalen laut Studie	<i>gleiche Angaben wie in Tabelle 64</i>	<i>gleiche Angaben wie in Tabelle 64</i>	<i>k. A.</i>	k. A.
Standardscoring	<i>gleiche Angaben wie in Tabelle 64</i>	<i>gleiche Angaben wie in. Tabelle 64</i>	<i>k. A.</i>	k. A.
Standardskalierung	<i>ja</i>	<i>ja</i>	<i>ja</i>	k. A.
Umgang mit fehlenden Werten	<i>Bei nicht mehr als 2 fehlenden Werten für die Dimensionen Depression, Anxiety und, Positive Well-being und nicht mehr als 1 fehlenden Wert für die Dimension Energy wurde der Mittelwert der übrigen Items für die fehlenden Werte eingesetzt. Bei Fehlen einer Dimension wurde der Gesamtscore des Fragebogens nicht berechnet. Bei fehlenden Fragebögen wurde LOCF angewandt.</i>	<i>wie 3001</i>	<i>Bei nicht mehr als 2 fehlenden Werten für die Dimensionen wurde der Mittelwert der übrigen Items für die fehlenden Werte eingesetzt. Vorgehen bei Fehlen einer Dimension bez. der Berechnung des Gesamtscores: k. A. Vorgehen bei fehlenden Fragebögen: k. A.</i>	k. A.

(Fortsetzung)

Tabelle 65 (Fortsetzung): Übersicht über die für die Bewertung der Studien wichtigen Kriterien für die verwendeten Instrumente zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität – Studien mit Erwachsenen

Kriterium	3001	3004	3101	1476
Erhebung in gesamter Studienpopulation?	<i>Nein, für die Studienteilnehmer in Griechenland (n = 10) und der Tschechischen Republik (n = 25) lagen keine validierten Übersetzungen des W-BQ22 vor. Nichtberücksichtigungsrate^c: 10,0 % [G] 13,6 % [NPH]</i>	<i>Nichtberücksichtigungsrate: 12,4 % [G] 12,4 % [NPH]</i>	<i>Nichtberücksichtigungsrate: 17,9 % [G] 18,9 % [NPH]</i>	<i>Nichtberücksichtigungsrate: 9,1 % [D] 7,1 % [NPH]</i>
MID / klinische Relevanz	<i>nein</i>	<i>nein</i>	<i>nein</i>	<i>unklar</i>
<p>a: Für die Studie 1476 waren den englischsprachigen Unterlagen keine weiteren Angaben zu entnehmen.</p> <p>b: Unklar, ob für alle Sprachen validierte Versionen vorlagen.</p> <p>c: Patienten bei denen der Fragebogen wegen fehlender Sprachvalidierung nicht angewendet wurde, wurden bei der Berechnung der Nichtberücksichtigungsrate nicht berücksichtigt. Berechnung erfolgte aufgrund der Annahme, dass diese Patienten gleich auf die Gruppen verteilt waren.</p> <p>LOCF: last observation carried forward. MID: Minimal Important Difference. [G]: Insulin Glargin. [NPH]: Neutrales Protamin Hagedorn Insulin. [D]: Insulin Detemir. W-BQ: Well-being Questionnaire. k. A.: keine Angaben.</p> <p>kursiv: Angaben laut jeweiligem Studienbericht; in öffentlich zugänglicher Publikation keine oder unzureichende Angaben.</p>				

5.3.1.4.2 Ergebnisse

Insulin Glargin vs. NPH-Insulin

Therapieschema „Insulin Glargin einmal täglich abends vs. ein- oder zweimal tägliche Gabe von NPH-Insulin abends und ggf. morgens“

In beiden Studien (3001, 3004) zu Insulin Glargin einmal täglich vs. NPH-Insulin ein- oder zweimal täglich wurden Ergebnisse des W-BQ22 zu Studienbeginn und die Veränderung der Scores zwischen Studienbeginn und -ende berichtet.

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 66 angegeben. Die metaanalytische Zusammenfassung der beiden Studien zeigte für den Gesamtscore ebenfalls keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsoptionen (Abbildung 17). In die aufgeführte Meta-Analyse sind, falls verfügbar, adjustierte Mittelwerte in die Berechnung eingegangen, da diese im Vergleich zu unadjustierten Mittelwerten validere Schätzer sind, ansonsten unadjustierte Mittelwerte. Im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse unter Verwendung der unadjustierten Mittelwerte zeigte die Meta-Analyse keine nennenswerte Abweichung der Ergebnisse (nicht dargestellt).

Zusammenfassend zeigte sich kein Beleg für einen Vorteil für Insulin Glargin (abends) vs. NPH-Insulin (ein- bis zweimal täglich) in Bezug auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität.

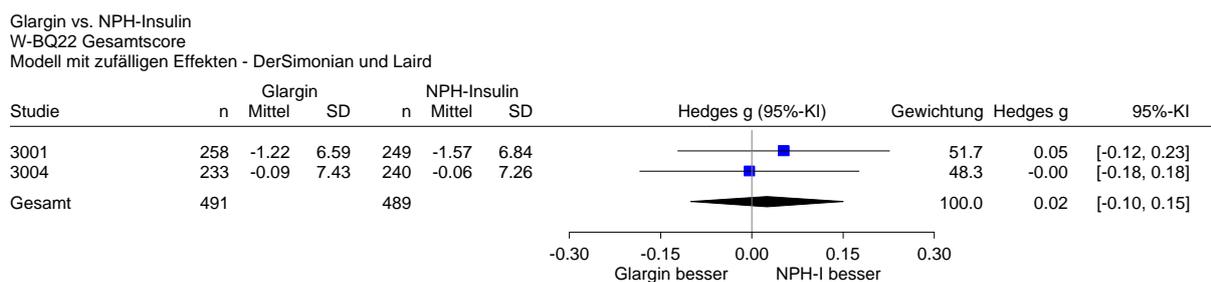


Abbildung 17: Meta-Analyse zum W-BQ22 – Gesamtscore; Insulin Glargin vs. NPH-Insulin (Erwachsene)

Therapieschema „Insulin Glargin vs. NPH-Insulin jeweils einmal täglich abends“

Beim Therapieschema Insulin Glargin vs. NPH-Insulin, jeweils einmal täglich abends, evaluierte nur die Studie 3101 die gesundheitsbezogene Lebensqualität, und zwar mit dem Well-being Questionnaire (W-BQ12) als Instrument zur Erfassung des Wohlbefindens.

Es wurden die Ergebnisse des W-BQ12 zu Studienbeginn und -ende berichtet.

Der Gesamtscore des W-BQ12 zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Insulin Glargin ($p = 0,048$). Da kein Streuungsmaß vorhanden war, konnte keine Einschätzung mittels Hedges' g bezüglich der Relevanz des Effekts vorgenommen werden. Aufgrund des p -Wertes ist jedoch davon auszugehen, dass die untere Grenze des 95 %-Konfidenzintervalls nicht oberhalb der Relevanzschwelle von 0,2 liegt. Davon unabhängig ist aufgrund des offenen Studiendesigns das Ergebnis potenziell hochgradig verzerrt und die Übertragbarkeit auf die deutsche Behandlungssituation aufgrund des Behandlungsschemas (siehe Abschnitt 5.2.1.2.2) nicht gegeben.

Zusammenfassend lässt sich aus den Daten kein Beleg für einen Vorteil von Insulin Glargin gegenüber NPH-Insulin in Bezug auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität ableiten.

Tabelle 66: Ergebnisse zu einem Teilbereich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, erfasst mit dem W-BQ22 bzw. W-BQ12 – Insulin Glargin vs. NPH-Insulin – Studien mit Erwachsenen

Studie	Instrument	Scores zu Studienbeginn ^a	Änderung des Scores (Studienende - beginn) ^a	Richtung des Effekts	Gruppenunterschied der Änderung (Glargin – NPH)
Glargin vs. NPH-Insulin (jeweils 1x oder 2x täglich)					
3001	W-BQ22	Gesamtscore 52,0 (17,0; 66,0), N = 258 [G] 51,0 (16,0; 66,0), N = 249 [NPH]	1,5 (-24,0; 17,2), N = 258 [G] 1,0 (-28,0; 27,0), N = 249 [NPH]	↘	p = 0,844 ^b
		Dimension Depression 3,0 (0,0; 14,0), N = 259 [G] 3,0 (0,0; 12,0), N = 255 [NPH]	0,0 (-10,0; 7,0), N = 259 [G] 0,0 (-7,0; 8,0), N = 255 [NPH]		p = 0,710 ^b
		Dimension Anxiety 3,0 (0,0; 17,0), N = 258 [G] 4,0 (0,0; 17,0), N = 254 [NPH]	0,0 (-7,0; 6,0), N = 258 [G] 0,0 (-10,0; 7,0), N = 254 [NPH]		p = 0,433 ^b
		Dimension Energy 9,0 (0,0; 12,0), N = 258 [G] 8,0 (0,0; 12,0), N = 251 [NPH]	0,0 (-6,0; 6,0), N = 258 [G] 0,0 (-7,0; 7,0), N = 251 [NPH]		p = 0,992 ^b
		Dimension Positive Well- being 13,0 (0,0; 18,0), N = 259 [G] 13,0 (5,0; 18,0), N = 254 [NPH]	0,0 (-11,0; 9,0), N = 259 [G] 0,0 (-8,0; 9,0), N = 254 [NPH]		p = 0,481 ^b

(Fortsetzung)

Tabelle 66 (Fortsetzung): Ergebnisse zu einem Teilbereich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, erfasst mit dem W-BQ22 bzw. W-BQ12 – Insulin Glargin vs. NPH-Insulin – Studien mit Erwachsenen

Studie	Instrument		Scores zu Studienbeginn ^a	Änderung des Scores (Studienbeginn bis -ende) ^a	Richtung des Effekts	Gruppenunterschied der Änderung (Glargin – NPH)	
3004	W-BQ22	Gesamtscore	53,0 (22,0; 66,0), N = 233 [G] 52,0 (21,0; 66,0), N = 240 [NPH]	0,0 (-39,0; 30,0), N = 233 [G] 1,0 (-24,0; 29,0), N = 240 [NPH]	↗	<i>p</i> = 0,884 ^b	
		Dimension Depression	2,0 (0,0; 11,0), N = 233 [G] 3,0 (0,0; 12,0), N = 240 [NPH]	0,0 (-7,0; 10,0), N = 233 [G] 0,0 (-8,0; 10,0), N = 240 [NPH]			<i>p</i> = 0,467 ^b
		Dimension Anxiety	3,0 (0,0; 13,0), N = 233 [G] 3,0 (0,0; 13,0), N = 240 [NPH]	0,0 (-9,0; 12,0), N = 233 [G] 0,0 (-10,0; 7,0), N = 240 [NPH]			<i>p</i> = 0,821 ^b
		Dimension Energy	8,0 (0,0; 12,0), N = 233 [G] 8,0 (0,0; 12,0), N = 240 [NPH]	0,0 (-8,0; 7,0), N = 233 [G] 0,0 (-6,0; 8,0), N = 240 [NPH]			<i>p</i> = 0,664 ^b
		Dimension Positive Well-being	14,0 (3,0; 18,0), N = 233 [G] 14,0 (3,0; 18,0), N = 240 [NPH]	0,0 (-9,0; 11,0), N = 233 [G] 0,0 (-12,0; 8,0), N = 240 [NPH]			<i>p</i> = 0,497 ^b

(Fortsetzung)

Tabelle 66 (Fortsetzung): Ergebnisse zu einem Teilbereich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, erfasst mit dem W-BQ22 bzw. W-BQ12 – Insulin Glargin vs. NPH-Insulin – Studien mit Erwachsenen

Studie	Instrument	Scores zu Studienbeginn ^a	Änderung des Scores (Studienbeginn bis -ende) ^a	Richtung des Effekts	Gruppenunterschied der Änderung (Glargin – NPH)
Glargin vs. NPH-Insulin (jeweils 1x täglich)					
3101	W-BQ12	Gesamtscore 23,2; N = 119 [G] ^c 23,4; N = 120 [NPH] ^c	23,4 [G] ^{c, d} 22,5 [NPH] ^{c, d}	↗	p = 0,048
		Dimension Negative Well-being	9,5 [G] ^c 9,4 [NPH] ^c	9,7 [G] ^{c, d} 9,5 [NPH] ^{c, d}	
		Dimension Energy	6,4 [G] ^c 6,7 [NPH] ^c	6,4 [G] ^{c, d} 6,0 [NPH] ^{c, d}	p = 0,016
		Dimension Positive Well-being	7,2 [G] ^c 7,4 [NPH] ^c	7,3 [G] ^{c, d} 7,0 [NPH] ^{c, d}	„n. s.“
<p>a: Angaben als Median (Minimum; Maximum), wenn nicht anders angegeben. b: p-Wert basiert auf ANCOVA für Rangdaten. c: Mittelwerte, Varianzmaße nicht angegeben. d: Daten zum Studienende.</p> <p>[G]: Insulin Glargin. [NPH]: Neutrales Protamin Hagedorn Insulin. ANCOVA: Analysis of Covariance. W-BQ12: Well-being Questionnaire (12 Items). W-BQ22: Well-being Questionnaire (22 Items).</p> <p>(↗): Der Pfeil stellt dar, dass die numerische Veränderung auf der jeweiligen Skala zugunsten von Insulin Glargin gegenüber NPH-Insulin ist; er enthält keine Informationen über die Größe oder Signifikanz des Effektes. (↘): Der Pfeil stellt dar, dass die numerische Veränderung auf der jeweiligen Skala zuungunsten von Insulin Glargin gegenüber NPH-Insulin ist; er enthält keine Informationen über die Größe oder Signifikanz des Effektes.</p> <p>kursiv: Angaben laut jeweiligem Studienbericht; in öffentlich zugänglicher Publikation keine oder unzureichende Angaben.</p>					

Insulin Detemir vs. NPH-Insulin

Therapieschema „Insulin Detemir vs. NPH-Insulin, jeweils ein- oder zweimal täglich (ab Studienbeginn)“

In der Studie 1476 zu Insulin Detemir vs. NPH-Insulin, jeweils ein- oder zweimal täglich, wurden Ergebnisse des ITR-QoLN zu Studienbeginn und die Veränderung der Scores zwischen Studienbeginn und -ende berichtet. Die Ergebnisse sind in Tabelle 67 dargestellt.

Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Insulin Detemir für den Gesamtscore ($p = 0,026$) und die Domäne Anxiety before sleep ($p = 0,033$). Die Berechnung des Hedges' g ergab einen Wert von 0,29 (95 %-KI [0,03; 0,54]) für den Gesamtscore und 0,25 (95 %-KI [0,00; 0,50]) für die Domäne Anxiety before sleep und somit ein Ergebnis, bei dem die untere Grenze des Konfidenzintervalls jeweils unterhalb von 0,2 lag. Der Effekt bei diesem patientenberichteten Endpunkt ist nicht groß genug, als dass er nicht allein durch das offene Studiendesign erklärt werden könnte.

Zusammenfassend zeigte sich kein Beleg für einen Vorteil für Insulin Detemir vs. NPH-Insulin, jeweils ein- bis zweimal täglich, in Bezug auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität.

Tabelle 67: Ergebnisse zu einem Teilbereich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, erfasst mit dem ITR-QoLN – Insulin Detemir vs. NPH-Insulin – Studien mit Erwachsenen

Studie	Instrument		Scores zu Studienbeginn ^a	Scores am Studienende ^b	Richtung des Effekts	Gruppenunterschied (Detemir – NPH) ^c
Detemir vs. NPH-Insulin						
1476	ITR-QoLN	<i>Gesamtscore</i>	99,2 (23,0), N = 180 [D] 95,5 (20,3), N = 92 [NPH]	100,1 (1,1), N = 180 [D] 95,8 (1,6), N = 92 [NPH]	↗	4,3 [0,5; 8,0]; p = 0,026
		<i>Anxiety before sleep</i>	32,1 (9,0), N = 189 [D] 31,7 (8,3), N = 94 [NPH]	33,0 (0,5), N = 189 [D] 31,3 (0,7), N = 94 [NPH]	↗	1,7 [0,1; 3,3]; p = 0,033
		<i>Disturbances during sleep</i>	35,5 (10,0), N = 186 [D] 33,7 (9,3), N = 95 [NPH]	35,6 (0,5), N = 186 [D] 34,0 (0,7), N = 95 [NPH]	↗	1,6 [-0,1; 3,4]; p = 0,065
		<i>Early morning BG control</i>	12,3 (4,5), N = 187 [D] 11,4 (4,1), N = 93 [NPH]	12,5 (0,3), N = 187 [D] 11,7 (0,4), N = 93 [NPH]	↗	0,7 [-0,2; 1,6]; p = 0,111
		<i>Well-being</i>	19,6 (5,1), N = 191 [D] 18,9 (4,7), N = 95 [NPH]	19,3 (0,2), N = 191 [D] 18,7 (0,3), N = 95 [NPH]	↗	0,6 [-0,2; 1,4]; p = 0,146
<p>a: Mittelwert (Standardabweichung)</p> <p>b: Werte aus ANOVA, adjustiert nach Baseline, in Klammern Standardfehler.</p> <p>c: Differenz der adjustierten Mittelwerte am Studienende, in eckigen Klammern 95 %-Konfidenzintervall, p-Wert aus ANOVA.</p> <p>[D]: Detemir. [NPH]: Neutrales Protamin Hagedorn Insulin. k. A.: keine Angaben. (↗): Der Pfeil stellt dar, dass die numerische Veränderung auf der jeweiligen Skala zugunsten von Insulin Detemir gegenüber NPH-Insulin ist; er enthält keine Informationen über die Größe oder Signifikanz des Effektes. (↘): Der Pfeil stellt dar, dass die numerische Veränderung auf der jeweiligen Skala zuungunsten von Insulin Detemir gegenüber NPH-Insulin ist; er enthält keine Informationen über die Größe oder Signifikanz des Effektes.</p> <p>kursiv: Angaben laut jeweiligem Studienbericht; in öffentlich zugänglicher Publikation keine oder unzureichende Angaben.</p>						

5.3.1.5 Behandlungszufriedenheit

Die Behandlungszufriedenheit wurde insgesamt in 8 Studien untersucht, davon in 4 Studien zum Vergleich Insulin Glargin vs. NPH-Insulin, 2 Studien zum Vergleich Insulin Detemir vs. NPH-Insulin und ebenfalls in 2 Studien zum Vergleich Insulin Detemir vs. Insulin Glargin. Eine Übersicht zu den für die Therapieschemata vorliegenden Studien und den jeweils verwendeten Instrumenten findet sich in Tabelle 68.

In allen Studien zum Vergleich Insulin Glargin vs. NPH-Insulin wurde der Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire (DTSQ) verwendet. Dieser Fragebogen liegt in 2 Versionen vor. Nur in der Studie 4010 wurde der DTSQc verwendet, der zur Messung der Veränderung eingesetzt wird. In allen anderen Studien zu diesem Therapievergleich wurde der DTSQs verwendet, der den Status der Therapiezufriedenheit misst. Auch in der Studie 4010 wurde zu Studienbeginn der DTSQs zur Erfassung der Baselinewerte eingesetzt.

In den Studien zum Vergleich Insulin Detemir vs. NPH-Insulin wurden der DTSQs (Studie 1582) und der Insulin Treatment Questionnaire – Japan (ITSQ-J) (Studie 1476) eingesetzt.

Auch in den Studien zum Vergleich Insulin Detemir vs. Insulin Glargin wurden 2 verschiedene Fragebögen eingesetzt, und zwar der DTSQs (Studie 1582) und der Insulin Treatment Questionnaire (ITSQ-J, Studie 1476).

Detaillierte Informationen zu den Instrumenten können Tabelle 69 entnommen werden.

Tabelle 68: Gesamtübersicht über die vorliegenden Studien und jeweils verwendeten Instrumente für die Behandlungszufriedenheit – Studien mit Erwachsenen

Instrumente	Therapieschema	Insulin Glargin vs. NPH-Insulin			Insulin Detemir vs. NPH-Insulin			Insulin Detemir vs. Insulin Glargin	
		G 1x (A) vs. NPH 1x o. 2x	je 1x (A)	G 1x (A) vs. NPH 4x	je 1x (A)	je 1x (A) o. 2x (M) u. (A), ab Studienbeginn	je 1x (A) (Studienbeginn) o. 2x (M) u. (A) (ggf. im Studienverlauf)	D 2x täglich vs. G 1x abends	D 1-2x täglich vs. G 1x abends
DTSQc			4010 ^a						
DTSQs		3001 3004	3101			1582		1372	
ITSQ									1430
ITSQ-J						1476			

a: In der Studie 4010 wurde zusätzlich der DTSQs zur Erfassung der Baselinedaten verwendet.

NPH: Neutrales Protamin Hagedorn. DTSQs: Statusversion des Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire. DTSQc: Veränderungsversion des Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire. ITSQ: Insulin Treatment Satisfaction Questionnaire. ITSQ-J : Insulin Treatment Satisfaction Questionnaire – Japan.

Tabelle 69: Allgemeine Beschreibung der in den Studien verwendeten Instrumente zur Erfassung der Behandlungszufriedenheit – Studien mit Erwachsenen

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

(Fortsetzung)

Tabelle 69 (Fortsetzung): Allgemeine Beschreibung der in den Studien verwendeten Instrumente zur Erfassung der Behandlungszufriedenheit – Studien mit Erwachsenen

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

(Fortsetzung)

Tabelle 69 (Fortsetzung): Allgemeine Beschreibung der in den Studien verwendeten Instrumente zur Erfassung der Behandlungszufriedenheit – Studien mit Erwachsenen

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

(Fortsetzung)

Tabelle 69 (Fortsetzung): Allgemeine Beschreibung der in den Studien verwendeten Instrumente zur Erfassung der Behandlungszufriedenheit – Studien mit Erwachsenen

Insulin Treatment Satisfaction Questionnaire – Japan (ITSQ-J)^b	
Dimensionen (Subskalen)	21 questions in 3 factors: <ul style="list-style-type: none"> - flexibility - satisfaction - insulin delivery satisfaction (taking insulin)
Instrument ist validiert	Ja
Antwortmöglichkeiten	Unklar
Verfügbare Scores	Gesamtscores; Scores für Dimensionen
Minimum Score	Gesamtscores: unklar Scores für Dimensionen: unklar
Maximum Score	Gesamtscores: unklar Scores für Dimensionen: unklar
Gewichtung für Scores	Unklar
Richtung der Skalen	Höhere Werte bedeuten eine Verbesserung.
Minimal Important Difference (MID)	Unklar
a: Quelle: PROQOLID. b: Ishii, H. 2007 [74].	

Tabelle 70: 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 – Studien mit Erwachsenen

Kriterium	3001	3004	3101	4010
Instrument	<i>DTSQs</i>	<i>DTSQs</i>	<i>DTSQs</i>	<i>DTSQs</i> <i>DTSQc</i>
Instrument valide für Studienpopulation?	<i>ja^a</i>	<i>Ja</i>	<i>ja</i>	<i>DTSQs: ja</i> <i>DTSQc: ja</i>
Gruppen vergleichbar zu Studienbeginn?	<i>ja</i>	<i>Ja</i>	<i>ja</i>	<i>ja</i>
Richtung der Skalen laut Studie	<i>gleiche Angaben wie in Tabelle 69</i>	<i>gleiche Angaben wie in Tabelle 69</i>	<i>k. A., angenommen gleiche Angaben wie in Tabelle 69</i>	<i>für die Skala Treatment Satisfaction gleiche Angaben wie in Tabelle 69, für die Skalen Hyper- und Hypoglykämiewahrnehmung des DTSQs wurden die Ergebnisse umgedreht, d. h. positive Werte bedeuten Verbesserung, negative Werte bedeuten Verschlechterung, null keine Veränderung</i>
Standardscoring	<i>gleiche Angaben wie in Tabelle 69</i>	<i>gleiche Angaben wie in Tabelle 69</i>	<i>k.A., angenommen gleiche Angaben wie in Tabelle 69</i>	<i>ja, bez. der Einzelitems; nein, bez. des Gesamtscores (siehe Angaben zur Standardskalierung)</i>
Standardskalierung	<i>ja</i>	<i>Ja</i>	<i>k.A., angenommen gleiche Angaben wie in Tabelle 69</i>	<i>nein; Testwert zur Berechnung des Gesamtscores wurde durch die Anzahl der Items geteilt.</i>
Umgang mit fehlenden Werten	<i>Bei nicht mehr als 2 fehlenden Werten der Items 1, 4, 5, 6, 7, 8 – Mittelwert der nicht fehlenden Items. Fragebögen: LOCF</i>	<i>Bei nicht mehr als 2 fehlenden Werten der Items 1, 4, 5, 6, 7, 8 – Mittelwert der nicht fehlenden Items Fragebögen: LOCF</i>	<i>Bei nicht mehr als 1 fehlendem Wert der Items 1, 4, 5, 6, 7, 8 – Mittelwert der nicht fehlenden Items Fragebögen: k.A.</i>	<i>Fehlende Werte wurden nicht ersetzt Fragebögen: LOCF</i>

(Fortsetzung)

Tabelle 70 (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 – Studien mit Erwachsenen

Kriterium	3001	3004	3101	4010
Erhebung in gesamter Studienpopulation?	<i>Nein, für die Studienteilnehmer in Griechenland (n = 10) und der Tschechischen Republik (n = 25) lagen keine validierten Übersetzungen des DTSQs vor.</i>	<i>Nichtberücksichtigungsrate: 13,2 % [G] 12,8 % [NPH]</i>	<i>Nichtberücksichtigungsrate: 15,2 % [G] 14,9 % [NPH]</i>	<i>Nichtberücksichtigungsrate: DTSQc 1,6 % [G] 7,9 % [NPH]</i>
	<i>Nichtberücksichtigungsrate^b: 10,0 % [G] 13,6 % [NPH]</i>			<i>DTSQs 3,2 % [G] 1,6 % [NPH]</i>
MID / klinische Relevanz	<i>nein</i>	<i>nein</i>	<i>nein</i>	<i>nein</i>
<p>a: Sprachvalidierungen lagen für die folgenden Sprachen vor: Dänisch, Norwegisch und Holländisch. Für Flämisch wurden die Übersetzungen in der Studie evaluiert.</p> <p>b: Bei der Berechnung der Nichtberücksichtigungsrate wurden die Patienten, aus den Zentren, in denen wegen fehlender Sprachvalidierung keine Erhebung der Behandlungszufriedenheit vorgenommen wurde, nicht berücksichtigt.</p> <p>[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. MID: Minimal important difference. k.A.: keine Angaben.</p> <p>kursiv: Angaben laut jeweiligem Studienbericht; in öffentlich zugänglicher Publikation keine oder unzureichende Angaben.</p>				

Tabelle 71: Übersicht über die für die Bewertung der Studien wichtigen Kriterien für die verwendeten Instrumente zur Erfassung der Behandlungszufriedenheit – Insulin Detemir vs. NPH-Insulin bzw. Insulin Glargin – Studien mit Erwachsenen

Kriterium	1476	1582	1372	1430
Instrument	ITSQ-J	<i>DTSQs</i>	<i>DTSQs</i>	<i>ITSQ</i>
Instrument valide für Studienpopulation?	ja	<i>ja</i>	<i>ja</i>	<i>ja</i>
Gruppen zur Baseline vergleichbar?	k. A.	<i>nein, wurde jedoch in Analyse berücksichtigt</i>	<i>unklar</i>	<i>ja</i>
Richtung der Skalen laut Studie	k. A. / <i>angenommen gleiche Angaben wie Tabelle 69</i>	<i>k.A. / angenommen gleiche Angaben wie Tabelle 69</i>	<i>gleiche Angaben wie Tabelle 69</i>	<i>gleiche Angaben wie Tabelle 69</i>
Standardscoring	k. A.	k.A.	<i>gleiche Angaben wie Tabelle 69</i>	<i>gleiche Angaben wie Tabelle 69</i>
Standardskalierung	k. A.	k.A.	<i>ja</i>	<i>ja</i>
Umgang mit fehlenden Werten	k. A.	k.A.	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 Ersetzungsstrategie angewandt. Der Gesamtscore wurde nur berechnet, wenn alle Domänen berechnet werden konnten. Fragebögen: k.A.</i>
Erhebung in gesamter Studienpopulation?	<i>Nichtberücksichtigungsrate: 8,1 % [D] 7,1 % [NPH]</i>	<i>Nichtberücksichtigungsrate: 5,3 % [D] 10,5 % [NPH]</i>	<i>Nichtberücksichtigungsrate: 15,5 % [D] 16,8 % [G]</i>	<i>Nichtberücksichtigungsrate: 17,7 % [D] 17,7 % [G]</i>
MID / klinische Relevanz	k. A.	<i>nein</i>	<i>nein</i>	<i>nein</i>

[D]: Insulin Detemir. [G]: Insulin Glargin. [NPH]: Neutrales Protamin Hagedorn Insulin. DTSQs: Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire – Statusversion. ITSQ: Insulin Treatment Satisfaction Questionnaire. ITSQ-J: Insulin Treatment Satisfaction Questionnaire. MID: Minimal important difference. k.A.: keine Angaben.
kursiv: Angaben laut jeweiligem Studienbericht; in öffentlich zugänglicher Publikation keine oder unzureichende Angaben.

5.3.1.5.1 Qualität des Ergebnisparameters Behandlungszufriedenheit im Rahmen der Studien

Behandlungszufriedenheit als ein patientenberichteter Ergebnisparameter verlangt zusätzlich zu den unter 5.2.1.3 bewerteten Kriterien der allgemeinen Studienqualität zusätzliche Angaben, um die Qualität der Studien im Hinblick auf diesen Ergebnisparameter bewerten zu können. Zudem werden weitere Angaben für die Interpretation der Ergebnisse benötigt. In Tabelle 69 sind wichtige Kriterien wie Validität des Instruments, Richtung der Skalen, minimaler Wert und maximaler Wert usw. angegeben. Diese Kriterien können im Rahmen der Anwendung des jeweiligen Instrumentes innerhalb einer Studie unterschiedlich gehandhabt 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 der Skalierung ist ebenso möglich. Diesbezügliche Angaben sind daher für die Bewertung der Ergebnisse wichtig. In Tabelle 70 und Tabelle 71 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 für alle Studien als gegeben angesehen werden. Dabei wurde der DTSQs für Flämisch in der Studie 3001 evaluiert.

Weitere Angaben zur Anwendung des ITSQ-J in der Studie 1476 waren den englischsprachigen Unterlagen nicht zu entnehmen (Tabelle 71).

Wie sich Tabelle 70 und Tabelle 71 entnehmen lässt, wurden zu den meisten für die Interpretation der Ergebnisse wichtigen Aspekten entsprechende Angaben gemacht. Für alle Studien außer den Studien 3101 und 1582 wurden Angaben zur Richtung der Skalen gemacht. Da sich anhand der Angaben im Studienbericht kein Hinweis auf eine andere Vorgehensweise ergeben hat, wurde bei den Studien 3101 und 1582 angenommen, dass diese dem Standard (Angaben in Tabelle 69) entsprachen. Dies traf ebenfalls für das Standardscoreing und die Standardskalierung dieser Studien zu. In der Studie 4010 wurde die Richtung der Items Hypoglykämiewahrnehmung und Hyperglykämiewahrnehmung umgedreht. Ebenfalls Abweichungen fanden sich beim Standardscoreing und der Standardskalierung dieser Studie. Der Score für die Behandlungszufriedenheit wurde nach Bildung der Summe zusätzlich durch die Anzahl der Items dividiert.

In 4 Studien (3001, 3004, 3101, 1430) wurden fehlende Werte zur Berechnung der jeweiligen Dimensionen durch den Mittelwert der verbleibenden Items ersetzt. Lediglich die Anzahl der fehlenden Items pro Skala unterschied sich zwischen den Studien leicht. So wurden in den Studien 3001 und 3004 2 fehlende Items akzeptiert, um diese Ersetzungsmethode anzuwenden. Keine Angaben zur Anwendung von Ersetzungsmethoden wurden in den Studien 1582 und 1372 gemacht. Die Studie 4010 verzichtete explizit darauf, fehlende Werte zu ersetzen. Dies traf sowohl für die Einzelitems als auch für fehlende Fragebögen zu. Bei 3

Studien (3001, 3004, 4010) wurde bei Fehlen von Fragebögen die Methode des LOCF angewandt. Verschiedene Strategien, um den Effekt der fehlenden Daten auf die Ergebnisse einzuschätzen, wie dies von der FDA [72] empfohlen wird – z. B. Worst-Case-Szenario oder Best-Case-Szenario – wurden in keiner der Studien angewandt.

Die Unterlagen zur Studie 3001 gaben Aufschluss darüber, dass die Behandlungszufriedenheit aufgrund fehlender sprachlicher Validierung in den griechischen und tschechischen Zentren nicht erhoben wurde. Dies betraf 35 (5,8 %) Patienten. Diese Patienten wurden bei der Berechnung der Nichtberücksichtigungsrate nicht berücksichtigt.

Ein weiteres Kriterium zur Bewertung der Ergebnissicherheit ist der Anteil der randomisierten Patienten, der nicht in die Auswertung eingegangen ist (Nichtberücksichtigungsrate). Nur die Studien 1582 sowie 4010 hatten mit bis ca. 10 % eine eher niedrige Nichtberücksichtigungsrate. Allerdings war bei beiden Studien der Unterschied der Nichtberücksichtigungsrate zwischen den Behandlungsgruppen größer als 5 %; in beiden Studien war die Rate in der NPH-Insulin-Gruppe höher. Bei den Studien 3001, 3004, 3101, 1372 und 1430 lagen die Nichtberücksichtigungsraten zwischen 10 % und 18 %.

Keine Studie gab einen MID-Wert auf Individual- oder Gruppenebene an oder legte einen anderen Wert für die Relevanz des Effekts fest. Für den vorliegenden Bericht wurde daher auf ein standardisiertes Effektmaß (Hedges' g) zurückgegriffen. Als Grenze für einen relevanten Effekt wurde ein Wert von 0,2 angesetzt (kleiner Effekt nach einer Interpretation von Fayers [73]).

Ein weiteres wichtiges Kriterium für die Bewertung der Ergebnisse zur Behandlungszufriedenheit ist die Verblindung der Studienteilnehmer [72]. Wie der Tabelle zur Studienqualität in Abschnitt 5.2.1.3 zu entnehmen ist, wurden alle Studien im offenen Design durchgeführt. Daraus ergibt sich gerade für subjektive Endpunkte wie die Behandlungszufriedenheit ein hohes Verzerrungspotenzial. Dies schränkt die Aussagekraft der Ergebnisse generell erheblich ein.

Die Ergebnisse der Studien wurden als Mittelwerte und Standardabweichung bzw. Standardfehler dargestellt, sofern die primäre Analyse in den Studien nicht auf Rangdaten basierte. Bei der Auswertung von Rangdaten wurden in den Berichtstabellen Median und Spannweite dargestellt. Bei offensichtlich schiefer Verteilung sollte kein Einschluss in die Meta-Analyse erfolgen (Fall trat nicht ein). Eine Asymmetrie wurde anhand von Median und Spannbreite abgeschätzt.

5.3.1.5.2 Ergebnisse

3 Studien (3001, 3004, 3101) zum Vergleich Insulin Glargin vs. NPH-Insulin evaluierten die Behandlungszufriedenheit mit dem DTSQs. In der Studie 4010 wurden die Baselinewerte mit dem DTSQs erhoben, während die Behandlungszufriedenheit zum Studienende mit dem

DTSQc erfasst wurde. Die Ergebnisse zur Behandlungszufriedenheit sind in Tabelle 72 dargestellt.

Tabelle 72: Ergebnisse zur Behandlungszufriedenheit – Insulin Glargin vs. NPH-Insulin, jeweils 1x oder 2x täglich – Studien mit Erwachsenen

Studie	Instrument		Scores zu Studienbeginn ^a	Änderung des Scores (Studienende – Baseline) ^a	Richtung des Effekts ^b	Gruppenunterschied der Änderung (Glargin – NPH) ^c
Glargin vs. NPH-Insulin (jeweils 1x oder 2x täglich)						
3001	DTSQs	Behandlungszufriedenheit	29 (5; 36), N = 256 [G] 29 (9; 36), N = 251 [NPH]	1 (-32; 25), N = 256 [G] 0 (-30; 18), N = 251 [NPH]	↗	p < 0,001
		Hyperglykämiewahrnehmung (DTSQ Item 2)	3 (0; 6), N = 255 [G] 3(0; 6), N = 250 [NPH]	0 (-5; 4), N = 255 [G] 0 (-4; 4), N = 250 [NPH]	↗	p = 0,038
		Hypoglykämiewahrnehmung (DTSQ Item 3)	2 (0; 6), N = 254 [G] 2 (0; 6), N = 251 [NPH]	0 (-4; 6), N = 231 [G] 0 (-5; 5), N = 251 [NPH]	↗	p = 0,543
3004	DTSQs	Behandlungszufriedenheit	30,0 (9; 36), N = 231 [G] 30,0 (8; 36), N = 239 [NPH]	1,0 (-22; 21), N = 231 [G] 1,0 (-18; 25), N = 239 [NPH]	↗	p = 0,145
		Hyperglykämiewahrnehmung (DTSQ Item 2)	3 (0; 6), N = 231 [G] 3 (0; 6), N = 238[NPH]	0,0 (-5; 4), N = 231 [G] 0,0 (-4; 4), N = 238 [NPH]	↗	p = 0,502
		Hypoglykämiewahrnehmung (DTSQ Item 3)	2 (0; 6), N = 231 [G] 2 (0; 6), N = 238 [NPH]	0,0 (-4; 5), N = 231 [G] 0,0 (-5; 5), N = 238 [NPH]	↗	p = 0,066

(Fortsetzung)

Tabelle 72 (Fortsetzung): Ergebnisse zur Behandlungszufriedenheit – Insulin Glargin vs. NPH-Insulin, jeweils 1x oder 2x täglich – Studien mit Erwachsenen

- a: Angaben als Median mit Minimum und Maximum in Klammern.
b: Richtung des Effekts bezieht sich auf stetige Daten.
c: p-Wert basiert auf ANCOVA für Rangdaten, wenn nicht anders angegeben.

[G] Glargin. [NPH]: Neutrales Protamin Hagedorn Insulin. k. A.: keine Angaben. DTSQs: Statusversion des Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire.
(↗): Der Pfeil stellt dar, dass die numerische Veränderung auf der jeweiligen Skala zugunsten von Insulin Glargin gegenüber NPH-Insulin ist; er enthält keine Informationen über die Größe oder Signifikanz des Effektes. (↘): Der Pfeil stellt dar, dass die numerische Veränderung auf der jeweiligen Skala zuungunsten von Insulin Glargin gegenüber NPH-Insulin ist; er enthält keine Informationen über die Größe oder Signifikanz des Effektes.
kursiv: Angaben laut jeweiligem Studienbericht; in öffentlich zugänglicher Publikation keine oder unzureichende Angaben.

Tabelle 73: Ergebnisse zur Behandlungszufriedenheit – Insulin Glargin vs. NPH-Insulin, jeweils 1x täglich – Studien mit Erwachsenen

Studie	Instrument		Scores zu Studienbeginn ^a	Änderung des Scores (Ergebnisse zum Studienende) ^a	Richtung des Effekts	Gruppenunterschied der Änderung (Glargin – NPH)
Glargin vs. NPH-Insulin (jeweils 1x täglich)						
3101	DTSQs	Behandlungszufriedenheit	20,9 (k. A.), N = 119 [G] 22,2 (k. A.), N = 120 [NPH]	22,7 (k. A.), [G] 22,6 (k. A.), [NPH]	↗	k. A.; „n. s.“ ^{ab}
		Hyperglykämiewahrnehmung (DTSQ Item 2)	3,4 (k. A.), [G] 3,5 (k. A.), [NPH]	3,0 (k. A.), [G] 3,4 (k. A.), [NPH]	↗	k. A.; p = 0,020 ^b
		Hypoglykämiewahrnehmung (DTSQ Item 3)	2,3 (k. A.), [G] 2,2 (k. A.), [NPH]	2,2 (k. A.), [G] 2,4 (k. A.), [NPH]	↗	k. A.; „n. s.“ ^{ab}
4010	DTSQs DTSQc	Behandlungszufriedenheit	4,42 (0,85) ^c , N = 60 [G] 4,39 (1) ^c , N = 62 [NPH]	2,11 (0,83) ^c , N = 61 [G] 1,43 (1,27) ^c , N = 58 [NPH]	↗	0,63; 95 %-KI [0,26; 1,00 ^d]; p = 0,001
		Hyperglykämiewahrnehmung (DTSQ Item 2)	4,45 (1,25), N = 60 [G] 4,65 (1,25), N = 62 [NPH]	-0,34 (1,49), N = 61 [G] 0,14 (1,47), N = 58 [NPH]	↗	p = 0,08
		Hypoglykämiewahrnehmung (DTSQ Item 3)	2,18 (1,49), N = 60 [G] 2,42 (1,48), N = 62 [NPH]	-0,62 (1,74), N = 61 [G] -0,16 (1,74), N = 58 [NPH]	↗	p = 0,15

(Fortsetzung)

Tabelle 73 (Fortsetzung): Ergebnisse zur Behandlungszufriedenheit – Insulin Glargin vs. NPH-Insulin, jeweils 1x täglich – Studien mit Erwachsenen

a: Angaben als Mittelwert mit Standardabweichungen in Klammern, falls nicht anders angegeben.

b: p-Wert basiert auf ANCOVA.

c: Testwert zur Berechnung des Gesamtscores wurde in der Studie durch die Anzahl der Items geteilt, daher unterscheiden sich die Angaben zur Studie 3101.

d: Hedges' g, selbst berechnet, asymptotisch.

[G] Glargin. [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. (↗): Der Pfeil stellt dar, dass die numerische Veränderung auf der jeweiligen Skala zugunsten von Insulin Glargin gegenüber NPH-Insulin ist; er enthält keine Informationen über die Größe oder Signifikanz des Effektes. (↘): Der Pfeil stellt dar, dass die numerische Veränderung auf der jeweiligen Skala zu ungunsten von Insulin Glargin gegenüber NPH-Insulin ist; er enthält keine Informationen über die Größe oder Signifikanz des Effektes.

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

Therapieschema „Insulin Glargin einmal täglich abends vs. ein- oder zweimal tägliche Gabe von NPH-Insulin abends und ggf. morgens“

Beide Studien (3001 und 3004) zum Vergleich Insulin Glargin einmal täglich abends vs. ein- oder zweimal tägliche Gabe von NPH-Insulin verwendeten den DTSQs, um die Behandlungszufriedenheit zu erfassen.

In die aufgeführten Meta-Analysen sind, falls verfügbar, adjustierte Mittelwerte in die Berechnung eingegangen, da diese im Vergleich zu unadjustierten Mittelwerten validere Schätzer sind, ansonsten unadjustierte Mittelwerte. Im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse unter Verwendung der unadjustierten Mittelwerte zeigte sich nur für die Meta-Analyse zur Hyperglykämiewahrnehmung eine nennenswerte Abweichung der Ergebnisse. Dies ist an der entsprechenden Stelle dargestellt.

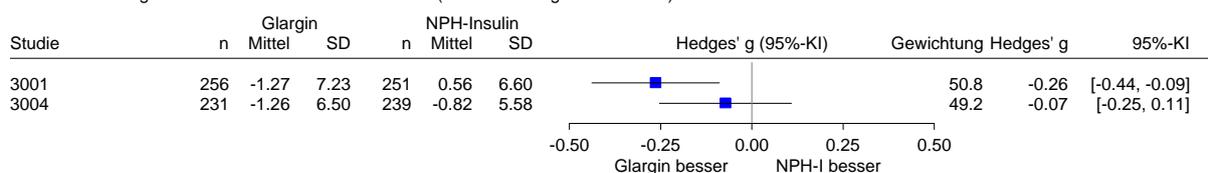
Dimension Behandlungszufriedenheit

In der Studie 3001 trat für die Dimension Behandlungszufriedenheit ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Insulin Glargin auf. Die Berechnung des Hedges' g ergab einen Wert von -0,26 (95 %-KI [-0,44; -0,09]) und somit ein Ergebnis, bei dem die untere Grenze des Konfidenzintervalls unterhalb von -0,2 lag. In der Studie 3004 zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied.

Die metaanalytische Zusammenfassung der Studien 3001 und 3004 zeigte eine Heterogenität ($p = 0,136$), sodass die Berechnung eines gepoolten Schätzers nicht sinnvoll war (Abbildung 18). Beide Studien waren bezüglich der Ergebnisse zur Behandlungszufriedenheit mit einem hohen Verzerrungspotenzial behaftet. Aus den in Abschnitt 5.3.1.5.1 beschriebenen Gründen wurde in diesem Fall der Heterogenität primär das Ergebnis der Studie 3004 für die deutsche Behandlungssituation relevant. Selbst bei alleiniger Betrachtung der statistisch signifikanten Studie 3001 zeigte sich allerdings auch unter Berücksichtigung des hohen Verzerrungspotenzials kein hinreichend großer Effekt, um von einem relevanten Unterschied zugunsten von Insulin Glargin ausgehen zu können.

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

Glargin vs. NPH-Insulin
DTSQs Behandlungszufriedenheit
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird (zur Darstellung der Gewichte)



Heterogenität: $Q=2.22$, $df=1$, $p=0.136$, $I^2=54.9\%$

Abbildung 18: Meta-Analyse – Dimension Behandlungszufriedenheit – DTSQs; Insulin Glargin 1x abends vs. NPH-Insulin 1-2x täglich (Erwachsene)

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

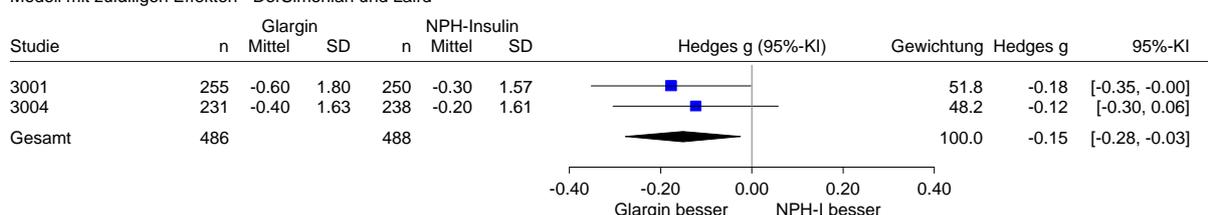
Dimension Hyperglykämiewahrnehmung

Bezüglich der Dimension Hyperglykämiewahrnehmung trat in der Studie 3001 ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Insulin Glargin auf. Die Studie 3004 zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Die metaanalytische Zusammenfassung der Studien ergab einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Insulin Glargin (Abbildung 19). Da jedoch die untere Grenze des Konfidenzintervalls den Wert von 0,2 Punkten nicht überschreitet, blieb die Relevanz des vorliegenden Effekts unklar. In der Sensitivitätsanalyse mit den unadjustierten Mittelwerten zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (Abbildung 20).

Ein Beleg für einen Vorteil von Insulin Glargin war daher aus den vorliegenden Daten nicht abzuleiten.

Glargin vs. NPH-Insulin
DTSQs Hyperglykämiewahrnehmung
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

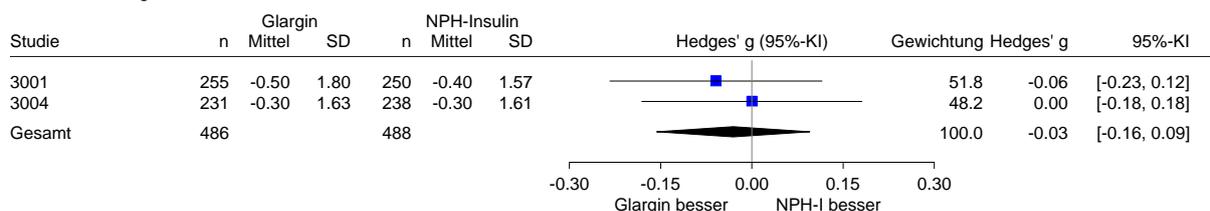


Heterogenität: $Q=0.18$, $df=1$, $p=0.674$, $I^2=0\%$
Gesamteffekt: Z Score=-2.36, $p=0.018$, $\tau=0$

Abbildung 19: Meta-Analyse – Dimension Hyperglykämiewahrnehmung – DTSQs; Insulin Glargin 1x abends vs. NPH-Insulin 1-2x täglich (Erwachsene)

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

Glargin vs. NPH-Insulin
DTSQs Hyperglykämiewahrnehmung
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird



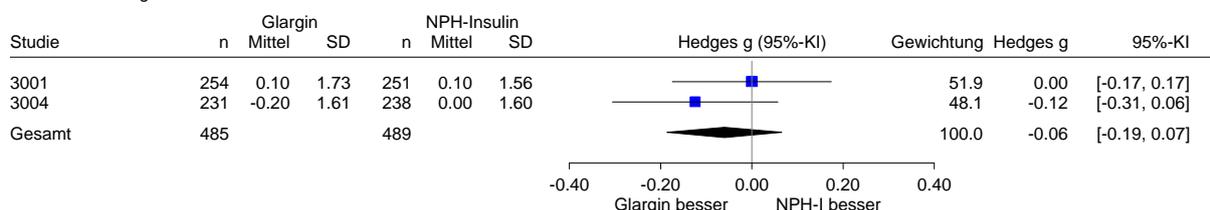
Heterogenität: $Q=0.21$, $df=1$, $p=0.645$, $I^2=0\%$
Gesamteffekt: Z Score=-0.48, $p=0.633$, $\tau=0$

Abbildung 20: Meta-Analyse – Dimension Hyperglykämiewahrnehmung – DTSQs; Insulin Glargin 1x abends vs. NPH-Insulin 1-2x täglich (Sensitivitätsanalyse: unadjustierten Mittelwerte) (Erwachsene)

Dimension Hypoglykämiewahrnehmung

Keine der beiden Studien zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Insulin Glargin und NPH-Insulin. Die Meta-Analyse der beiden Studien ergab ebenfalls keinen Hinweis auf eine Über- oder Unterlegenheit einer der beiden Therapieoptionen (Abbildung 21).

Glargin vs. NPH-Insulin
DTSQs Hypoglykämiewahrnehmung
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird



Heterogenität: $Q=0.94$, $df=1$, $p=0.332$, $I^2=0\%$
Gesamteffekt: Z Score=-0.93, $p=0.351$, $\tau=0$

Abbildung 21: Meta-Analyse – Dimension Hypoglykämiewahrnehmung – DTSQs; Insulin Glargin 1x abends vs. NPH-Insulin 1-2x täglich (Erwachsene)

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

Therapieschema „Insulin Glargin vs. NPH-Insulin jeweils einmal täglich abends“

Beide Studien (3101 und 4010) zum Vergleich Insulin Glargin vs. NPH-Insulin, jeweils einmal täglich abends, verwendeten den Fragebogen DTSQ. Dieser wurde jedoch in den Studien in unterschiedlichen Versionen angewendet. So nutzte die Studie 3101 die Statusversion des DTSQ (DTSQs), während die Studie 4010 die Version verwendete, die Veränderungen erfasst (DTSQc). Da für die Studie 3101 kein Streuungsmaß angegeben war,

konnten die beiden Studien nicht metaanalytisch zusammengefasst werden. Während die Studie 3101 bereits bei endpunktübergreifender Qualitätsbewertung ein hohes Verzerrungspotenzial zeigte, war dies bei der Studie 4010 endpunktspezifisch für die Zielgröße Behandlungszufriedenheit gegeben. Gründe waren insbesondere das offene Studiendesign sowie relevante Unterschiede in der Nichtberücksichtigungsrate zwischen den Gruppen (> 5 Prozentpunkte).

Dimension Behandlungszufriedenheit

Die Studie 4010 zeigte für die Behandlungszufriedenheit einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Insulin Glargin. Das 95 %-Konfidenzintervall für Hedges' g lag vollständig oberhalb der Relevanzgrenze von 0,2. Die Studie 3101 zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Eine metaanalytische Zusammenfassung war aufgrund fehlender Angaben zum Streuungsmaß für die Studie 3101 nicht möglich. Insgesamt blieb die Datenlage, auch aufgrund der Ergebnisunsicherheit der jeweiligen Studien, unklar. Somit liegt kein Beleg für einen Vorteil von Insulin Glargin gegenüber NPH-Insulin, jeweils einmal täglich, bezüglich der Dimension Behandlungszufriedenheit vor.

Dimension Hyperglykämiewahrnehmung

Bei der Dimension Hyperglykämiewahrnehmung zeigte die Studie 3101 einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Insulin Glargin. Wegen fehlender Angaben zur Varianz konnte keine standardisierte Effektgröße (Hedges' g) berechnet werden. Bei der Studie 4010 zeigte sich ein numerischer Unterschied zugunsten von Insulin Glargin, der aber nicht statistisch signifikant war.

Insgesamt ergab sich kein Beleg für einen Vorteil einer der Behandlungsoptionen.

Dimension Hypoglykämiewahrnehmung

Keine der beiden Studien 3101 und 4010 zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Zusammenfassend ergab sich aus den Daten kein Beleg für einen Vorteil für eine der beiden Behandlungsoptionen bezüglich der Hypoglykämiewahrnehmung.

Insulin Detemir vs. NPH-Insulin

Therapieschema „Insulin Detemir vs. NPH-Insulin, jeweils ein- oder zweimal täglich (ab Studienbeginn)“

Die Ergebnisse zur Behandlungszufriedenheit der Studien 1476 und 1582 sind in Tabelle 74 dargestellt.

Tabelle 74: Ergebnisse zur Behandlungszufriedenheit – Insulin Detemir vs. NPH-Insulin – Studien mit Erwachsenen

Studie	Instrument		Scores zu Studienbeginn ^a	Scores am Studienende ^a	Richtung des Effekts	Gruppenunterschied (Detemir – NPH)
Detemir vs. NPH-Insulin						
1476	ITSQ-J	<i>Gesamtscore</i>	86,6 (19,7), N = 182 [D] 82,0 (19,7), N = 92 [NPH]	85,3 (1,1) ^b , N = 182 [D] 81,4 (1,5) ^b , N = 92 [NPH]	↗	3,9 [0,3; 7,6]; p = 0,036 ^c
		<i>Flexibility</i>	16,4 (4,9), N = 189 [D] 16,2 (4,1), N = 95 [NPH]	15,8 (0,3) ^b , N = 189 [D] 15,2 (0,4) ^b , N = 95 [NPH]	↗	0,6 [-0,3; 1,5]; p = 0,225 ^c
		<i>Satisfaction</i>	36,4 (10,2), N = 187 [D] 34,2 (9,8), N = 93 [NPH]	36,4 (0,5) ^b , N = 187 [D] 34,1 (0,8) ^b , N = 93 [NPH]	↗	2,2 [0,4; 4,0]; p = 0,017 ^c
		<i>Taking Insulin</i>	33,6 (7,5), N = 187 [D] 31,4 (8,4), N = 94 [NPH]	33,0 (0,4) ^b , N = 187 [D] 31,7 (0,6) ^b , N = 94 [NPH]	↗	1,3 [-0,3; 2,8]; p = 0,108 ^c
1582	DTSQs	<i>Behandlungszufriedenheit</i>	26,9 (6,1), N = 71 [D] 27,6 (5,4), N = 34 [NPH]	29,6 (6,4), N = 71 [D] 29,6 (3,9), N = 34 [NPH]	↗	0,3; 95 %-KI [-1,9; 2,5]; p = 0,757 ^d
		<i>Hyperglykämiewahrnehmung (DTSQ Item 2)</i>	3,6 (1,7), N = 71 [D] 3,3 (1,7), N = 34 [NPH]	2,1 (1,7), N = 70 [D] 2,6 (1,5), N = 33 [NPH]	↗	-0,5; 95 %-KI [-1,2; 0,2]; p = 0,152 ^e
		<i>Hypoglykämiewahrnehmung (DTSQ Item 3)</i>	2,5 (1,6), N = 71 [D] 2,4 (1,4), N = 34 [NPH]	2,8 (1,5), N = 71 [D] 3,4 (1,4), N = 34 [NPH]	↗	-0,6; 95 %-KI [-1,2; 0,0]; p = 0,053 ^e

(Fortsetzung)

a: Angaben als Mittelwert mit Standardabweichung in Klammern.

b: Werte aus ANOVA, adjustiert nach Baseline, in Klammern Standardfehler.

c: Differenz der adjustierten Mittelwerte am Studienende, in eckigen Klammern 95 % Konfidenzintervall, p-Wert aus ANOVA.

d: ANCOVA adjustiert für Score zu Studienbeginn und Zentrum.

e: Eigene Berechnung mittels t-Test.

[D]: Detemir. [NPH]: Neutrales Protamin Hagedorn Insulin. KI: Konfidenzintervall. DTSQs: Statusversion des Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaires.

(↗): Der Pfeil stellt dar, dass die numerische Veränderung auf der jeweiligen Skala zugunsten von Insulin Detemir gegenüber NPH-Insulin ist; er enthält keine Informationen über die Größe oder Signifikanz des Effektes. (↘): Der Pfeil stellt dar, dass die numerische Veränderung auf der jeweiligen Skala zu ungunsten von Insulin Detemir gegenüber NPH-Insulin ist; er enthält keine Informationen über die Größe oder Signifikanz des Effektes.

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

Ergebnisse der Studie 1476 zum Insulin Treatment Satisfaction Questionnaire-Japan (ITSQ-J)

Die Studie 1476 erhob die Behandlungszufriedenheit mit dem ITSQ-J zum Zeitpunkt nach 48 Wochen. Der Gesamtscore zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Insulin Detemir zum Studienende. Auch die Domäne Satisfaction zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Insulin Detemir. Die Berechnung des Hedges' g ergab einen Wert von 0,26 (95 %-KI [0,01; 0,52]) für den Gesamtscore und 0,32 (95 %-KI [0,07; 0,57]) für die Domäne Satisfaction und somit ein Ergebnis, bei dem die unteren Grenzen des Konfidenzintervalls jeweils unterhalb von 0,2 lag. Der Effekt bei diesem patientenberichteten Endpunkt ist nicht groß genug, als dass er nicht allein durch das offene Studiendesign erklärt werden könnte.

Ergebnisse der Studie 1582 zum Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire (DTSQs)Dimensionen Behandlungszufriedenheit, Hyperglykämiewahrnehmung und Hypoglykämiewahrnehmung

Für die Dimensionen Behandlungszufriedenheit, Hyperglykämiewahrnehmung und Hypoglykämiewahrnehmung zeigte sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin Detemir und NPH-Insulin.

Zusammenfassung:

Zusammenfassend ergab sich aus den Daten kein Beleg für einen Vorteil von Insulin Detemir im Vergleich zu NPH-Insulin, jeweils ein- oder zweimal täglich, in Bezug auf die Behandlungszufriedenheit.

Insulin Detemir vs. Insulin Glargin

Beide Studien 1372 und 1430 zum Therapievergleich Insulin Detemir vs. Insulin Glargin evaluierten die Behandlungszufriedenheit. Dabei verwendete die Studie 1372 den DTSQs und die Studie 1430 den ITSQ.

Die Ergebnisse sind in Tabelle 75 und Tabelle 76 dargestellt.

Tabelle 75: Ergebnisse zur Behandlungszufriedenheit (DTSQs) – Insulin Detemir vs. Insulin Glargin – Studien mit Erwachsenen

Studie	Instrument	Scores zu Studienbeginn ^a	Änderung des Scores Studienende – Baseline ^a	Richtung des Effekts	Gruppenunterschied der Änderung (Detemir – Glargin) ^b
Detemir (2x täglich) vs. Glargin (1x täglich)					
1372	DTSQs				
	<i>Behandlungszufriedenheit</i>	24 (19; 29), N = 154 [D] 27 (22; 31), N = 153 [G]	4 (0; 9), N = 136 [D] 2 (-3; 6), N = 134 [G]	↗	p = 0,008
	<i>Hyperglykämiewahrnehmung (DTSQ Item 2)</i>	3 (2; 4), N = 157 [D] 3 (2; 4), N = 154 [G]	-1 (-2; 0), N = 140 [D] 0 (-2; 1), N = 135 [G]	↗	p = 0,232
	<i>Hypoglykämiewahrnehmung (DTSQ Item 3)</i>	2 (1; 3), N = 156 [D] 1 (1; 3), N = 154 [G]	0 (-1; 1), N = 139 [D] 0 (-1; 1), N = 135 [G]	=	p = 0,484
<p>a: Angaben als Median mit unterem Quartil und oberem Quartil. b: Wilcoxon-Rangsummentest.</p> <p>[D]: Detemir. [G]: Insulin Glargin. DTSQs: Statusversion des Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaires. (↗): Der Pfeil stellt dar, dass die numerische Veränderung auf der jeweiligen Skala zugunsten von Insulin Detemir gegenüber Insulin Glargin ist; er enthält keine Informationen über die Größe oder Signifikanz des Effektes. (↘): Der Pfeil stellt dar, dass die numerische Veränderung auf der jeweiligen Skala zuungunsten von Insulin Detemir gegenüber Insulin Glargin ist; er enthält keine Informationen über die Größe oder Signifikanz des Effektes. = : kein Unterschied zugunsten einer der Behandlungsoptionen.</p> <p><i>kursiv</i>: Angaben laut jeweiligem Studienbericht; in öffentlich zugänglicher Publikation keine oder unzureichende Angaben.</p>					

Tabelle 76: Ergebnisse zur Behandlungszufriedenheit (ITSQ) – Insulin Detemir vs. Insulin Glargin – Studien mit Erwachsenen

Studie	Instrument	Werte zu Studienbeginn ^a	Änderung des Scores (Studienbeginn bis 24 Wochen) ^a	Änderung des Scores (Studienbeginn bis 52 Wochen) ^a	Richtung des Effekts	Gruppenunterschied der Änderung (Detemir – Glargin)	
Detemir (1x oder 2x täglich) vs. Glargin (1x täglich)							
1430	ITSQ	Gesamtscore	68,0 (15,9), N = 280 [D] 68,5 (15,8), N = 141 [G]	3,7 ^b (0,9) ^c , N = 255 [D] 1,5 ^b (1,2) ^c , N = 124 [G]	4,7 ^b (0,9) ^c , N = 247 [D] 4,3 ^b (1,2) ^c , N = 121 [G]	↗	0,3; 95 %-KI [-2,5; 3,1]; p = 0,823 ^d (52 Wochen)
		Dimension Inconvenience	75,7 (18,9), N = 288 [D] 74,5 (20,2), N = 141 [G]	2,0 (15,7), N = 273 [D] -0,2 (16,2), N = 133 [G]	3,4 (17,3), N = 265 [D] 2,5 (16,3), N = 123 [G]	↗	0,9; 95 %-KI [-2,8; 4,6] p = 0,628 ^e (52 Wochen)
		Dimension Lifestyle	63,6 (23,0), N = 290 [D] 63,9 (22,3), N = 141 [G]	1,6 (20,0), N = 274 [D] -0,4 (21,5), N = 132 [G]	2,5 (21,8), N = 267 [D] 1,6 (21,4), N = 125 [G]	↗	0,9; 95 %-KI [-3,7; 5,5] p = 0,702 ^e (52 Wochen)
		Dimension Hypoglycaemic control	67,9 (19,2), N = 287 [D] 69,7 (18,6), N = 141 [G]	1,2 (22,1), N = 270 [D] 0,8 (18,8), N = 133 [G]	3,1 (22,8), N = 263 [D] 1,7 (20,2), N = 125 [G]	↗	1,4; 95 %-KI [-3,3; 6,1] p = 0,558 ^e (52 Wochen)
		Dimension Glycaemic control	56,8 (24,0), N = 287 [D] 59,5 (24,3), N = 141 [G]	11,4 (26,3), N = 269 [D] 7,5 (24,4), N = 131 [G]	14,1 (26,1), N = 260 [D] 12,1 (23,1), N = 124 [G]	↗	2,0; 95 %-KI [-3,4; 7,4] p = 0,467 ^e (52 Wochen)
		Dimension Delivery system	75,4 (18,5), N = 284 [D] 75,1 (16,6), N = 141 [G]	3,9 (15,8), N = 265 [D] 1,7 (16,4), N = 129 [G]	4,5 (15,7), N = 257 [D] 4,7 (15,7), N = 123 [G]	↘	-0,2; 95 %-KI [-3,6; 3,2] p = 0,908 ^e (52 Wochen)
<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 Behandlung, Land und Score zu Studienbeginn.</p> <p>ITSQ: Insulin treatment satisfaction questionnaire. ANCOVA: Analysis of covariance. ITT: Intention-to-Treat. [D]: Insulin Detemir. [G]: Insulin Glargin. KI: Konfidenzintervall. (↗): Der Pfeil stellt dar, dass die numerische Veränderung auf der jeweiligen Skala zugunsten von Insulin Detemir gegenüber Insulin Glargin ist; er enthält keine Informationen über die Größe oder Signifikanz des Effektes. (↘): Der Pfeil stellt dar, dass die numerische Veränderung auf der jeweiligen Skala zu ungunsten von Insulin Detemir gegenüber Insulin Glargin ist; er enthält keine Informationen über die Größe oder Signifikanz des Effektes.</p> <p><i>kursiv:</i> Angaben laut jeweiligem Studienbericht; in öffentlich zugänglicher Publikation keine oder unzureichende Angaben.</p>							

Therapieschema „Insulin Detemir zweimal täglich abends und morgens vs. Insulin Glargin einmal täglich abends“

Ergebnisse der Studie 1372 zum Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire (DTSQ)

Dimension Behandlungszufriedenheit

Für die Dimension Behandlungszufriedenheit des DTSQs zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Insulin Detemir (Tabelle 75). Eine Umrechnung des Effekts in Einheiten der Standardabweichung war aufgrund der Angaben und Modellvoraussetzungen nicht möglich. In Anbetracht der hohen Nichtberücksichtigungsrate von über 15 % und des offenen Studiendesigns und des damit verbundenen hohen Verzerrungspotenzials ist davon unabhängig unklar, ob der Effekt groß genug ist, um nicht allein durch Bias erklärt werden zu können. Darüber hinaus ist problematisch, dass auch für die Bewertung zu Studienende die statische Version des DTSQ (DTSQs) verwendet wurde. Die geringere Zunahme des Gesamtscores unter Insulin Glargin könnte daher zumindest teilweise auch durch einen Deckeneffekt bedingt sein, da die Ausgangswerte unter Insulin Glargin höher waren als unter Insulin Detemir.

Dimensionen Hyperglykämiewahrnehmung und Hypoglykämiewahrnehmung

Für die Dimensionen Hyperglykämiewahrnehmung und Hypoglykämiewahrnehmung zeigte sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin Detemir und Insulin Glargin (Tabelle 75).

Zusammenfassend ergab sich kein Beleg für einen Vorteil eines der Insulinanaloga gegenüber dem anderen in Bezug auf die Behandlungszufriedenheit.

Therapieschema „Insulin Detemir vs. Insulin Glargin, jeweils einmal täglich (zu Studienbeginn) oder für Insulin Detemir zweimal täglich (ggf. im Studienverlauf)“

Ergebnisse der Studie 1430 zum Insulin Treatment Satisfaction Questionnaire (ITSQ)

Die Studie 1430 erhob die Behandlungszufriedenheit mit dem ITSQ sowohl zum Zeitpunkt nach 24 Wochen als auch zum Studienende (52 Wochen). Der Gesamtscore zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Studienende. Bei der eigenen Berechnung mittels t-Test ergab sich auch für die einzelnen Dimensionen jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Therapieoptionen.

Zusammenfassend ergab sich kein Beleg für einen Vorteil eines der Insulinanaloga gegenüber dem anderen in Bezug auf die Behandlungszufriedenheit.

5.3.1.6 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Angaben zu sonstigen unerwünschten Ereignissen (anderen als Hyper- oder Hypoglykämien) waren primär den Studienberichten zu entnehmen. Dabei enthielten die zusammenfassenden Ergebnisse (Ereignisse insgesamt, Studienabbrecher wegen unerwünschter Ereignisse) allerdings auch Ereignisse, die auf Hyper- oder Hypoglykämien zurückzuführen waren. Dies wird nachfolgend bei der Interpretation der Daten berücksichtigt, sofern dies möglich war. Keine der Studien war darauf ausgelegt, primär generelle Sicherheitsaspekte der langwirksamen Insulinanaloga zu untersuchen. In Tabelle 77 bis Tabelle 79 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. 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“ [31] im Zusammenhang mit der Anwendung langwirksamer Insulinanaloga thematisiert wurde. Darüber hinaus werden Informationen zum Körpergewicht und BMI dargestellt.

Das Auftreten der oben aufgeführten unerwünschten Ereignisse wurde als nur bedingt abhängig vom jeweiligen angewandten Therapieschema angesehen. Da jedoch unter den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen auch ein relevanter Anteil von schwerwiegenden Hypoglykämien war, wurden neben einer zusammenfassenden Betrachtung aller Studien zu einem Therapievergleich (Insulin Glargin vs. NPH-Insulin, Insulin Detemir vs. NPH-Insulin sowie Insulin Detemir vs. Insulin Glargin) im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse Auswertungen nach den jeweiligen Therapieschemata vorgenommen.

Insulin Glargin vs. NPH-Insulin

Die relevanten Angaben zur Zielgröße unerwünschte Arzneimittelwirkungen für den Vergleich Insulin Glargin vs. NPH-Insulin sind in Tabelle 77 dargestellt.

Tabelle 77: Unerwünschte Ereignisse zur Fragestellung Insulin Glargin vs. NPH-Insulin – Studien mit Erwachsenen

Studie	Schwerwiegende UE ^a	Therapieabbrüche wegen UE	Reaktionen an der Injektionsstelle ^a	Gewichtszunahme (kg)	Zunahme des BMI (kg/m ²)
Glargin vs. NPH-Insulin					
3001	25 (8,6 %) [G] vs. 28 (9,6 %) [NPH]; p = 0,714 ^b	4 (1,4 %) [G] vs. 3 (1,0 %) [NPH]; p = 0,751 ^b	26 (8,9 %) [G] vs. 28 (9,6 %) [NPH]; p = 0,835 ^b	k. A. ^c	k. A.
3004	33 (12,5 %) [G] vs. 37 (13,7 %) [NPH]; p = 0,680 ^b	8 (3,0 %) [G] vs. 1 (0,4 %) [NPH]; p = 0,017	40 (15,2 %) [G] vs. 28 (10,4 %) [NPH]; p = 0,098 ^b	k. A. ^c	k. A.
3101	7 (5,1 %) [G] vs. 7 (4,9 %) [NPH]; p = 0,935 ^b	2 (1,4 %) [G] vs. 1 (0,7 %) [NPH]; p = 0,599 ^b	3 (2,2 %) [G] vs. 2 (1,4 %) [NPH]; p = 0,710 ^b	0,59 [G] ^e vs. 0,43 [NPH] ^e ; p: k. A.	k. A.
4010	9 (14,5 %) ^d [G] vs. 5 (7,9 %) ^d [NPH]; p = 0,244 ^b	0 (0,0 %) [G] vs. 1 (1,6 %) [NPH]; p = 0,402 ^b	k. A. ^f	1,92 [G] vs. 2,40 [NPH]; p = 0,409	k. A.

(Fortsetzung)

Tabelle 77 (Fortsetzung): Unerwünschte Ereignisse zur Fragestellung Insulin Glargin vs. NPH-Insulin – Studien mit Erwachsenen

Studie	Schwerwiegende UE ^a	Therapieabbrüche wegen UE	Reaktionen an der Injektionsstelle ^a	Gewichtszunahme (kg)	Zunahme des BMI (kg/m ²)
Glargin vs. NPH-Insulin					
4019	2 (2,4 %) ^d [G] vs. 0 (0 %) ^d [NPH]; p = 0,168 ^b	0 (0 %) [G] vs. 0 (0 %) [NPH]	0 (0 %) [G] vs. 0 (0 %) [NPH]	0,01 [G] vs. 0,39 [NPH]; p = 0,318	k. A.
Porcellati 2004	3 (4,9 %) [G] vs. 2 (3,3 %) [NPH]; p = 0,716 ^b	0 (0 %) [G] vs. 0 (0 %) [NPH] ^g	k. A.	k. A.	k. A.
<p>a: Angaben als „Patienten mit mindestens einem Ereignis“.</p> <p>b: Eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [63]).</p> <p>c: Laut Studienbericht keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>d: Eigene Berechnung der absoluten Patientenzahlen aus den Prozentangaben.</p> <p>e: Eigene Berechnung aus den Angaben zu Studienbeginn und -ende.</p> <p>f: Angaben für einzelne Unterkategorien ohne gemeinsame Angabe für die Klasse „injection site reactions“, daher nicht verwertbar.</p> <p>g: Angaben der Autoren (persönliche Kommunikation vom 16.01.2007).</p> <p>UE: unerwünschte Ereignisse. k. A.: keine Angaben. [G]: Insulin Glargin. [NPH]: NPH-Insulin. BMI: Body-Mass-Index. <i>kursiv</i>: Angaben laut jeweiligem Studienbericht; in öffentlich zugänglichen Publikationen keine oder unzureichende Angaben.</p>					

Insulin Glargin vs. NPH-Insulin

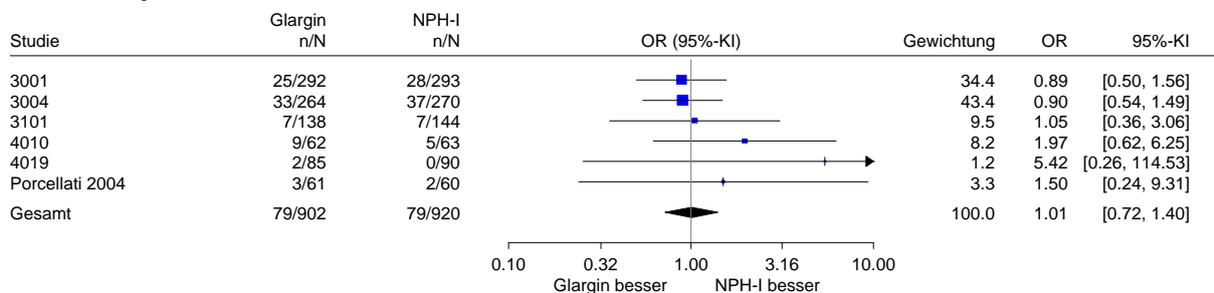
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Angaben zu Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis fanden sich für alle Studien zu dieser Fragestellung. Insgesamt zeigte sich bezüglich dieses Endpunkts, abgesehen von der Studie 4010, kein auffälliger Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Die metaanalytische Zusammenfassung aller Studien zeigte ebenfalls keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Therapieoptionen (Abbildung 22). Im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse wurden die Studien jeweils nach Therapieschema metaanalytisch ausgewertet, um den Einfluss der Therapieschemata zu untersuchen (Abbildung 23 bis Abbildung 25). Auch die Sensitivitätsanalysen zeigten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Zusammenfassend zeigte sich kein Beleg für einen Vor- oder Nachteil von Insulin Glargin gegenüber NPH-Insulin in Bezug auf schwerwiegende unerwünschte Ereignisse. Da sich weder zu schwerwiegenden Hypoglykämien (Abschnitt 5.3.1.3.3) noch zu schwerwiegenden Hyperglykämien (Abschnitt 5.3.1.2) statistisch signifikante Unterschiede zwischen Insulin Glargin und NPH-Insulin zeigten, ist dies auch für die sonstigen schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (andere als Hypo- oder Hyperglykämien) wahrscheinlich.

Glargin vs. NPH-Insulin

Anzahl an Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden UE
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird



Heterogenität: $Q=3.05$, $df=5$, $p=0.693$, $I^2=0\%$
Gesamteffekt: $Z\text{ Score}=0.04$, $p=0.972$, $Tau=0$

Abbildung 22: Meta-Analyse zur Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen; Insulin Glargin vs. NPH-Insulin (alle Therapieschemata) (Erwachsene)

Glargin vs. NPH-Insulin
Anzahl an Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden UE
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

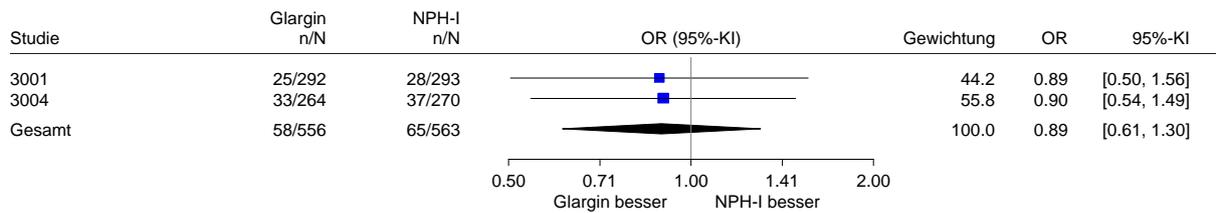


Abbildung 23: Meta-Analyse zur Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen; Insulin Glargin vs. NPH-Insulin (Sensitivitätsanalyse: Studien 3001 und 3004) (Erwachsene)

Glargin vs. NPH-Insulin
Anzahl an Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden UE
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

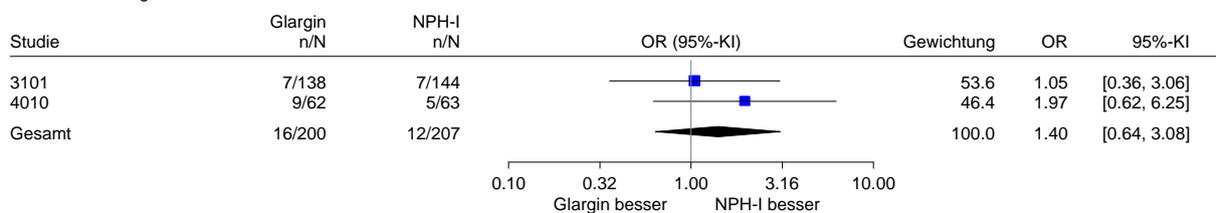


Abbildung 24: Meta-Analyse zur Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen; Insulin Glargin vs. NPH-Insulin (Sensitivitätsanalyse: Studien 3101 und 4010) (Erwachsene)

Glargin vs. NPH-Insulin
Anzahl an Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden UE
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

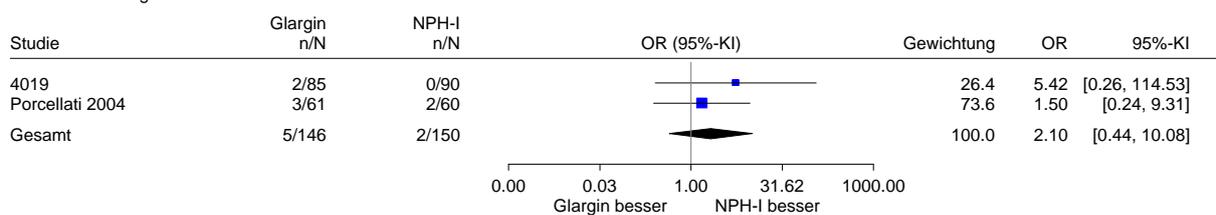


Abbildung 25: Meta-Analyse zur Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen; Insulin Glargin vs. NPH-Insulin (Sensitivitätsanalyse: Studien 4019 und Porcellati 2004) (Erwachsene)

Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse

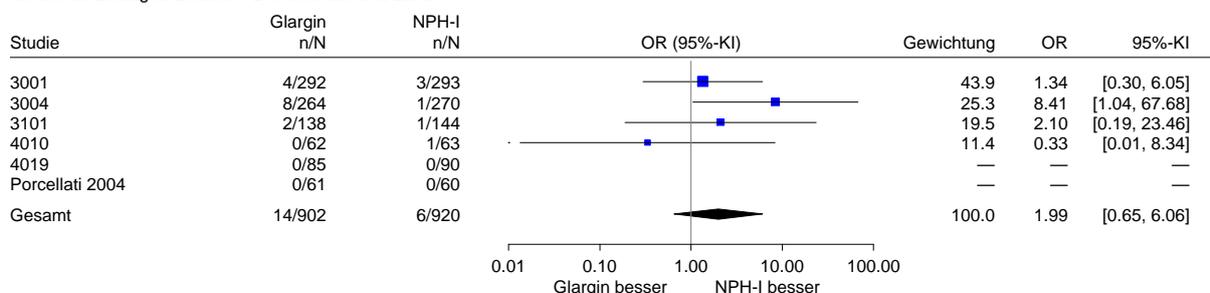
Zu den Therapieabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse fanden sich zu allen Studien Angaben (für die Studien 4010 und 4019 lagen diese Angaben lediglich im Studienbericht vor). Nur in der Studie 3004 lag ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen vor, und zwar zuungunsten von Insulin Glargin. Die Studien 4019 und Porcellati 2004 wiesen keine Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen auf. In der Meta-Analyse aller Studien zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (Abbildung 26).

Zusammenfassend zeigte sich kein Beleg für einen Vor- oder Nachteil von Insulin Glargin gegenüber von NPH-Insulin in Bezug auf Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse.

Glargin vs. NPH-Insulin

Anzahl an Patienten mit Therapieabbruch wegen UE

Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird



Heterogenität: $Q=3.36$, $df=3$, $p=0.340$, $I^2=10.6\%$
Gesamteffekt: $Z\text{ Score}=1.21$, $p=0.227$, $\tau=0.383$

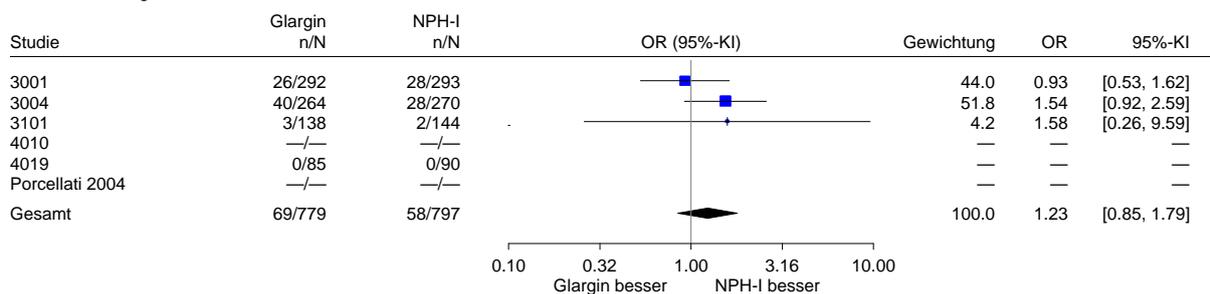
Abbildung 26: Meta-Analyse zu Therapieabbrüchen wegen unerwünschter Ereignisse; Insulin Glargin vs. NPH-Insulin (alle Therapieschemata) (Erwachsene)

Reaktionen an der Injektionsstelle

Für alle Studien außer Porcellati 2004 und Studie 4010 fanden sich verwertbare Angaben zu Reaktionen an der Injektionsstelle. Bezogen auf die Einzelstudien zeigten sich bezüglich dieses Parameters keine auffälligen Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Die Meta-Analyse der Studien zeigte ebenfalls keinen statistisch signifikanten Unterschied (Abbildung 27).

Zusammenfassend zeigte sich kein Beleg für einen Vor- oder Nachteil von Insulin Glargin gegenüber NPH-Insulin in Bezug auf Reaktionen an der Injektionsstelle.

Glargin vs. NPH-Insulin
Anzahl an Patienten mit Reaktionen an der Injektionsstelle
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird



Heterogenität: $Q=1.81$, $df=2$, $p=0.405$, $I^2=0\%$
Gesamteffekt: Z Score= 1.11 , $p=0.268$, $Tau=0$

Abbildung 27: Meta-Analyse zur Anzahl der Patienten mit Reaktionen an der Einstichstelle; Insulin Glargin vs. NPH-Insulin (alle Therapieschemata) (Erwachsene)

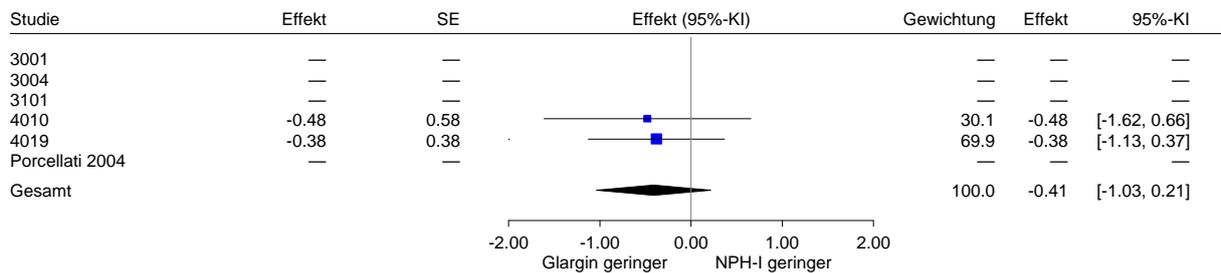
Veränderung des Körpergewichts und des BMI

Für 3 Studien fanden sich Angaben zum Gewichtsverlauf (3101, 4010, 4019). In den Studien 3101 und 4010 kam es zu einer Gewichtszunahme in beiden Behandlungsgruppen. Diese reichte im Mittel von 0,4 kg bis 2,4 kg. In der Studie 4019 kam es nur in der NPH-Insulin-Gruppe zu einer geringfügigen Gewichtszunahme (im Mittel 0,4 kg). In der Meta-Analyse zur Änderung des Körpergewichts konnte die Studie 3101 wegen fehlender Varianzangaben nicht berücksichtigt werden. Die metaanalytische Zusammenfassung der Studien 4010 und 4019 zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ist nicht davon auszugehen, dass die Nichtberücksichtigung der Studie 3101 das Ergebnis wesentlich beeinflussen würde, da sich dort eine geringfügig stärkere Gewichtszunahme unter Insulin Glargin zeigte.

Angaben zum Verlauf des BMI fanden sich in keiner der Studien.

Zusammenfassend zeigte sich kein Nachweis eines Unterschieds zwischen Insulin Glargin und NPH-Insulin in Bezug auf die Änderung des Körpergewichts bzw. des BMI.

Glargin vs. NPH-Insulin
Gewichtszunahme
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird



Heterogenität: $Q=0.02$, $df=1$, $p=0.885$, $I^2=0\%$
Gesamteffekt: Z Score=-1.29, $p=0.197$, $\tau=0$

Abbildung 28: Meta-Analyse zur Änderung des Körpergewichts; Insulin Glargin vs. NPH-Insulin (alle Therapieschemata) (Erwachsene)

Zusammenfassung unerwünschte Arzneimittelwirkungen

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

Insulin Detemir vs. NPH-Insulin

Die Angaben zur Zielgröße unerwünschte Arzneimittelwirkungen für den Vergleich Insulin Detemir vs. NPH-Insulin sind in Tabelle 78 dargestellt.

Tabelle 78: Unerwünschte Ereignisse zur Fragestellung Insulin Detemir vs. NPH-Insulin – Studien mit Erwachsenen

Studie	Schwerwiegende UE	Therapieabbrüche wegen UE	Reaktionen an der Injektionsstelle ^a	Gewichtszunahme (kg)	Zunahme des BMI (kg/m ²)
Detemir vs. NPH-Insulin					
1335	26 (5,3 %) [D] vs. 11 (4,3 %) [NPH]; p = 0,571 ^c	5 (1,0 %) [D] vs. 2 (0,8 %) [NPH]; p = 0,761 ^c	16 (3,3 %) [D] vs. 2 (0,8 %) [NPH] ^d ; p = 0,037 ^c	-0,23 (2,83) [D] vs. 0,31 (2,93) [NPH]; p = 0,024	k. A.
1476	13 (6,6 %) [D] vs. 10 (10,2 %) [NPH]; p = 0,318 ^c	3 (1,5 %) [D] vs. 1 (1,0 %) [NPH]; p = 0,791 ^c	k. A.	Gruppenunterschied: -0,92; 95 %-KI [-1,51; -0,33] p = 0,002	k. A.
1582	6 (8,0 %) [D] vs. 1 (2,6 %) [NPH]; p = 0,317 ^c	2 (2,7 %) [D] vs. 0 (0,0 %) [NPH]; p = 0,334 ^c	5 (6,7 %) [D] vs. 1 (2,6 %) [NPH]; p = 0,399 ^c	-0,36 (2,47) [D] vs. 0,27 (3,06) [NPH]; p = 0,468	k. A.
1595	50 (15,1 %) [D] vs. 27 (16,5 %) [NPH]; p = 0,714 ^c	13 (3,9 %) [D] vs. 1 (0,6 %) [NPH]; p = 0,036 ^c	k. A. ^e	1,71 (0,26) ^f [D] ^g vs. 2,71 (0,37) ^f [NPH] ^g p = 0,024	k. A.

(Fortsetzung)

a: Angaben als „Patienten mit mindestens einem Ereignis“.

b: Angabe als mittlere Änderung im Studienverlauf mit Standardabweichung in Klammern, sofern nicht anders angegeben.

c: Eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [63]).

d: Angegeben als möglicherweise in Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend.

e: Angaben im Studienbericht widersprüchlich, daher nicht verwertbar.

f: Standardfehler.

g: Auswertung basierend auf 320 [D] und 159 [NPH] Patienten. Es wurden nur Patienten mit einem Messwert von mindestens 12 Wochen nach Behandlungsbeginn eingeschlossen.

UE: unerwünschte Ereignisse. k. A.: keine Angaben. [D]: Insulin Detemir. [NPH]: NPH-Insulin. BMI: Body-Mass-Index.

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

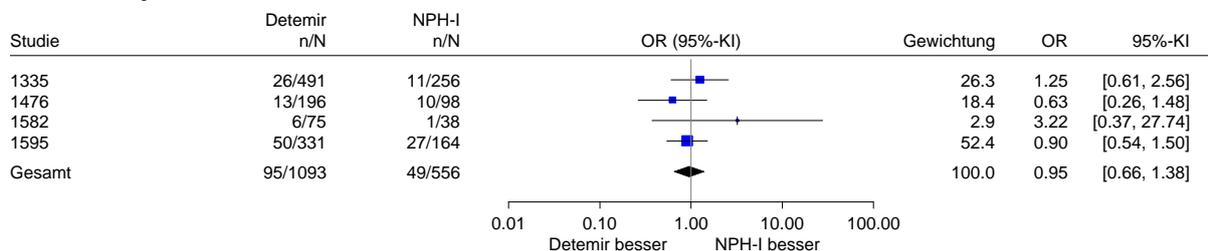
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Die Angaben in den Publikationen Russel-Jones 2004 zur Studie 1335 und Bartley 2007 zur Studie 1595 wurden durch Angaben aus dem Studienbericht ergänzt. Es lagen daher für alle Studien ausreichend transparente Daten bezüglich schwerwiegender unerwünschter Ereignisse vor. In der zusammenfassenden Meta-Analyse zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (Abbildung 29). Die Sensitivitätsanalyse zum Therapieschema Insulin Detemir vs. NPH-Insulin, jeweils ein- oder zweimal täglich ab Studienbeginn, war heterogen ($p = 0,166$), sodass die Berechnung eines gepoolten Schätzers nicht sinnvoll war (Abbildung 30). In beiden Studien zu diesem Therapieschema zeigte sich allerdings kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Zusammenfassend zeigt sich kein Beleg für einen Vor- oder Nachteil von Insulin Detemir gegenüber NPH-Insulin in Bezug auf schwerwiegende unerwünschte Ereignisse. In Bezug auf schwerwiegende Hypoglykämien hatten auffällig weniger Patienten unter Insulin Detemir ein solches Ereignis erlitten als unter NPH-Insulin (23 von 1093 vs. 21 von 556; siehe Abschnitt 5.3.1.3.3). Da solche Ereignisse jedoch nur einen Bruchteil der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse insgesamt ausmachten, ist nicht davon auszugehen, dass hierdurch die Aussage für sonstige schwerwiegende unerwünschte Ereignisse qualitativ beeinflusst wurde.

Detemir vs. NPH-Insulin

Anzahl an Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden UE
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird



Heterogenität: $Q=2.73$, $df=3$, $p=0.436$, $I^2=0\%$
Gesamteffekt: Z Score=-0.25, $p=0.800$, Tau=0

Abbildung 29: Meta-Analyse zur Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen; Insulin Detemir vs. NPH-Insulin (alle Therapieschemata) (Erwachsene)

Detemir vs. NPH-Insulin

Anzahl an Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden UE

Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird (zur Darstellung der Gewichte)

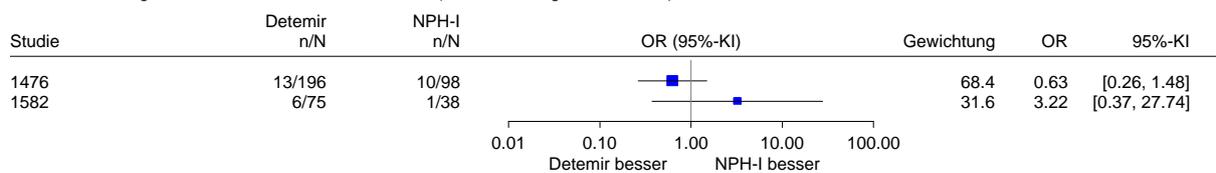


Abbildung 30: Meta-Analyse zur Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen; Insulin Detemir vs. NPH-Insulin (Sensitivitätsanalyse: Studien 1476 und 1582) (Erwachsene)

Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen

Angaben zu Therapieabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse fanden sich zu allen Studien. In der Studie 1595 traten statistisch signifikant mehr Therapieabbrüche unter Insulin Detemir auf. In der Publikation Bartley 2007 zur Studie 1595 wurden als Gründe das offene Studiendesign und mit der Studienmedikation verbundene Bedenken der Patienten angegeben. Ein spezifischer Grund für diesen Gruppenunterschied ließ sich im Studienbericht nicht identifizieren. Für die weiteren Studien zeigte sich bezüglich der Therapieabbrecher wegen unerwünschter Ereignisse kein numerisch auffälliger Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. In der Meta-Analyse zeigte sich ein numerisch auffälliger, statistisch nicht signifikanter Unterschied zuungunsten von Insulin Detemir (Abbildung 31).

Zusammenfassend zeigte sich kein Beleg für einen Vor- oder Nachteil von Insulin Detemir gegenüber NPH-Insulin in Bezug auf Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen.

Detemir vs. NPH-Insulin

Anzahl an Patienten mit Therapieabbruch wegen UE

Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

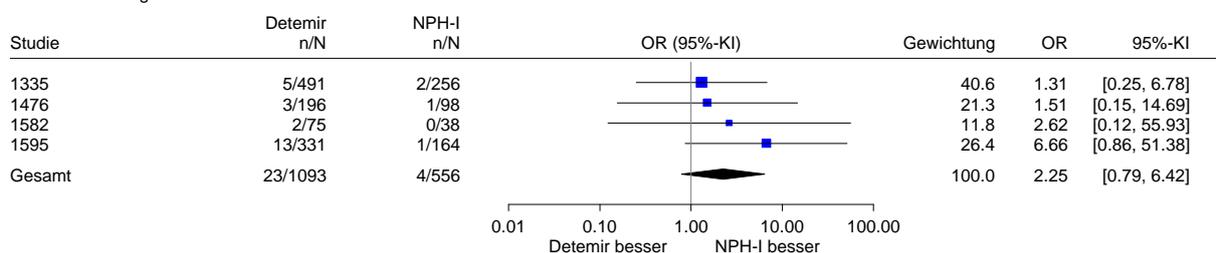


Abbildung 31: Meta-Analyse zu Therapieabbrüchen wegen unerwünschter Ereignisse; Insulin Detemir vs. NPH-Insulin (alle Therapieschemata) (Erwachsene)

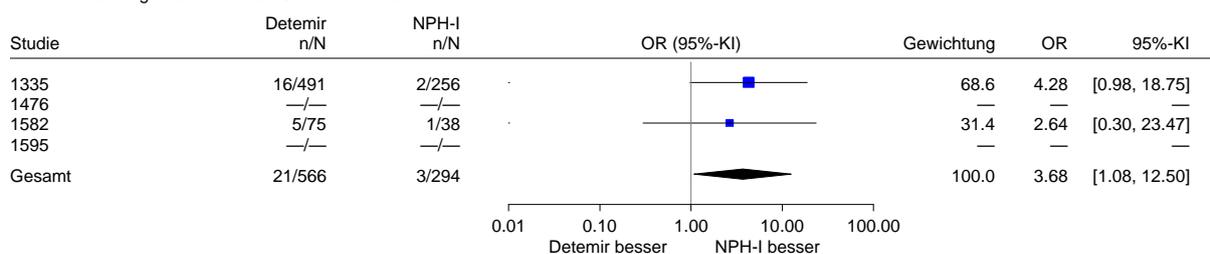
Reaktionen an der Injektionsstelle

Für den Vergleich Insulin Detemir vs. NPH-Insulin fanden sich Angaben zu Reaktionen an der Injektionsstelle ausschließlich in den Studienberichten der Studien 1335, 1582 und 1595. Dabei waren die Angaben in der Studie 1595 widersprüchlich und deswegen nicht auszuwerten.² Somit lagen nur für die Studien 1335 und 1582 Angaben zu Reaktionen an der Injektionsstelle vor. Bezogen auf die Einzelstudien zeigte sich jeweils ein numerisch auffälliger Unterschied in beiden Studien zuungunsten von Insulin Detemir. Für Studie 1335 war dieser auch statistisch signifikant ($p = 0,037$, eigene Berechnung [CSZ-Test]). In der Meta-Analyse zeigte sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Insulin Detemir. Die Ergebnissicherheit dieser Meta-Analyse ist jedoch aufgrund der ergebnisunsicheren Studie 1582 und der fehlenden Daten für die Studien 1476 und 1595 eingeschränkt.

Zusammenfassend ergab sich aus den Daten ein Hinweis auf einen Nachteil von Insulin Detemir gegenüber NPH-Insulin in Bezug auf Reaktionen an der Injektionsstelle.

Detemir vs. NPH-Insulin

Anzahl an Patienten mit Reaktionen an der Injektionsstelle
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird



Heterogenität: $Q=0.13$, $df=1$, $p=0.720$, $I^2=0\%$
Gesamteffekt: Z Score=2.09, $p=0.037$, Tau=0

Abbildung 32: Meta-Analyse zur Anzahl der Patienten mit Reaktionen an der Injektionsstelle; Insulin Detemir vs. NPH-Insulin (Erwachsene)

Körpergewicht und BMI

In 2 der 4 Studien verloren die Patienten im Mittel unter Insulin Detemir an Gewicht, während die Patienten unter NPH-Insulin an Gewicht zugenommen hatten (1335, 1582). Für die Studie 1476 fanden sich Angaben zum Gruppenunterschied, aber nicht zum Gewichtsverlauf während der Studie. In den Studien 1335 und 1476 war der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen statistisch signifikant. In der Studie 1595 nahmen die Patienten in beiden Gruppen an Gewicht zu. Dabei war bei Patienten in der Insulin-Detemir-

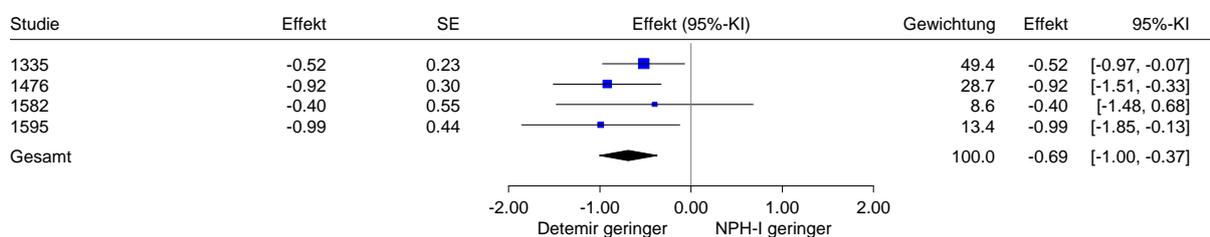
² Die Ergebnisse der Studie 1595 waren allerdings kongruent zu denen der beiden Studien 1335 und 1582: „Application site disorders apart from lipodystrophy were more common with insulin detemir and included mostly single episodes of bruising, induration, inflammation, pruritus, or swelling at the injection site.“

Gruppe die Gewichtszunahme statistisch signifikant geringer als in der NPH-Insulin-Gruppe. Die Differenzen der Mittelwerte zwischen den Gruppen bewegten sich zwischen 0,5 kg und 1,0 kg. Eine Meta-Analyse der Ergebnisse dieser Studien zeigte eine statistisch signifikant geringere mittlere Gewichtszunahme unter Insulin Detemir (Differenz: ca. 0,7 kg).

Angaben zur Änderung des BMI fanden sich in keiner Studie zum Vergleich Insulin Detemir vs. NPH-Insulin.

Zusammenfassend gibt es einen Nachweis einer geringeren Gewichtszunahme unter Insulin Detemir gegenüber NPH-Insulin von im Mittel ca. 0,7 kg. Die klinische Relevanz dieses Unterschieds ist unklar.

Detemir vs. NPH-Insulin
Gewichtszunahme
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird



Heterogenität: $Q=1.87$, $df=3$, $p=0.600$, $I^2=0\%$
Gesamteffekt: Z Score=-4.26, $p<0.001$, Tau=0

Abbildung 33: Meta-Analyse zur Änderung des Körpergewichts; Vergleich Insulin Detemir vs. NPH-Insulin (alle Therapieschemata) (Erwachsene)

Zusammenfassung unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Insgesamt gibt es keinen Beleg für ein höheres oder geringeres allgemeines Schadenpotenzial von Insulin Detemir gegenüber NPH-Insulin, gemessen am Auftreten von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen und Studienabbruchern wegen unerwünschter Ereignisse. Es gibt einen Hinweis auf einen Nachteil von Insulin Detemir gegenüber NPH-Insulin in Bezug auf Reaktionen an der Injektionsstelle. Zudem gibt es einen Nachweis einer geringeren Gewichtszunahme unter Insulin Detemir im Vergleich mit NPH-Insulin, die jedoch von unklarer klinischer Relevanz ist (im Mittel ca. 0,7 kg über eine Studiendauer von 6 bis 24 Monaten).

Insulin Detemir vs. Insulin Glargin

Die relevanten Angaben zur Zielgröße unerwünschte Arzneimittelwirkungen für den Vergleich Insulin Detemir vs. Insulin Glargin sind in Tabelle 79 dargestellt.

Tabelle 79: Unerwünschte Ereignisse zur Fragestellung Insulin Detemir vs. Insulin Glargin – Studien mit Erwachsenen

Studie	Schwerwiegende UE ^a	Therapieabbrüche wegen UE	Reaktionen an der Injektionsstelle ^a	Gewichtszunahme (kg) ^b	Zunahme des BMI (kg/m ²)
Detemir vs. Glargin					
1372	14 (8,7 %) [D] vs. 11 (6,9 %) [G]; p = 0,577 ^c	3 (1,9 %) [D] vs. 1 (0,6 %) [G]; p = 0,474 ^c	6 (3,7 %) [D] vs. 4 (2,5 %) [G]; p = 0,560 ^c	0,52 ± 0,26 [D] vs. 0,96 ± 0,25 [G]; p = 0,193 ^d	k. A.
1430	35 (11,7 %) [D] vs. 7 (4,9 %) [G]; p = 0,022 ^c	6 (2,0 %) [D] vs. 4 (2,8 %) [G]; p = 0,677 ^c	18 (6,0 %) [D] vs. 2 (1,4 %) [G]; p = 0,030 ^c	0,36 ± 0,25 [D] vs. 0,42 ± 0,34 [G]; p = 0,888 ^e	k. A.
<p>a: Angaben als „Patienten mit mindestens einem Ereignis“.</p> <p>b: Angabe als mittlere Änderung im Studienverlauf mit Standardfehler in Klammern.</p> <p>c: Eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [63]).</p> <p>d: Adjustiert für Zentrum und Gewicht zu Studienbeginn.</p> <p>e: Adjustiert für Land und Gewicht zu Studienbeginn.</p> <p>UE: unerwünschte Ereignisse. k. A.: keine Angaben. [D]: Insulin Detemir. [G]: Insulin Glargin. BMI: Body-Mass-Index. kursiv: Angaben laut jeweiligem Studienbericht; in öffentlich zugänglichen Publikationen keine oder unzureichende Angaben.</p>					

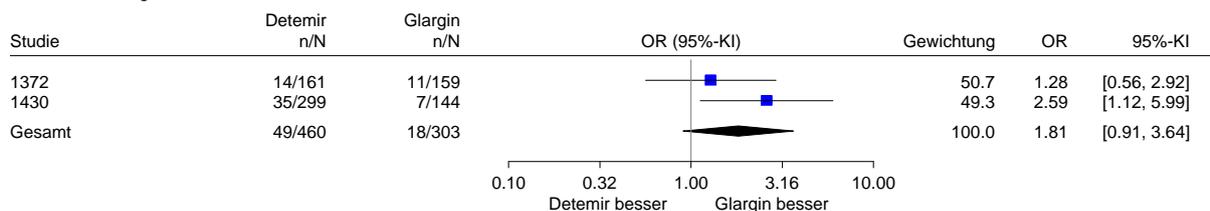
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Angaben zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen fanden sich in den Studienberichten der beiden Studien zum Vergleich Insulin Detemir vs. Insulin Glargin. In der Studie 1430 zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zu Ungunsten von Insulin Detemir, während die Raten zwischen den Gruppen in der Studie 1372 vergleichbar waren. Die Meta-Analyse beider Therapieschemata zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Zusammenfassend zeigte sich kein Beleg für einen Vor- oder Nachteil von Insulin Detemir gegenüber Insulin Glargin in Bezug auf schwerwiegende unerwünschte Ereignisse. Für sonstige schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (andere als Hyper- oder Hypoglykämien) ist dies jedoch unklar. Zwar zeigte sich weder zu schwerwiegenden Hyperglykämien (Abschnitt 5.3.1.2) noch zu schwerwiegenden Hypoglykämien (Abschnitt 5.3.1.3.3) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin Detemir und Insulin Glargin, allerdings könnten hier schon geringe Änderungen der Ereignisraten zu einem statistisch signifikanten Ergebnis führen (siehe Abbildung 34).

Detemir vs. Glargin

Anzahl an Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden UE
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird



Heterogenität: $Q=1.40$, $df=1$, $p=0.236$, $I^2=28.7\%$
Gesamteffekt: $Z\text{ Score}=1.68$, $p=0.093$, $\text{Tau}=0.268$

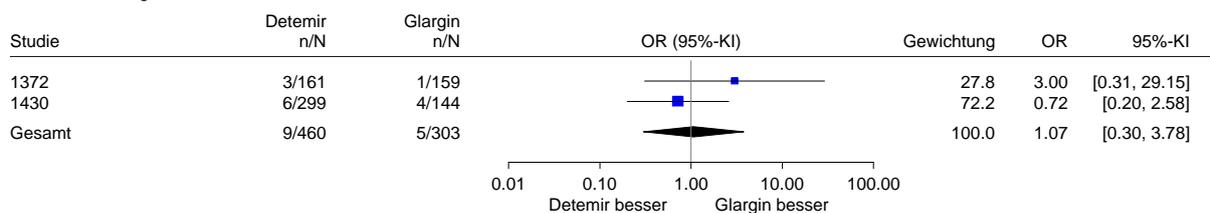
Abbildung 34: Meta-Analyse zum Anteil der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen; Insulin Detemir vs. Insulin Glargin (Erwachsene)

Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen

Für beide Studien 1372 und 1430 lagen Angaben zu Therapieabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen vor. In keiner der beiden Studien lagen numerisch auffällige Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen vor. Eine Meta-Analyse der beiden Studien zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (Abbildung 35).

Zusammenfassend ergab sich kein Beleg für einen Vor- oder Nachteil eines der beiden Insulinanaloge gegenüber dem anderen in Bezug auf Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen.

Detemir vs. Glargin
Anzahl an Patienten mit Therapieabbruch wegen UE
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird



Heterogenität: $Q=1.17$, $df=1$, $p=0.280$, $I^2=14.3\%$
Gesamteffekt: $Z\text{ Score}=0.10$, $p=0.920$, $\text{Tau}=0.385$

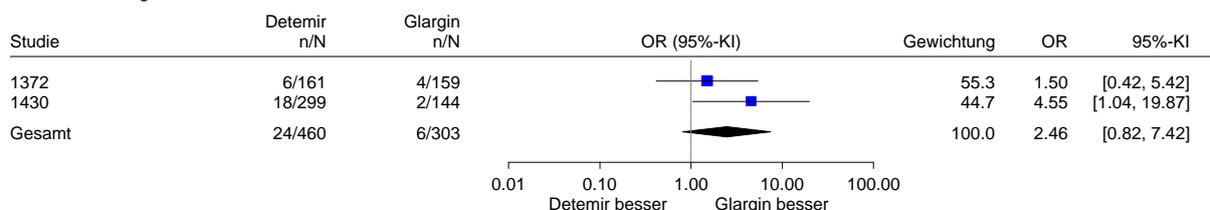
Abbildung 35: Meta-Analyse zu Therapieabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen; Insulin Detemir vs. Insulin Glargin (Erwachsene)

Reaktionen an der Injektionsstelle

Für beide Studien 1372 und 1430 lagen ausreichend transparente Daten zur Zielgröße Reaktionen an der Injektionsstelle vor. Dabei zeigte die Studie 1430 einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zuungunsten von Insulin Detemir, während in der Studie 1372 die Ereignisrate vergleichbar war. Die Meta-Analyse der beiden Studien zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (Abbildung 36).

Zusammenfassend zeigte sich kein Beleg für einen Vor- oder Nachteil eines der beiden Insulinanaloga gegenüber dem anderen in Bezug auf Reaktionen an der Injektionsstelle.

Detemir vs. Glargin
Anzahl an Patienten mit Reaktionen an der Injektionsstelle
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird



Heterogenität: $Q=1.29$, $df=1$, $p=0.257$, $I^2=22.3\%$
Gesamteffekt: $Z\text{ Score}=1.60$, $p=0.109$, $\text{Tau}=0.378$

Abbildung 36: Meta-Analyse zum Anzahl der Patienten mit Reaktionen an der Injektionsstelle; Insulin Detemir vs. Insulin Glargin (Erwachsene)

Körpergewicht und BMI

Für beide Studien zum Vergleich Insulin Detemir vs. Insulin Glargin fanden sich Angaben zur Änderung des Körpergewichts. Angaben zum BMI lagen nicht vor. In beiden Studien kam es sowohl unter Insulin Detemir als auch unter Insulin Glargin zu einer Gewichtszunahme. In beiden Studien bestand dabei kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den

Behandlungsgruppen. Eine Meta-Analyse der beiden Studien zeigte ebenfalls keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (Abbildung 37).

Zusammenfassend zeigte sich kein Nachweis eines Unterschieds zwischen Insulin Detemir und Insulin Glargin in Bezug auf die Änderung des Körpergewichts.

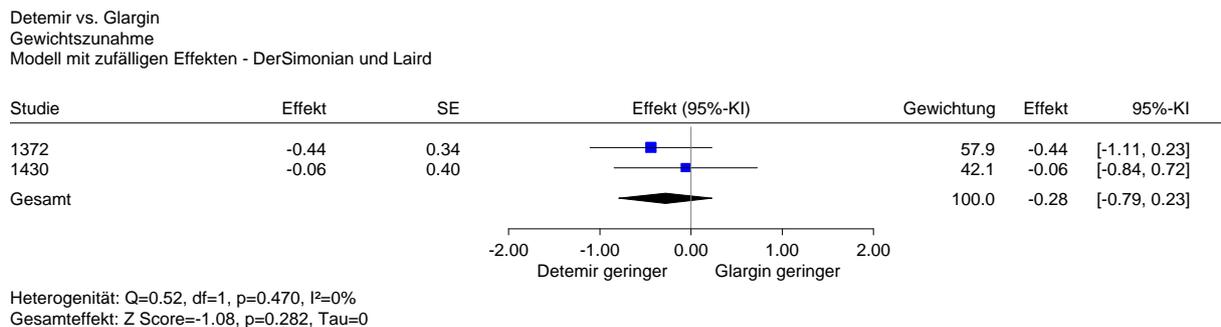


Abbildung 37: Meta-Analyse zur Änderung des Körpergewichts; Insulin Detemir vs. Insulin Glargin (Erwachsene)

Zusammenfassung „unerwünschte Arzneimittelwirkungen“

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

5.3.2 Studien mit Kindern und Jugendlichen

5.3.2.1 Folgekomplikationen und Mortalität

Keine der eingeschlossenen Studien war hinsichtlich des Designs und der Studiendauer darauf ausgerichtet, den Nutzen einer Behandlung mit langwirksamen Insulinanaloga bezüglich der Verhinderung mikro- und / oder makrovaskulärer Folgekomplikationen des Diabetes mellitus Typ 1 zu untersuchen. Hierzu gehören:

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

5.3.2.1.1 Augenhintergrundveränderungen

Wie schon im Abschnitt zu den Vorstufen der Erblindung (Veränderung des Augenhintergrunds oder des Visus) bei Erwachsenen ausgeführt, konzentriert sich die Darstellung der Ergebnisse auf solche, die im Rahmen der Sicherheitsevaluation als unerwünschte Ereignisse erfasst wurden (Abschnitt 5.3.1.1.1). Untersuchungen zu Veränderungen des Augenhintergrunds (Funduskopie und / oder Fundusfotografie) wurden nur in der Studie 1689 zu Kindern und Jugendlichen durchgeführt.

Die Ergebnisse zu Veränderungen des Augenhintergrunds sind in Tabelle 80 dargestellt.

Insulin Glargin vs. NPH-Insulin

Nur bei der Studie 4030 trat in der Insulin-Glargin-Gruppe eine Störung am Auge auf. Bei der Studie 3003 traten in keiner der beiden Behandlungsgruppen unerwünschte Ereignisse im Zusammenhang mit einer diabetischen Retinopathie auf.

Insulin Detemir vs. NPH-Insulin

Zu der Studie 1379 fanden sich keine Angaben zu unerwünschten Ereignissen in Zusammenhang mit dem Augenhintergrund.

Für die Studie 1604 waren aufgrund des japanischsprachigen Studienberichts nur die Angaben aus der Studiensynopse verfügbar. Relevante Gruppenunterschiede lagen nach Angaben dieser Quelle nicht vor.

In der Studie 1689 wurde bei einem Patienten unter Insulin Detemir ein als „diabetische Retinopathie“ kodiertes unerwünschtes Ereignis registriert. Relevante Befunde zur Augenhintergrundveränderung traten ebenfalls praktisch nicht auf: 2 Fälle unter Insulin Detemir vs. 1 Fall unter NPH-Insulin. Alle betroffenen Patienten waren 9 Jahre und älter.

Zusammenfassende Betrachtung der Vorstufen der Erblindung

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

Tabelle 80: Veränderungen des Augenhintergrundes – Studien mit Kindern und Jugendlichen

Studie	Unerwünschte Ereignisse in Zusammenhang mit dem Augenhintergrund	Veränderungen des Augenhintergrundes (Fundoskopie / Fundusfotografie)
Glargin vs. NPH-Insulin		
3003	<i>UE im Zusammenhang mit diabetischer Retinopathie: 0 (0 %) [G] vs. 0 (0 %) [NPH]</i>	k. A.
4030	<i>Störungen am Auge: 1 (1,2 %) [G] vs. 0 (0 %) [NPH]; p = 0,486</i>	k. A.
Detemir vs. NPH-Insulin		
1379	k. A.	k. A.
1604	k. A. ^a	k. A. ^a
1689 ^b	<i>Diabetische Retinopathie: 1 (0,7 %)^c [D] vs. 0 (0 %) [NPH] p = 0,461^d</i>	<i>Klinisch relevante Befunde: 2 (1,5 %)^c [D] vs. 1 (0,8 %)^c [NPH] p = 0,683^d</i>
<p>a: Laut Angaben in der Studiensynopse gab es keine relevanten Gruppenunterschiede. b: Ergebnisse selbstberechnet aus den Alterssubgruppenergebnissen für die Kinder und Jugendlichen ab 6 Jahren. c: Prozentwert selbst berechnet d: Eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [63]).</p> <p>[G]: Insulin Glargin. [NPH]: NPH-Insulin. [D]: Insulin Detemir. UE: unerwünschte Ereignisse. k.A.: keine Angabe. <i>kursiv</i>: Angaben laut jeweiligem Studienbericht; in öffentlich zugänglichen Publikationen keine oder unzureichende Angaben.</p>		

5.3.2.1.2 Gesamtmortalität

In keiner der Studien mit Kindern und Jugendlichen traten Todesfälle auf (Tabelle 81). Allerdings war auch keine der Studien darauf ausgelegt und dafür geeignet, den Effekt der jeweiligen Intervention auf die Gesamtsterblichkeit zu evaluieren.

Tabelle 81: Todesfälle – Studien mit Kindern und Jugendlichen

Studie	Todesfälle	
	Insulinalogon [N (%)]	NPH-Insulin [N (%)]
Glargin vs. NPH-Insulin		
3003	0 (0 %)	0 (0 %)
4030	0 (0 %)	0 (0 %)
Detemir vs. NPH-Insulin		
1379	0 (0 %)	0 (0 %)
1604	0 (0 %)	0 (0 %)
1689	0 (0 %)	0 (0 %)
k. A.: keine Angaben. N: Anzahl der Patienten. <i>kursiv</i> : Angaben laut jeweiligem Studienbericht; in öffentlich zugänglichen Publikationen keine oder unzureichende Angaben.		

Aus den Ergebnissen ergab sich damit kein Beleg für einen Vorteil für eine der untersuchten Behandlungsoptionen bei allerdings unzureichender Datenlage.

5.3.2.2 Hyperglykämische Stoffwechsellagen

Angaben zu Patienten, die ein hyperosmolares bzw. ketoazidotisches Koma erlitten hatten, fanden sich nur in den Sicherheitsevaluationen als unerwünschte Ereignisse. Tabelle 82 zeigt die Ergebnisse zu schwerwiegenden Hyperglykämien bei Kindern und Jugendlichen.

Tabelle 82: Schwerwiegende Hyperglykämien – Studien mit Kindern und Jugendlichen

Studie	Schwerwiegende Hyperglykämien	
	Insulinanalogon [N (%)]	NPH-Insulin [N (%)]
Glargin vs. NPH-Insulin		
3003	2 (1,1 %)	7 (4,0 %)
	p = 0,097 ^b	
4030	2 (2,4 %) oder 3 (3,5 %) ^a	0 (0,0 %)
	p = 0,157 oder 0,078 ^{a,b}	
Detemir vs. NPH-Insulin		
1379 ^c	4 (1,7 %)	3 (2,6 %)
	p = 0,613 ^b	
1604	1 (1,8 %) ^d	1 (3,7 %) ^d
	p = 0,639 ^b	
1689 ^e	3 (2,2 %) ^d	4 (3,1 %) ^d
	p = 0,706 ^b	
<p>a: Genaue Anzahl unklar, da Angaben auch im Studienbericht nicht ausreichend transparent. b: Eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [63]). c: Hospitalisierungen aufgrund von Ketoazidosen. d: Prozentangabe selbst berechnet. e: Ergebnisse selbstberechnet aus den Alterssubgruppenergebnissen für die Kinder und Jugendlichen ab 6 Jahren.</p> <p><i>kursiv</i>: Angaben laut jeweiligem Studienbericht; in öffentlich zugänglichen Publikationen keine oder unzureichende Angaben.</p>		

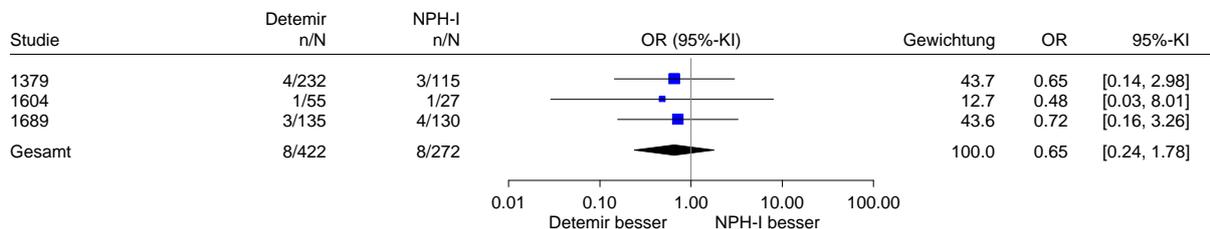
Für den Vergleich Insulin Glargin vs. NPH-Insulin zeigte sich für keine der Studien zu den beiden Therapieschemata ein statistisch signifikanter Unterschied bez. der Patienten mit mindestens einem schweren hyperglykämischen Ereignis.

Für den Vergleich Insulin Detemir vs. NPH-Insulin zeigte keine Studie einen statistisch signifikanten Unterschied bez. der Patienten mit mindestens einem schweren

hyperglykämischen Ereignis. In der Meta-Analyse der Studien zeigte sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (Abbildung 38).

Detemir vs. NPH-Insulin

Anzahl an Patienten mit schwerwiegenden Hyperglykämier
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird



Heterogenität: $Q=0.06$, $df=2$, $p=0.971$, $I^2=0\%$
Gesamteffekt: Z Score=-0.83, $p=0.407$, Tau=0

Abbildung 38: Meta-Analyse zur Anzahl der Patienten mit schweren Hyperglykämien, Insulin Detemir vs. NPH-Insulin, jeweils ein- oder zweimal täglich (Kinder und Jugendliche)

Insgesamt traten kaum Ereignisse auf, sodass sich kein Beleg für einen Vorteil einer der Behandlungsoptionen in Bezug auf schwerwiegende Hyperglykämien ableiten lässt.

5.3.2.3 Hypoglykämien unter Berücksichtigung des HbA1c-Wertes

Wie schon in Abschnitt 5.3.1.3 zu den Studien mit Erwachsenen ausgeführt wurde, setzt die Interpretation beobachteter Hypoglykämien in einer kontrollierten Studie zum Vergleich unterschiedlicher Blutzucker senkender Wirkstoffe zwingend die Kenntnis des Ausmaßes der Blutzuckersenkung in den Behandlungsgruppen voraus.

Deswegen muss auch bei Kindern und Jugendlichen das Auftreten von Hypoglykämien in Abhängigkeit von der langfristigen Blutzuckersenkung, gemessen anhand des HbA1c-Wertes, beurteilt werden. In den folgenden Abschnitten werden daher ebenfalls zunächst gesondert die Ergebnisse bezüglich des Ausmaßes der langfristigen Blutzuckersenkung (Abschnitt 5.3.2.3.1), bezüglich des Auftretens schwerer / schwerwiegender (Abschnitt 5.3.2.3.3) und schwerer nächtlicher Hypoglykämien (Abschnitt 5.3.2.3.4) beschrieben. Die gemeinsame Betrachtung schwerer / schwerwiegender (nächtlicher) Hypoglykämien und der Blutzuckersenkung findet sich in Abschnitt 5.3.2.3.5. Darauf folgt die Beschreibung der nicht schweren (Abschnitt 5.3.2.3.6) und nicht schweren nächtlichen (Abschnitt 5.3.2.3.7) Hypoglykämien. Schließlich folgt eine gemeinsame Betrachtung der nicht schweren (nächtlichen) Hypoglykämien und der langfristigen Blutzuckersenkung (Abschnitt 5.3.2.3.8).

5.3.2.3.1 Ausmaß der Blutzuckersenkung

Insulin Glargin vs. NPH-Insulin

Für beide Studien (3003, 4030) war die Änderung des HbA1c von Studienbeginn bis -ende als primärer Endpunkt definiert. Während die Studie 3003 eine Überlegenheitsstudie war, sollte die Studie 4030 die Nichtunterlegenheit von Insulin Glargin im Vergleich zu NPH-Insulin nachweisen. Die im Vorfeld definierte Nichtunterlegenheitsschranke, bezogen auf die Mittelwertdifferenz der Änderung des HbA1c-Wertes zwischen Studienbeginn und -ende beider Behandlungsarme, lag bei 0,4 Prozentpunkten.

Tabelle 83 zeigt die Ergebnisse zum HbA1c-Wert im Studienverlauf.

Tabelle 83: HbA1c (%) im Studienverlauf: Insulin Glargin vs. NPH-Insulin – Studien mit Kindern und Jugendlichen

Studie	Beginn ^a	6 Monate ^a	12 Monate ^a	HbA1c-Änderung (Beginn bis Ende) ^a	Gruppenunterschied der HbA1c- Änderung (Glargin – NPH-Insulin) ^b
Glargin vs. NPH-Insulin					
3003					
Glargin	8,5 (0,1) ^c ; N = 155 ^d	8,91 (1,49); N = 155 ^d	- ^e	0,28 (0,09) ^c ; N = 155 ^d	0,01; 95 %-KI [-0,24; 0,26] p = 0,928 ^f
NPH-Insulin	8,8 (0,1) ^c ; N = 156 ^d	9,18 (1,73); N = 156 ^d	- ^e	0,27 (0,09) ^c ; N = 156 ^d	
4030					
Glargin	7,83 (0,12) ^c ; N = 84	k. A.	- ^e	-0,18 (0,13) ^c ; N = 84	-0,15; 95 %-KI [-0,41; 0,11] p = 0,267 ^g
NPH-Insulin	7,99 (0,11) ^c ; N = 84	k. A.	- ^e	-0,03 (0,13) ^c ; N = 84	
<p>a: Mittelwerte, wenn nicht anders bezeichnet, ggf. gerundet, mit Angabe der Standardabweichung in Klammern, sofern nicht anders vermerkt.</p> <p>b: Alle Angaben für ITT-Population; Vorzeichen ggf. angepasst; p-Werte für den Test auf Überlegenheit.</p> <p>c: Standardfehler.</p> <p>d: Alle Proben eines Zentrums waren aufgrund eines verspäteten Transports in das zentrale Labor nicht mehr verwertbar und mussten deshalb aus der Analyse ausgeschlossen werden. Dadurch fehlen für diesen Endpunkt Informationen von 19 [G] vs. 19 [NPH] Patienten.</p> <p>e: Beobachtungsdauer 6 Monate.</p> <p>f: Adjustiert für (gepooltes) Zentrum und Baseline HbA1c-Wert.</p> <p>g: Adjustiert für Behandlung, (gepooltes) Zentrum, Verwendung eines kontinuierlichen Glukoseaufzeichnungssystems, Geschlecht und Baseline HbA1c-Wert.</p> <p>KI: Konfidenzintervall. [G]: Glargin. [NPH]: NPH-Insulin. ITT: Intention-to-Treat. k. A.: keine Angabe.</p> <p><i>kursiv</i>: Angaben laut jeweiligem Studienbericht; in öffentlich zugänglichen Publikationen keine oder unzureichende Angaben.</p>					

Auffällig war, dass in der Studie 3003 das Therapieziel mit 80 mg/dl bis 160 mg/dl deutlich liberaler war als das Therapieziel in der Studie 4030 (70 mg/dl bis 100 mg/dl). Im Studienverlauf kam es daher trotz des bereits vergleichsweise hohen HbA1c-Ausgangswertes von gut 8,5 % in beiden Behandlungsgruppen der Studie 3003 zu einem weiteren Anstieg des HbA1c-Wertes um ca. 0,3 Prozentpunkte. Von einer adäquaten Insulintherapie ist in diesem Fall nicht mehr auszugehen.

In der Studie 4030 hingegen wurde der HbA1c-Wert im Vergleich zum Ausgangswert von knapp 8 % nochmals geringfügig in beiden Gruppen gesenkt. Die Nichtunterlegenheit von Insulin Glargin gegenüber NPH-Insulin, gemessen an der vorab definierten Grenze, wurde nachgewiesen. Im anschließenden Test auf Überlegenheit zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen.

Zusammenfassend zeigte sich für keines der Therapieschemata zum Vergleich Insulin Glargin vs. NPH-Insulin ein Beleg für einen Vorteil einer der beiden Behandlungsoptionen in Bezug auf die Änderung des HbA1c-Wertes.

Insulin Detemir vs. NPH-Insulin

Für die Studien 1379 und 1689 war der HbA1c-Wert zu Studienende als primärer Endpunkt definiert. Bei diesen Studien handelte es sich um Nichtunterlegenheitsstudien. Die im Vorfeld definierte Nichtunterlegenheitsschranke, bezogen auf den HbA1c-Wert zum Studienende, lag in beiden Studien ebenfalls bei 0,4 Prozentpunkten. Die Studie 1604 war als Überlegenheitsstudie geplant. Der HbA1c-Wert zu Studienende war als sekundärer Endpunkt definiert.

Tabelle 84 zeigt die Ergebnisse zum HbA1c im Studienverlauf.

Tabelle 84: HbA1c (%) im Studienverlauf: Insulin Detemir vs. NPH-Insulin – Studien mit Kindern und Jugendlichen

Studie	Beginn ^a	6 Monate ^a	12 Monate ^a	HbA1c-Änderung (Beginn bis Ende)	Gruppenunterschied der HbA1c- Änderung (Detemir – NPH-Insulin) ^b
Detemir vs. NPH-Insulin					
1379					
Detemir	8,75 (1,16); N = 232	8,02 (0,06) ^c ; N = 231	- ^d	-0,73 ^e	0,09; 95 %-KI [-0,12; 0,29] ^f p: k. A.
NPH-Insulin	8,77 (1,17); N = 115	7,93 (0,09) ^c ; N = 112	- ^d	-0,84 ^e	
1604					
Detemir	7,21 (0,87); N = 55	7,62 (0,10) ^g ; N = 55	- ^d	k. A.	0,10; 95 %-KI [-0,24; 0,45] ^g ; p: k. A.
NPH-Insulin	7,54 (1,26); N = 27	7,52 (0,14) ^g ; N = 27	- ^d	k. A.	
1689 ^h					
Detemir	8,5 (1,1); N = 135	k. A.	8,8 (1,6); N = 129	0,28 (1,36); N = 129	k. A.
NPH-Insulin	8,5 (1,1); N = 130	k. A.	8,6 (1,2); N = 129	0,08 (1,10); N = 129	
<p>a: Mittelwerte, wenn nicht anders bezeichnet, ggf. gerundet, mit Angabe der Standardabweichung in Klammern, sofern verfügbar oder nicht anders vermerkt. b: Alle Angaben für ITT-Population; Vorzeichen ggf. angepasst. c: Standardfehler. d: Beobachtungsdauer 26 Wochen. e: Selbst berechnet aus den Angaben zu Studienbeginn und -ende. f: Adjustiert für Alter, Land und HbA1c-Baselinewert. g: Werte adjustiert für Baselinewert (LS mean, in Klammern SE). h: Ergebnisse selbst berechnet aus den Alterssubgruppenergebnissen für die Kinder und Jugendlichen ab 6 Jahren. KI: Konfidenzintervall. ITT: Intention-to-Treat. k. A.: keine Angabe; N: Anzahl Patienten in Auswertung. <i>kursiv</i>: Angaben laut Studienbericht; in öffentlich zugänglicher Publikation keine oder unzureichende Angaben.</p>					

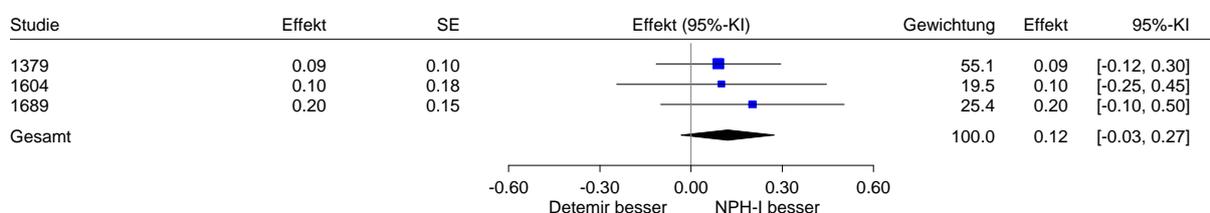
In der Studie 1379 zum Vergleich Insulin Detemir vs. NPH-Insulin wurde der HbA1c-Wert in beiden Gruppen um knapp 1 Prozentpunkt gesenkt, während in den beiden anderen Studien jeweils ein leichter Anstieg des HbA1c-Werts im Studienverlauf zu verzeichnen war. Die Nichtunterlegenheit von Insulin Detemir gegenüber NPH-Insulin, gemessen an der vorab definierten Grenze, wurde für die Studien 1379 und 1689 nachgewiesen. Im anschließenden Test auf Überlegenheit zeigte sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen. Für die Studie 1604 zeigte sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen in Bezug auf den HbA1c-Wert zu Studienende. Dies galt auch für die Meta-Analyse der 3 Studien (Abbildung 39).

Zusammengefasst zeigte sich kein Beleg für einen Vor- oder Nachteil einer der beiden Therapieoptionen in Bezug auf die Änderung des HbA1c-Wertes.

Detemir vs. NPH-Insulin

HbA1c-Änderung

Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird



Heterogenität: $Q=0.38$, $df=2$, $p=0.828$, $I^2=0\%$

Gesamteffekt: Z Score=1.55, $p=0.121$, $\tau=0$

Abbildung 39: Meta-Analyse zur HbA1c-Änderung, Insulin Detemir vs. NPH-Insulin, jeweils ein- bzw. zweimal täglich (Kinder und Jugendliche)

Ergebnisse für ITT-Population. Die jeweiligen Werte für den Standardfehler wurden aus den angegebenen Konfidenzintervallen (1379, 1604) bzw. aus den Angaben der HbA1c-Änderung pro Gruppe (1689) berechnet.

5.3.2.3.2 Definition einer Hypoglykämie

In Tabelle 85 ist die in den Studien jeweils angewandte Definition eines hypoglykämischen Ereignisses dargestellt und hinsichtlich ihrer Ergebnissicherheit bewertet. Es ließ sich in keiner Studie erkennen, dass Anstrengungen zur Minimierung einer systematischen Ergebnisverzerrung, z. B. mittels unabhängiger Validierung der Ereignisse, unternommen wurden, sodass alle Studien für solche Verzerrungen anfällig waren. Für weitere Ausführungen zum Verzerrungspotenzial und zur Messsicherheit von Hypoglykämien siehe Abschnitt 5.3.1.3.2.

Tabelle 85: Definition des Ereignisses „Hypoglykämie“ – Studien mit Kindern und Jugendlichen

Studie	Definition	Anfälligkeit für systematische Verzerrung
Glargin vs. NPH-Insulin		
3003	<p><u>symptomatisch</u>: Hypoglykämie-assoziierte Symptome, ggf. bestätigt durch Blutzuckerselbstmessung < 50 mg/dl</p> <p><u>asymptomatisch</u>: Blutzuckermessung ≤ 50 mg/dl ohne Hypoglykämie-assoziierte Symptome</p> <p><u>schwer^a</u>: Hypoglykämie-assoziierte Symptome und Fremdhilfe und Blutzucker < 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 auftretend, zwischen dem abendlichen Schlafengehen nach der abendlichen Insulininjektion und nach dem Aufstehen am Morgen, d. h. vor der morgendlichen Bestimmung des FBG und vor der morgendlichen Insulininjektion</p>	möglich, da allein auf Patientenangaben beruhend; für schwerwiegende Hypoglykämien und Glukagon / i. v.-Glukose weniger wahrscheinlich
4030	<p><u>symptomatisch</u>: Hypoglykämie-assoziierte Symptome, nicht durch Blutzuckerselbstmessung bestätigt</p> <p><u>bestätigte klinisch relevante Hypoglykämien</u>: Hypoglykämie assoziierte Symptome, bestätigt durch Blutzuckerselbstmessung < 70 mg/dl, < 50 mg/dl, < 35 mg/dl</p> <p><u>schwer^a</u>: Hypoglykämie-assoziierte Symptome und Fremdhilfe erfordernd und Blutzucker < 36 mg/ml oder sofortige Erholung nach oraler Kohlenhydrataufnahme, Gabe von Glukose i. v. oder Glukagon</p> <p><u>schwerwiegend</u>: wie 3003</p> <p><u>nächtlich</u>: zwischen 0.00 Uhr und 6.00 Uhr auftretend</p>	möglich, da allein auf Patientenangaben beruhend; für schwerwiegende Hypoglykämien und Glukagon / i. v.-Glukose weniger wahrscheinlich

(Fortsetzung)

Tabelle 85 (Fortsetzung): Definition des Ereignisses „Hypoglykämie“ – Studien mit Kindern und Jugendlichen

Studie	Definition	Anfälligkeit für systematische Verzerrung
Detemir vs. NPH-Insulin		
1379	<p><u>symptomatisch</u>: Hypoglykämie-assoziierte Symptome mit oder ohne Plasmaglukoseselbstmessung ≥ 56 mg/dl</p> <p><u>leicht</u>: Hypoglykämie-assoziierte Symptome, bestätigt durch Plasmaglukoseselbstmessung < 56 mg/dl</p> <p><u>schwer^b</u>: schwere ZNS-Symptome im Zusammenhang mit einem hypoglykämischen Ereignis, Fremdhilfe erforderlich, <i>sofortige Erholung nach Nahrungsaufnahme, Gabe von Glukose i. v. oder Glukagon</i></p> <p><u>schwerwiegend</u>: wie 3003</p> <p><u>nächtlich</u>: zwischen 22.00 Uhr und 7.00 Uhr auftretend</p>	möglich, da allein auf Patientenangaben beruhend; für schwerwiegende Hypoglykämien und Glukagon / i. v.-Glukose weniger wahrscheinlich
1604	<p><u>symptomatisch</u>: Hypoglykämie-assoziierte Symptome mit oder ohne Plasmaglukoseselbstmessung ≥ 56 mg/dl</p> <p><u>asymptomatisch</u>: Blutzuckermessung ≤ 56 mg/dl ohne Hypoglykämie-assoziierte Symptome</p> <p><u>leicht</u>: Hypoglykämie-assoziierte Symptome, bestätigt durch Plasmaglukoseselbstmessung < 56 mg/dl</p> <p><u>schwer^a</u>: wie 1379</p> <p><u>schwerwiegend</u>: wie 3003</p> <p><u>nächtlich</u>: zwischen 23.00 Uhr und 6.00 Uhr auftretend</p>	möglich, da allein auf Patientenangaben beruhend; für schwerwiegende Hypoglykämien und Glukagon / i. v.-Glukose weniger wahrscheinlich
1689	<p><u>symptomatisch</u>: Hypoglykämie-assoziierte Symptome</p> <p><u>asymptomatisch</u>: Blutzuckermessung ≤ 65 mg/dl ohne Hypoglykämie-assoziierte Symptome</p> <p><u>leicht</u>: Hypoglykämie-assoziierte Symptome, Fremdhilfe nicht erforderlich</p> <p><u>moderat</u>: Hypoglykämie-assoziierte Symptome, Fremdhilfe erforderlich (Erholung nach oraler Behandlung)</p> <p><u>schwer^a</u>: schwere ZNS-Symptome im Zusammenhang mit einem hypoglykämischen Ereignis, Fremdhilfe erforderlich, Gabe von Glukose i. v. oder Glukagon kann erforderlich sein</p> <p><u>schwerwiegend</u>: wie 3003</p> <p><u>nächtlich</u>: zwischen 22.00 Uhr und 7.00 Uhr (ausschließlich) auftretend</p>	möglich, da allein auf Patientenangaben beruhend; für schwerwiegende Hypoglykämien und Glukagon / i. v.-Glukose weniger wahrscheinlich
<p>a: Im Studienbericht und / oder in der Publikation als „severe“ angegeben.</p> <p>b: Im Studienbericht als „major“ und in der Publikation als „severe“ angegeben.</p> <p>i. v.: intravenös. FBG: Nüchternblutzucker. ZNS: zentrales Nervensystem.</p> <p><i>kursiv</i>: Angaben laut jeweiligem Studienbericht; in öffentlich zugänglichen Publikationen keine oder unzureichende Angaben.</p>		

5.3.2.3.3 Schwere und schwerwiegende Hypoglykämien

Die Definition schwerer Hypoglykämien unterschied sich zwischen den beiden Studien mit Insulin Glargin nicht wesentlich. In den Insulin-Detemir-Studien war die Definition ähnlich, jedoch war nicht zwingend eine Blutzuckermessung notwendig. In allen Studien bedeutete eine schwerwiegende Hypoglykämie, dass der Patient Fremdhilfe benötigte. Für keine Studie war angegeben, ob nur die Patienten den Schweregrad eingeschätzt haben oder ob dieser zusätzlich noch durch externe Gutachter validiert wurde. Als Fremdhilfe galt sowohl die orale Glukoseaufnahme als auch die parenterale Glukagon- oder Glukosegabe. Bei Kindern und Jugendlichen kann die Fremdhilfe allein nicht als valides Kriterium für eine geringere Anfälligkeit für Verzerrungen gesehen werden. Kinder und Jugendliche benötigen auch bei moderaten Hypoglykämien die Unterstützung durch Eltern oder andere Fürsorgepersonen (ADA). Selbst die parenterale Glukagon- bzw. Glukosegabe durch die Eltern wird aus Furcht vor schweren Hypoglykämien nicht selten ohne Notwendigkeit verabreicht [75]. Eine Definition, die weniger anfällig ist für Verzerrungen, ist in der ISPAD Consensus Guideline von 2000 beschrieben [76]. Als schwere Hypoglykämien werden danach Ereignisse definiert, die zu einer Bewusstseinstörung oder Bewusstlosigkeit, einem Koma und / oder Krämpfen führen und eine parenterale Behandlung mit Glukagon oder Glukose i. v. notwendig machen. Keine der Studien verwendete exakt diese Definition. Im Folgenden wird daher den Angaben zu Hypoglykämien, die gleichzeitig mindestens ein Kriterium für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse³ erfüllen, aufgrund der geringeren Anfälligkeit für Verzerrungen mehr Gewicht zugeschrieben als den schweren Hypoglykämien. Für fast alle Studien fanden sich entsprechende Angaben. Diese Angaben werden unter dem Begriff „schwerwiegende Hypoglykämien“ dargestellt.

Die Ergebnisse zu schweren und schwerwiegenden Hypoglykämien sind in Tabelle 86 dargestellt.

³ Allgemein gebräuchliche Definition [67]:

Jedes unerwünschte medizinische Ereignis unabhängig von der Dosis, das

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

Tabelle 86: Schwere und schwerwiegende Hypoglykämien – Studien mit Kindern und Jugendlichen

Studie	Schwere Hypoglykämien ^a			Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden hypoglykämischen Ereignis ^b
	Patienten mit mindestens einem Ereignis	Ereignisse / Patientenjahr	Ereignisse absolut	
Glargin vs. NPH-Insulin				
3003	40 (23 %) [G] vs. 50 (28,6 %) [NPH]; p = 0,22	k. A.	193 [G] vs. 205 [NPH]; p: k. A.	3 (1,7 %) [G] vs. 7 (4,0 %) [NPH]; p = 0,246 ^c
4030	9 (10,6 %) [G] vs. 5 (5,6 %) [NPH]; p = 0,222 ^d	0,20 [G] vs. 0,10 [NPH] ^e ; p = 0,256	10 [G] vs. 6 [NPH]; p: k. A.	11 (12,9 %) [G] vs. 7 (7,8 %) [NPH]; p = 0,323
Detemir vs. NPH-Insulin				
1379	37 (15,9 %) [D] vs. 23 (20,0 %) [NPH]; p = 0,402 ^c	k. A.	104 [D] vs. 55 [NPH] ^f ; RR: 0,91; 95 %-KI [0,42; 1,95] p = 0,799 ^g	5 (2,2 %) [D] vs. 3 (2,6 %) [NPH]; p = 0,829 ^c
1604	5 (9,1 %) [D] ^h vs. 3 (11,1 %) [NPH] ^h ; p = 0,834 ^c	0,40 [D] ^h vs. 0,51 [NPH] ^h ; p = k. A.	8 [D] vs. 5 [NPH] ^h ; RR: 0,75; 95 %-KI [0,13; 4,41] p = 0,753 ⁱ	2 (3,6 %) ^j [D] vs. 0 (0 %) [NPH]; p = 0,348 ^c
1689 ^j	3 (2,2 %) ^k [D] vs. 9 (6,9 %) ^k [NPH]; p = 0,068 ^c	k. A.	3 [D] vs. 9 [NPH] p: k. A.	1 (0,7 %) ^k [D] vs. 4 (3,1 %) ^k [NPH]; p = 0,177 ^c

(Fortsetzung)

Tabelle 86 (Fortsetzung): Schwere und schwerwiegende Hypoglykämien – Studien mit Kindern und Jugendlichen

<p>a: „Schwer“: wie in der Studie definiert.</p> <p>b: „Schwerwiegend“: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis im Rahmen der Sicherheitsevaluation.</p> <p>c: Eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [63]).</p> <p>d: Adjustiert für Geschlecht.</p> <p>e: Poisson-Regressionsmodell.</p> <p>f: Die Angaben beziehen sich auf die letzten 20 Wochen der Erhaltungsphase.</p> <p>g: Ausgewertet als wiederkehrende Ereignisse (nur der 20-wöchigen Erhaltungsphase) mittels Gamma-Frailty-Modell.</p> <p>h: Ergebnisse nur für die 18-wöchige Erhaltungsphase. In den ersten 6 Wochen (Titrierungsphase) hatten 3 (5,5 %) [D] vs. 2 (7,4 %) [NPH] Patienten mindestens ein schweres hypoglykämisches Ereignis (Anzahl Ereignisse: 6 [D] vs. 3 [NPH]).</p> <p>i: Ausgewertet als wiederkehrende Ereignisse mittels Gamma-Frailty-Modell.</p> <p>j: Ergebnisse selbstberechnet aus den Alterssubgruppenergebnissen für die Kinder und Jugendlichen ab 6 Jahren.</p> <p>k: Prozente selbst berechnet.</p> <p>[G]: Insulin Glargin. [NPH]: NPH-Insulin. [D]: Insulin Detemir. RR: relatives Risiko. KI: Konfidenzintervall. k. A.: keine Angaben.</p> <p>kursiv: Angaben laut jeweiligem Studienbericht; in öffentlich zugänglichen Publikationen keine oder unzureichende Angaben.</p>

Insulin Glargin vs. NPH-Insulin

Die Ergebnisse der beiden Studien bezüglich der Patienten mit mindestens einem schweren / schwerwiegenden hypoglykämischen Ereignis zeigten jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Während in der Studie 3003 in der NPH-Insulin-Gruppe numerisch mehr Ereignisse auftraten, zeigte sich in der Studie 4030 ein gegenläufiges Ergebnis.

Zusammenfassend zeigte sich kein Beleg für einen Vorteil von Insulin Glargin gegenüber NPH-Insulin in Bezug auf das Auftreten von schweren / schwerwiegenden Hypoglykämien.

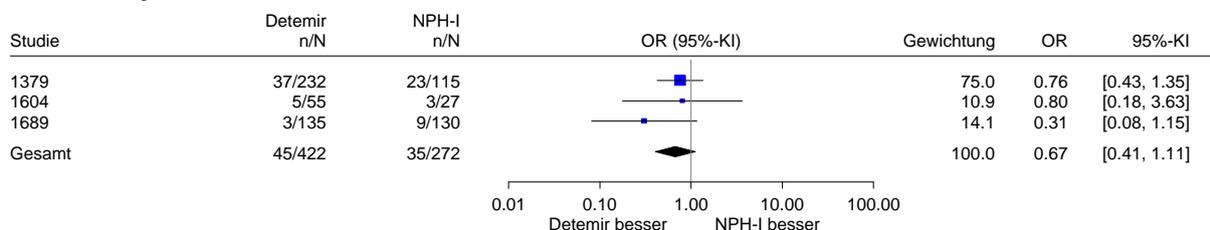
Insulin Detemir vs. NPH-Insulin

In keiner der 3 Studien zum Vergleich Insulin Detemir vs. NPH-Insulin (1379, 1604, 1689) zeigte sich für die Zielgröße schwere Hypoglykämien (Patienten mit mindestens einem Ereignis) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für die Zielgröße schwerwiegende Hypoglykämie ergab sich ebenfalls in keiner der 3 Studien ein statistisch signifikanter Unterschied. Die entsprechenden Meta-Analysen aller 3 Studien zeigten ebenfalls keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen beiden Therapieoptionen (Abbildung 40 und Abbildung 42).

Damit ergab sich aus den vorliegenden Daten bezüglich des Auftretens von schweren / schwerwiegenden Hypoglykämien kein Beleg für einen Vorteil für Insulin Detemir gegenüber NPH-Insulin.

Detemir vs. NPH-Insulin

Anzahl an Patienten mit mindestens einer schweren Hypoglykämie
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

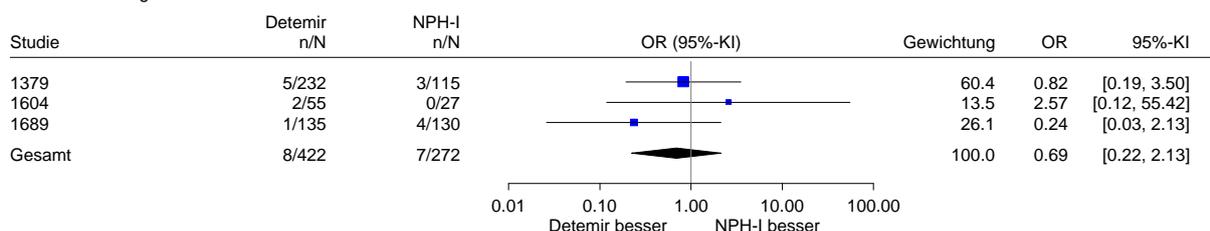


Heterogenität: $Q=1.58$, $df=2$, $p=0.454$, $I^2=0\%$
Gesamteffekt: Z Score=-1.56, $p=0.118$, $\tau=0$

Abbildung 40: Meta-Analyse Anzahl der Patienten mit schweren Hypoglykämien, Insulin Detemir vs. NPH-Insulin, jeweils ein- oder zweimal täglich ab Studienbeginn (Kinder und Jugendliche)

Detemir vs. NPH-Insulin

Anzahl an Patienten mit mindestens einer schwerwiegenden Hypoglykämie
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird



Heterogenität: $Q=1.68$, $df=2$, $p=0.432$, $I^2=0\%$
Gesamteffekt: Z Score=-0.64, $p=0.521$, $\tau=0$

Abbildung 41: Meta-Analyse Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden Hypoglykämien, Insulin Detemir vs. NPH-Insulin, jeweils ein- oder zweimal täglich ab Studienbeginn (Kinder und Jugendliche)

5.3.2.3.4 Schwere nächtliche Hypoglykämien

Die Ergebnisse zu schweren nächtlichen Hypoglykämien sind in Tabelle 87 dargestellt.

Insulin Glargin vs. NPH-Insulin

Zu den schweren nächtlichen Hypoglykämien fanden sich für beide Studien zum Vergleich von Insulin Glargin und NPH-Insulin Angaben zum Anteil der Patienten mit mindestens einem Ereignis und zur Gesamtzahl der schweren nächtlichen Hypoglykämien. Dabei war die Definition für die beiden Studien unterschiedlich (siehe Tabelle 85). Die in der Studie 3003 verwendete Definition umschrieb den Zeitraum mit „während des Schlafes“ sehr ungenau,

während die Studie 4030 mit „zwischen 0.00 Uhr und 6.00 Uhr“ einen klar umgrenzten Zeitraum nannte.

In der Studie 4030 traten praktisch keine schweren nächtlichen Hypoglykämien auf.

In der Studie 3003 hatten weniger Patienten in der Insulin-Glargin-Gruppe im Vergleich zur NPH-Insulin-Gruppe eine schwere nächtliche Hypoglykämie. Dieser Unterschied zwischen den Gruppen war jedoch nicht statistisch signifikant.

Zusammenfassend zeigte sich kein Beleg für einen Vorteil von Insulin Glargin gegenüber NPH-Insulin in Bezug auf das Auftreten von schweren nächtlichen Hypoglykämien.

Insulin Detemir vs. NPH-Insulin

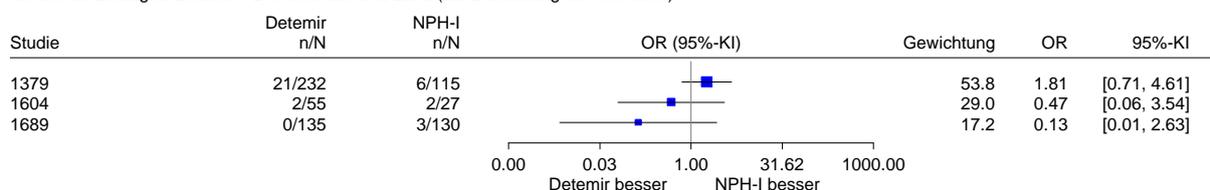
Für alle Studien fanden sich sowohl Angaben zum Anteil der Patienten mit mindestens einem Ereignis als auch zur Gesamtzahl der schweren nächtlichen Hypoglykämien. Bei allen Studien war die Definition einer nächtlichen Hypoglykämie auf einen klar umgrenzten Zeitraum zwischen „22:00 Uhr und 7:00 Uhr“ bzw. zwischen „23:00 Uhr und 6:00 Uhr“ beschränkt.

In der Studie 1379 fanden sich numerisch auffällig mehr Patienten mit einer schweren nächtlichen Hypoglykämie in der Insulin-Detemir-Gruppe im Vergleich zur NPH-Insulin-Gruppe. Im Gegensatz dazu fanden sich in der Studie 1689 weniger Patienten mit einer schweren nächtlichen Hypoglykämie in der Insulin-Detemir-Gruppe im Vergleich zur NPH-Insulin-Gruppe. Der Unterschied zwischen den Gruppen war jedoch in keiner Studie statistisch signifikant. Die Meta-Analyse der 3 Studien zeigt eine hohe Heterogenität ($p = 0,159$). Die Angabe eines gemeinsamen Schätzers war daher nicht sinnvoll (Abbildung 42).

Insgesamt ergab sich aus den vorliegenden Daten bezüglich des Auftretens von schweren nächtlichen Hypoglykämien kein Beleg für einen Vorteil für Insulin Detemir gegenüber NPH-Insulin.

Detemir vs. NPH-Insulin

Anzahl an Patienten mit mindestens einer schweren nächtlichen Hypoglykämie
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird (zur Darstellung der Gewichte)



Heterogenität: $Q=3.67$, $df=2$, $p=0.159$, $I^2=45.5\%$

Abbildung 42: Meta-Analyse Anzahl der Patienten mit schweren nächtlichen Hypoglykämien, Insulin Detemir vs. NPH-Insulin, jeweils ein- oder zweimal täglich ab Studienbeginn (Kinder und Jugendliche)

Tabelle 87: Schwere nächtliche Hypoglykämien – Studien mit Kindern und Jugendlichen

Studie	Tageszeit	Patienten mit mindestens einem Ereignis	Ereignisse / Patientenjahr	Ereignisse insgesamt
Glargin vs. NPH-Insulin				
3003	„während des Schlafes auftretend“	22 (12,6 %) [G] vs. 31 (17,7 %) [NPH]; $p = 0,188$	k. A.	67 [G] vs. 84 [NPH]; p: k. A.
4030	„zwischen 0.00 Uhr und 6.00 Uhr auftretend“	1 (1,2 %) [G] vs. 0 (0 %) [NPH]; $p = 0,305$	k. A.	1 [G] vs. 0 [NPH]; p: k. A.
Detemir vs. NPH-Insulin				
1379 ^b	„zwischen 22.00 Uhr und 7.00 Uhr auftretend“	21 (9,1 %) [D] vs. 6 (5,2 %) [NPH]; $p = 0,216^a$	k. A.	28 [D] vs. 9 [NPH]; RR: 1,14; 95 %-KI [0,41; 3,14] ^b ; $p = 0,803$
1604	„zwischen 23.00 Uhr und 6.00 Uhr auftretend“	2 (3,6 %) [D] ^c vs. 2 (7,4 %) [NPH] ^c ; $p = 0,476^a$	0,15 [D] vs. 0,20 [NPH]; $p = k. A.$	3 [D] vs. 2 [NPH] ^c RR: 0,68; 95 %-KI [0,06; 7,26] ^c ; $p = 0,751^d$
1689 ^e	„zwischen 22.00 Uhr und 7.00 Uhr auftretend“	0 (0 %) [D] vs. 3 (2,3 %) [NPH]; $p = 0,078^a$	k. A.	0 [D] vs. 3 [NPH] RR: k. A.; p: k. A.

(Fortsetzung)

Tabelle 87 (Fortsetzung): Schwere nächtliche Hypoglykämien – Studien mit Kindern und Jugendlichen

a: Eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [63]).

b: Ausgewertet als wiederkehrende Ereignisse mittels Gamma-Frailty-Modell. Die Angaben beziehen sich auf die letzten 20 Wochen der Erhaltungsphase.

c: Ergebnisse nur für die 18-wöchige Erhaltungsphase. In den ersten 6 Wochen (Titrierungsphase) hatten 2 (3,6 %) [D] vs. 1 (3,7 %) [NPH] Patienten mindestens ein schweres hypoglykämisches Ereignis (Anzahl Ereignisse: 4 [D] vs. 2 [NPH]).

d: Ausgewertet als wiederkehrende Ereignisse mittels Gamma-Frailty-Modell (für die Erhaltungsphase).

e: Ergebnisse selbst berechnet aus den Alterssubgruppenergebnissen für die Kinder und Jugendlichen ab 6 Jahren.

f: Prozente selbst berechnet.

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

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

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

Wie bereits erwähnt, lässt sich das Auftreten von Hypoglykämien nur unter Berücksichtigung der langfristigen Blutzuckersenkung sinnvoll beurteilen. Daher wurde eine gemeinsame Betrachtung bezüglich der Blutzuckersenkung und des Auftretens von schweren / schwerwiegenden Hypoglykämien bzw. schweren nächtlichen Hypoglykämien vorgenommen.

Die gemeinsame Betrachtung erfolgte durch eine Gegenüberstellung der Ergebnisse der langfristigen Blutzuckersenkung, gemessen am HbA1c-Wert, und jeweils der Ergebnisse zu schweren / schwerwiegenden Hypoglykämien und zu schweren nächtlichen Hypoglykämien. Für diese wurde jeweils eine zusammenfassende Bewertung im Sinne einer gemeinsamen Betrachtung vorgenommen (siehe auch Abschnitt 5.3.1.3.5).

In Tabelle 88 werden die Ergebnisse zusammenfassend schematisch dargestellt.

Insulin Glargin vs. NPH-Insulin

Sowohl für die Studie 3003 als auch für die Studie 4030 zeigte sich insgesamt eine vergleichbare Blutzuckersenkung, gemessen anhand des HbA1c-Werts, ohne dass statistisch signifikante Unterschiede bezüglich schwerer oder schwerwiegender Hypoglykämien auftraten. Zusammenfassend ergab sich damit kein Beleg für eine Über- oder Unterlegenheit einer der Behandlungsoptionen.

Insulin Detemir vs. NPH-Insulin

Für den Vergleich Insulin Detemir vs. NPH-Insulin mit jeweils ein- oder zweimal täglicher Anwendung zeigten sich bei vergleichbarer Blutzuckersenkung, gemessen anhand des HbA1c-Werts, keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich schwerer oder schwerwiegender bzw. schwerer nächtlicher Hypoglykämien. Es lag somit kein Beleg für eine Über- oder Unterlegenheit einer der Behandlungsoptionen vor.

Tabelle 88: Schematische Darstellung der gemeinsamen Betrachtung von schweren / schwerwiegenden Hypoglykämien und der langfristigen Blutzuckersenkung – Studien mit Kindern und Jugendlichen

Therapieschema	Studien	Langfristige Blutzuckersenkung (HbA1c)	Schwere / schwerwiegende Hypoglykämien		Schwere nächtliche Hypoglykämien	
			Hypoglykämien	Gemeinsame Betrachtung	Hypoglykämien	Gemeinsame Betrachtung
Insulin Glargin vs. NPH-Insulin						
[G] 1x abends vs. [NPH] 1-2x täglich	3003	(G ~ NPH)	(G ~ NPH)	(↔)	(G ~ NPH)	(↔)
[G] 1x morgens vs. [NPH] 2x täglich	4030	(G ~ NPH)	(G ~ NPH)	(↔)	(G ~ NPH)	(↔)
Insulin Detemir vs. NPH-Insulin						
[D] vs. [NPH], jeweils 1-2x täglich	1379 1604 1689 ^a	D ~ NPH	D ~ NPH	↔	D ~ NPH	↔
<p>a: Ergebnisse selbstberechnet aus den Alterssubgruppenergebnissen für die Kinder und Jugendlichen ab 6 Jahren.</p> <p>Zeichenerklärung: G/D ~ NPH: statistisch nicht signifikanter und / oder (bezüglich HbA1c) klinisch irrelevanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. (): sehr unpräzise Schätzung (z. B. nur 1 Studie, wenige Ereignisse) ↔: kein Beleg für eine Über- oder Unterlegenheit einer der beiden Behandlungsoptionen.</p> <p>G: Insulin Glargin. NPH: NPH-Insulin. D: Insulin Detemir.</p>						

5.3.2.3.6 Nicht schwere Hypoglykämien

Die Extraktion, Darstellung und Bewertung nicht schwerer Hypoglykämien entsprachen denen der Bewertung bei Erwachsenen. Nähere Ausführungen hierzu finden sich in Abschnitt 5.3.1.3.6.

Insulin Glargin vs. NPH-Insulin

Zu beiden Studien zum Vergleich Insulin Glargin vs. NPH-Insulin (3003, 4030) fanden sich Angaben zu bestätigten Hypoglykämien (Tabelle 89). In keiner Studie zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Zusammenfassend zeigte sich kein Beleg für einen Vorteil von Insulin Glargin vs. NPH-Insulin in Bezug auf nicht schwere Hypoglykämien.

Tabelle 89: Nicht schwere Hypoglykämien – Insulin Glargin vs. NPH-Insulin – Studien mit Kindern und Jugendlichen

Studie	Symptome/ Blutzucker- grenzwert	Patienten mit Ereignissen N (%)	Ereignisse / Patientenjahr	Ereignisse ^a
Glargin vs. NPH-Insulin				
3003	ja/ < 36 mg/dl	52 (29,9 %) [G] vs. 49 (28,0 %) [NPH] <i>p</i> = 0,728	k. A.	140 [G] vs. 94 [NPH] p: k. A.
4030	ja/ < 36 mg/dl	28 (32,9 %) [G] vs. 30 (33,3 %) [NPH] <i>p</i> = 0,958 ^b	1,24 [G] vs. 1,71 [NPH] <i>p</i> = 0,316 ^c	59 [G] vs. 83 [NPH] p: k. A.
a: Angaben als absolute Ereignisse über die gesamte Studiendauer, wenn nicht anders angegeben. b: Adjustiert für Geschlecht. c: Adjustiert für Behandlung, Zentrum, BMI, Diabetesdauer, Kreatinin und Alter. [G]: Glargin. [NPH]: Neutrales Protamin Hagedorn Insulin. k. A.: keine Angaben. N: Anzahl der Patienten. <i>kursiv</i> : Angaben laut jeweiligem Studienbericht; in öffentlich zugänglicher Publikation keine oder unzureichende Angaben.				

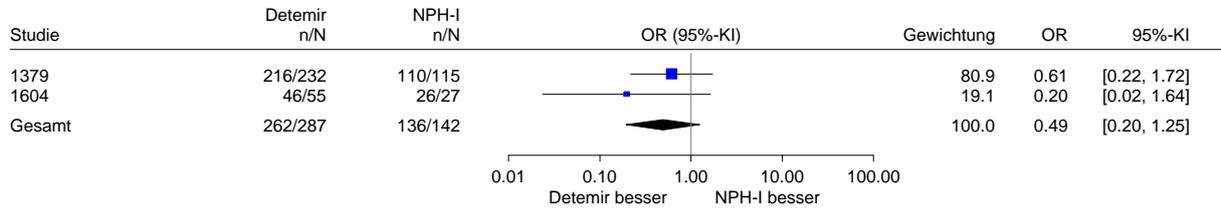
Insulin Detemir vs. NPH-Insulin

Die Studien 1379 und 1604 zum Vergleich Insulin Detemir vs. NPH-Insulin berichteten Angaben zu bestätigten Hypoglykämien, während für die Studie 1689 entsprechende Angaben fehlten (Tabelle 90). Der in den Studien gewählte Blutzuckergrenzwert lag bei < 56 mg/dl. Es zeigte sich für keine der beiden Studien ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den

Behandlungsgruppen. Auch die Meta-Analyse der beiden Studien zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten einer der beiden Therapieoptionen (Abbildung 43).

Detemir vs. NPH-Insulin

Anzahl an Patienten mit mindestens einer bestätigten symptomatischen Hypoglykämie
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird



Heterogenität: $Q=0.91$, $df=1$, $p=0.339$, $I^2=0\%$
Gesamteffekt: Z Score=-1.49, $p=0.136$, $Tau=0$

Abbildung 43: Meta-Analyse Anzahl der Patienten mit bestätigten Hypoglykämien, Insulin Detemir vs. NPH-Insulin, jeweils ein- oder zweimal täglich ab Studienbeginn (Kinder und Jugendliche)

Zusammenfassend zeigte sich kein Beleg für einen Vorteil von Insulin Detemir vs. NPH-Insulin in Bezug auf nicht schwere Hypoglykämien.

Tabelle 90: Nicht schwere Hypoglykämien – Insulin Detemir vs. NPH-Insulin – Studien mit Kindern und Jugendlichen

Studie	Symptome/ Blutzucker- grenzwert	Patienten mit Ereignissen N (%)	Ereignisse / Patientenjahr	Ereignisse ^a
Detemir vs. NPH-Insulin				
1379	ja / PG < 56 mg/dl ^b	216 (93,1 %) [D] vs. 110 (95,7 %) [NPH] p = 0,402 ^c	k. A.	3670 [D] vs. 2128 [NPH] p = 0,275 ^d
1604	ja / PG < 56 mg/dl ^b	46 (83,6 %) [D] ^e vs. 26 (96,3 %) [NPH] ^e p = 0,107 ^c	33,58 [D] vs. 33,74 [NPH]	665 [D] vs. 334 [NPH] ^e RR: 1,00; 95 %-KI [0,49; 2,03] p = 0,998 ^f
1689 ^g	ja / nein	$\left(\begin{array}{l} 120 (88,9 \%)^h [D] \text{ vs.} \\ 124 (95,4 \%)^h [NPH] \\ p = 0,053^c \end{array} \right)$	$\left(\begin{array}{l} k. A. \end{array} \right)$	$\left(\begin{array}{l} 5437 [D] \text{ vs. } 6209 [NPH] \\ RR: k. A. \\ p: k. A. \end{array} \right)$
<p>a: Angaben als absolute Ereignisse über die gesamte Studiendauer, wenn nicht anders angegeben. b: Im Studienbericht als „minor“ bezeichnet, s. Tabelle mit den Hypoglykämiedefinitionen. c: Eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [63]). d: Ausgewertet als wiederkehrende Ereignisse mittels Gamma-Frailty-Modell. Nur für 20-wöchige Erhaltungphase angegeben. e: Ergebnisse nur für die 18-wöchige Erhaltungphase. In der Titrationsphase hatten 44 (80,0 %) [D] vs. 24 (88,9 %) [NPH] Patienten mindestens ein nicht schweres hypoglykämisches Ereignis (Anzahl Ereignisse: 349 [D] vs. 140 [NPH]). f: Ausgewertet als wiederkehrende Ereignisse mittels Gamma-Frailty-Modell (für die Erhaltungphase). g: Ergebnisse selbst berechnet aus den Alterssubgruppenergebnissen für die Kinder und Jugendlichen ab 6 Jahren. h: Prozente selbst berechnet.</p> <p>[D]: Detemir. [NPH]: Neutrales Protamin Hagedorn Insulin. k. A.: keine Angaben. N: Anzahl der Patienten. PG: Plasmaglukose. <i>kursiv</i>: Angaben laut jeweiligem Studienbericht; in öffentlich zugänglicher Publikation keine oder unzureichende Angaben.</p>				

5.3.2.3.7 Nicht schwere nächtliche Hypoglykämien

Insulin Glargin vs. NPH-Insulin

Zu beiden Studien zum Vergleich Insulin Glargin vs. NPH-Insulin (3003, 4030) fanden sich Angaben zu bestätigten nächtlichen Hypoglykämien (Tabelle 91). In keiner Studie zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Zusammenfassend zeigte sich kein Beleg für einen Vorteil von Insulin Glargin vs. NPH-Insulin in Bezug auf nicht schwere nächtliche Hypoglykämien.

Tabelle 91: Nicht schwere nächtliche Hypoglykämien – Insulin Glargin vs. NPH-Insulin – Studien mit Kindern und Jugendlichen

Studie	Tageszeit	Symptome/ Blutzucker- grenzwert	Patienten mit Ereignissen N (%)	Ereignisse / Patientenjahr	Ereignisse insgesamt ^a
Glargin vs. NPH-Insulin					
3003	„während des Schlafes auftretend“	<i>ja / < 36 mg/dl</i>	<i>10 (5,7 %) [G] vs. 12 (6,9 %) [NPH] p = 0,649</i>	<i>k. A.</i>	<i>18 [G] vs. 16 [NPH]</i>
4030	„zwischen 0.00 Uhr und 6.00 Uhr auftretend“	<i>ja / < 36 mg/dl</i>	<i>3 (3,5 %) [G] vs. 5 (5,6 %) [NPH] p = 0,524</i>	<i>k. A.</i>	<i>3 [G] vs. 6 [NPH]</i>
a: Angaben als absolute Ereignisse über die gesamte Studiendauer, wenn nicht anders angegeben.					
[G]: Glargin. [NPH]: Neutrales Protamin Hagedorn Insulin. k. A.: keine Angaben. N: Anzahl der Patienten. <i>kursiv</i> : Angaben laut jeweiligem Studienbericht; in öffentlich zugänglicher Publikation keine oder unzureichende Angaben.					

Insulin Detemir vs. NPH-Insulin

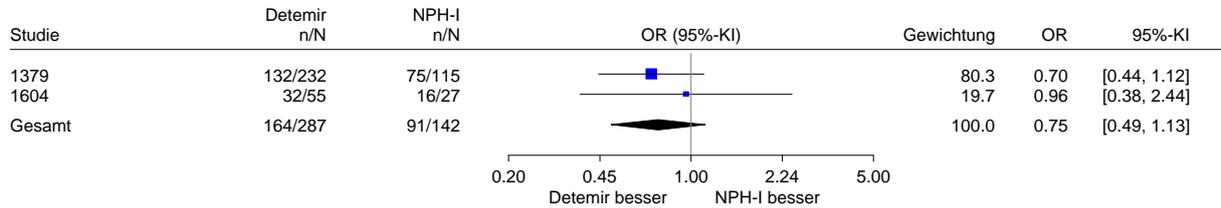
Die Studien 1379 und 1604 zum Vergleich Insulin Detemir vs. NPH-Insulin berichteten Angaben zu bestätigten nächtlichen Hypoglykämien für die Erhaltungsphase (Tabelle 92). Angaben für die gesamte Behandlungszeit lagen nur für die Studie 1689 vor. Der in den Studien gewählte Blutzuckergrenzwert lag bei < 56 mg/dl. Bezogen auf die Anzahl der Patienten mit Ereignis lag für keine der beiden Studien ein statistisch signifikanter Unterschied vor. Die Meta-Analyse der beiden Studien zu bestätigten nächtlichen Hypoglykämien für Patienten mit mindestens einem Ereignis war ebenfalls nicht statistisch signifikant (Abbildung 44).

Bezüglich der Ereignisse insgesamt waren die Ergebnisse uneinheitlich. In der Studie 1379 zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Insulin Detemir, während die Ergebnisse der Studie 1604 numerisch gegenläufig waren.

Insgesamt ergab sich kein Beleg für einen Vorteil von Insulin Detemir gegenüber NPH-Insulin.

Detemir vs. NPH-Insulin

Anzahl an Patienten mit mindestens einer nächtlichen symptomatischen Hypoglykämie
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird



Heterogenität: $Q=0.33$, $df=1$, $p=0.565$, $I^2=0\%$
Gesamteffekt: Z Score=-1.37, $p=0.170$, Tau=0

Abbildung 44: Meta-Analyse Anzahl der Patienten mit bestätigten nächtlichen Hypoglykämien, Insulin Detemir vs. NPH-Insulin, jeweils ein- oder zweimal täglich ab Studienbeginn (Kinder und Jugendliche)

Tabelle 92: Nicht schwere nächtliche Hypoglykämien – Insulin Detemir vs. NPH-Insulin – Studien mit Kindern und Jugendlichen

Studie	Tageszeit	Symptome / Blutzucker- grenzwert	Patienten mit Ereignissen n (%)	Ereignisse / Patienten- jahr	Ereignisse insgesamt ^a
Detemir vs. NPH-Insulin					
1379	„zwischen 22.00 Uhr und 7.00 Uhr auftretend“	ja / PG < 56 mg/dl ^b	132 (56,9) [D] vs. 75 (65,2) [NPH] OR: 0,70; 95 %-KI [0,44; 1,12] ^c	k. A.	471 [D] vs. 346 [NPH] p = 0,011 ^d
1604	„zwischen 23.00 Uhr und 6.00 Uhr auftretend“	ja / PG < 56 mg/dl ^b	32 (58,2) [D] ^e vs. 16 (59,3) [NPH] ^e p = 0,993 ^f	5,50 [D] vs. 4,85 [NPH]	109 [D] ^e vs. 48 [NPH] ^e RR: 1,10; 95 %-KI [0,54; 2,24] ^e ; p = 0,798 ^g
1689 ^h	„zwischen 22.00 Uhr und 7.00 Uhr auftretend“	ja nein	$\left(\begin{array}{l} 87 (64,4 \%)^i [D] \text{ vs.} \\ 91 (70,0 \%)^i [NPH] \\ p = 0,499^f \end{array} \right)$	$\left(\begin{array}{l} k. A. \end{array} \right)$	$\left(\begin{array}{l} 649 [D] \text{ vs.} \\ 946 [NPH] \\ RR: k. A.; \\ p = k. A. \end{array} \right)$
<p>a: Angaben als absolute Ereignisse über die gesamte Studiendauer, wenn nicht anders angegeben.</p> <p>b: Im Studienbericht als „minor“ bezeichnet, s. Tabelle mit den Hypoglykämiedefinitionen.</p> <p>c: Selbst berechnet, asymptotisch.</p> <p>d: Ausgewertet als wiederkehrende Ereignisse mittels Gamma-Frailty-Modell. Angaben nur für die Erhaltungsphase.</p> <p>e: Ergebnisse nur für die 18-wöchige Erhaltungsphase. In der Titrationsphase hatten 26 (47,3 %) [D] vs. 14 (51,9 %) [NPH] Patienten mindestens ein schweres hypoglykämisches Ereignis (Anzahl Ereignisse: 80 [D] vs. 33 [NPH]).</p> <p>f: Eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [63]).</p> <p>g: Ausgewertet als wiederkehrende Ereignisse mittels Gamma-Frailty-Modell (für die Erhaltungsphase).</p> <p>h: Ergebnisse selbstberechnet aus den Alterssubgruppenergebnissen für die Kinder und Jugendlichen ab 6 Jahren.</p> <p>i: Prozente selbst berechnet.</p> <p>[D]: Detemir. [NPH]: Neutrales Protamin Hagedorn Insulin. k. A.: keine Angaben. OR: Odds Ratio. KI: Konfidenzintervall. PG: Plasmaglukose. N: Anzahl der Patienten.</p> <p><i>kursiv</i>: Angaben laut jeweiligem Studienbericht; in öffentlich zugänglicher Publikation keine oder unzureichende Angaben.</p>					

5.3.2.3.8 Gemeinsame Betrachtung von nicht schweren Hypoglykämien und der langfristigen Blutzuckersenkung

Die Ergebnisse der gemeinsamen Betrachtung von nicht schweren (nächtlichen) Hypoglykämien und der langfristigen Blutzuckersenkung sind in Tabelle 93 zusammenfassend dargestellt.

Insulin Glargin vs. NPH-Insulin

Für beide Studien (3003, 4030) zeigte sich bei vergleichbarer langfristiger Blutzuckersenkung kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich nicht schwerer oder nicht schwerer nächtlicher Hypoglykämien. Die gemeinsame Betrachtung zeigte zusammenfassend keinen Beleg für einen Vorteil einer der beiden Therapieoptionen.

Insulin Detemir vs. NPH-Insulin

Für den Vergleich Insulin Detemir vs. NPH-Insulin mit jeweils ein- oder zweimal täglicher Anwendung zeigte sich bei vergleichbarer Blutzuckersenkung kein statistisch signifikanter Unterschied sowohl bezüglich der Anzahl der Patienten mit nicht schweren Hypoglykämien als auch der mit nicht schweren nächtlichen Hypoglykämien gesamt. Insgesamt ergab sich kein Beleg für einen Vorteil einer der beiden Therapieoptionen.

Tabelle 93: Gemeinsame Betrachtung von nicht schweren Hypoglykämien und der langfristigen Blutzuckersenkung – Studien mit Kindern und Jugendlichen

Therapieschema	Studien	Langfristige Blutzuckersenkung (HbA1c)	Nicht schwere Hypoglykämien		Nicht schwere nächtliche Hypoglykämien	
			Hypoglykämien	Gemeinsame Betrachtung	Hypoglykämien	Gemeinsame Betrachtung
Insulin Glargin vs. NPH-Insulin						
[G] 1x abends vs. [NPH] 1-2x täglich	3003	(G ~ NPH)	(G ~ NPH)	(↔)	(G ~ NPH)	(↔)
[G] 1x morgens vs. [NPH] 2x täglich	4030	(G ~ NPH)	(G ~ NPH)	(↔)	(G ~ NPH)	(↔)
Insulin Detemir vs. NPH-Insulin						
[D] vs. [NPH], jeweils 1-2x täglich	1379 1604 1689 ^a	D ~ NPH	D ~ NPH	↔	D ~ NPH	↔
a: Ergebnisse selbstberechnet aus den Alterssubgruppenergebnissen für die Kinder und Jugendlichen ab 6 Jahren.						
Zeichenerklärung: G/D ~ NPH: statistisch nicht signifikanter und / oder (bezüglich HbA1c) klinisch irrelevanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. (): sehr unpräzise Schätzung (z. B. nur 1 Studie, wenige Ereignisse) ↔: kein Beleg für eine Über- oder Unterlegenheit einer der beiden Behandlungsoptionen.						
G: Insulin Glargin. NPH: NPH-Insulin. D: Insulin Detemir.						

5.3.2.4 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Nur die Studie 4030 für den Vergleich von Insulin Glargin vs. NPH-Insulin evaluierte die gesundheitsbezogene Lebensqualität. Als Instrument wurde der Diabetes Quality of Life Questionnaire for Youth (DQOLY) angewendet (Tabelle 94). Für den DQOLY werden nur die Domänenscores berechnet. Ein Gesamtscore wird aus inhaltlicher Sicht vom Autoren abgelehnt.

Tabelle 94: Allgemeine Beschreibung der verwendeten Instrumente zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität – Studien mit Kindern und Jugendlichen

Diabetes Quality of Life Questionnaire for Youth (DQOLY)	
Dimensionen (Subskalen)	Diabetes Life Satisfaction (17 Items) Disease Impact (23 Items) Disease Related Worries (11 Items) General self-rating of overall health (1 Item)
Instrument ist validiert	Ja
Antwortmöglichkeiten	5-Punkte-Likert-Skala (außer für das Item bez. Overall Health [4-Punkte-Likert-Skala])
Verfügbare Scores	Scores für Dimensionen, kein Gesamtscore
Minimum Score	Life Satisfaction: 17 Disease Impact: 23 Diabetes-Related Worries: 11
Maximum Score	Life Satisfaction: 85 Disease Impact: 115 Diabetes-Related Worries: 55
Gewichtung für Scores	Nein
Richtung der Skalen	Life Satisfaction: Höhere Werte repräsentieren bessere Lebenszufriedenheit. Disease Impact / Diabetes-Related Worries: Niedrigere Werte repräsentieren bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität
Minimal Important Difference (MID)	k. A.
Quelle: PROQOLID.	

5.3.2.4.1 Qualität des Ergebnisparameters gesundheitsbezogene Lebensqualität im Rahmen der Studie 4030

Gesundheitsbezogene Lebensqualität als ein patientenberichteter Ergebnisparameter verlangt zusätzlich zu den unter 5.2.2.3 bewerteten Kriterien der allgemeinen Studienqualität 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 94 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 unterschiedlich gehandhabt 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 der Skalierung ist ebenso möglich. Diesbezügliche Angaben sind daher für die Bewertung der Ergebnisse wichtig. In Tabelle 95 sind diese Informationen aus den für die Studien zur Verfügung stehenden Unterlagen zusammengestellt worden.

Tabelle 95: Übersicht über wichtige Kriterien für das verwendete Instrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität – Studien mit Kindern und Jugendlichen

Kriterium	Angaben für Studie 4030
Instrument	<i>DQOLY</i>
Instrument valide für Studienpopulation?	<i>Ja</i>
Gruppen zur Baseline vergleichbar?	<i>k. A.</i>
Richtung der Skalen laut Studie	Niedrigere Werte repräsentieren bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität, auch für die Domäne Life Satisfaction
Standardscoring	<i>Gleiche Angaben wie in Tabelle 94</i>
Standardskalierung	<i>Ja</i>
Umgang mit fehlenden Werten	<i>Bei nicht mehr als 30 % fehlende Werte für die Dimensionen wurde der Mittelwert der übrigen Items für die fehlenden Werte eingesetzt.</i>
Erhebung in gesamter Studienpopulation?	<i>Nichtberücksichtigungsrate^a: ca. 2,4 % [G] ca. 4,4 % [NPH]</i>
MID / Relevanz des Effekts	<i>Nein</i>

a: Wegen fehlender Angaben in den Unterlagen konnte die Nichtberücksichtigungsrate nur näherungsweise ermittelt werden und lag zumindest für die beiden Dimensionen Life Satisfaction und Disease Impact unter 5 %.

MID: Minimal Important Difference. [G]: Insulin Glargin. [NPH]: Neutrales Protamin Hagedorn Insulin. DQOLY: Diabetes Quality of Life Questionnaire for Youth. k. A.: keine Angaben.

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

Das wichtigste Kriterium, die Validierung des Instruments für die jeweilige Studienpopulation, war für die Studie 4030 gegeben. Die Vergleichbarkeit der Gruppen zu Studienbeginn ist mangels Angaben unklar.

Die Richtung der Skalen und das Scoring entsprachen den in Tabelle 94 genannten Vorgaben.

Fehlende Werte für die Berechnung der Dimensionen wurden durch den Mittelwert der vorhandenen Items dieser Dimension ersetzt, wenn diese nicht mehr als 30 % betragen. Keine Angaben wurden zu dem Umgang mit fehlenden Fragebögen gemacht. Verschiedene Strategien, um den Effekt der fehlenden Daten auf die Ergebnisse einzuschätzen, wie z. B. in [72] empfohlen, wurden nicht angewandt.

Wegen fehlender Angaben in den Unterlagen konnte die Nichtberücksichtigungsrate nur näherungsweise ermittelt werden und lag zumindest für die beiden Dimensionen Life Satisfaction und Disease Impact unter 5 %.

Ein MID-Wert auf Individual- oder Gruppenebene oder ein anderer Wert für die Beurteilung der Relevanz des Effekts wurde für diese Studie nicht festgelegt.

Ein weiteres wichtiges Kriterium für die Bewertung der Ergebnisse zu patientenberichteten Endpunkten (PRO) und somit auch zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität ist die Verblindung der Studienteilnehmer [72]. Auch die Studie 4030 wurde im offenen Design durchgeführt. Dies schränkt die Aussagekraft der Ergebnisse generell erheblich ein.

5.3.2.4.2 Ergebnisse

Tabelle 96 zeigt die Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität für die Studie 4030.

Tabelle 96: Ergebnisse zur „gesundheitsbezogenen Lebensqualität“, erfasst mit dem DQOLY – Insulin Glargin vs. NPH-Insulin – Studien mit Kindern und Jugendlichen

Studie	Instrument		Scores zu Studienbeginn ^a	Änderung des Scores (Studienbeginn bis -ende) ^a	Richtung des Effekts	Gruppenunterschied der Änderung (Glargin – NPH) ^b
Glargin vs. NPH-Insulin						
4030	DQOLY	Life satisfaction	k. A.	-1,76 (0,81), N = 83 [G] -1,67 (0,80), N = 86 [NPH]	↗	p = 0,936
		Disease impact	k. A.	1,02 (0,90), N = 83 [G] -1,89 (0,89), N = 86 [NPH]	↘	p = 0,021 ^c
		Diabetes-related worries	k. A.	0,99 (0,56), N = k. A. [G] -0,16 (0,53), N = k. A. [NPH]	↘	p = 0,131
<p>a: Angaben als Mittelwert (Standardfehler). b: p-Wert basiert auf ANCOVA adjustiert für Zentrum, Baselinewerte und Baseline HbA1c. c: Hedges' g 0,35; 95 %-KI [0,05; 0,66] (eigene Berechnung, asymptotisch).</p> <p>[G]: Insulin Glargin. [NPH]: Neutrales Protamin Hagedorn Insulin. ANCOVA: Analysis of Covariance. DQOLY: Diabetes Quality of Life Questionnaire for Youth. k. A.: keine Angaben.</p> <p>(↗): Der Pfeil stellt dar, dass die numerische Veränderung auf der jeweiligen Skala eine Verbesserung von Insulin Glargin gegenüber NPH-Insulin bedeutet; er enthält keine Informationen über die Größe oder Signifikanz des Effektes. (↘): Der Pfeil stellt dar, dass die numerische Veränderung auf der jeweiligen Skala eine Verschlechterung von Insulin Glargin gegenüber NPH-Insulin bedeutet; er enthält keine Informationen über die Größe oder Signifikanz des Effektes.</p> <p><i>kursiv: Angaben laut jeweiligem Studienbericht; in öffentlich zugänglicher Publikation keine oder unzureichende Angaben.</i></p>						

Nur die Dimension Disease Impact zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen, und zwar zuungunsten von Insulin Glargin gegenüber NPH-Insulin. Mangels MID wurde zur Interpretation Hedges'g als statistisches Maß herangezogen. Die Berechnung ergab einen Wert von 0,35 (95 %-KI [0,05; 0,66]), somit ein Ergebnis, bei dem die untere Grenze des Konfidenzintervalls unterhalb von 0,2 lag. Damit konnte die Relevanz des vorliegenden Effekts nicht mit Sicherheit eingeschätzt werden, sodass sich aus dem beobachteten Unterschied kein Beleg für einen Vorteil von NPH-Insulin gegenüber Insulin Glargin ergab. Der Effekt bei diesem patientenberichteten Endpunkt ist zudem nicht groß genug, als dass er nicht allein durch das offene Studiendesign erklärt werden könnte.

Zusammenfassend gibt es keinen Beleg für einen Vorteil einer der Behandlungsoptionen hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

5.3.2.5 Behandlungszufriedenheit

Keine der eingeschlossenen Studien evaluierte die Behandlungszufriedenheit bei Kindern und Jugendlichen. Mangels Daten gibt es daher keinen Beleg für einen Vorteil der Insulinanaloga gegenüber NPH-Insulin hinsichtlich der Behandlungszufriedenheit.

5.3.2.6 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. Für die Studie 1604 galt dies nur eingeschränkt, da nur der japanischsprachige Studienbericht vorlag. Die Studie 1604 war primär auf die Untersuchung der Arzneimittelsicherheit ausgerichtet. Allerdings war die Studie aufgrund der geringen Patientenzahl kaum in der Lage, relevante Unterschiede im Nebenwirkungsprofil zwischen Insulin Detemir und NPH-Insulin tatsächlich aufzudecken. In Tabelle 97 und Tabelle 98 sind mit dem Ziel einer vergleichenden Einschätzung des Schadenpotenzials Ergebnisse zu folgenden einzelnen Zielkriterien dargestellt: Anteil Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis; Anteil Patienten mit Therapieabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen. Darüber hinaus werden Angaben zum Körpergewicht bzw. BMI im Verlauf dargestellt. 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“ [31] im Zusammenhang mit der Anwendung langwirksamer Insulinanaloga thematisiert wurde.

Insulin Glargin vs. NPH-Insulin

Die relevanten Angaben zur Zielgröße unerwünschte Arzneimittelwirkungen für den Vergleich Insulin Glargin vs. NPH-Insulin sind in Tabelle 97 dargestellt.

Tabelle 97: Unerwünschte Ereignisse zur Fragestellung Insulin Glargin vs. NPH-Insulin – Studien mit Kindern und Jugendlichen

Studie	Schwerwiegende UE ^a	Therapieabbrüche wegen UE	Reaktionen an der Injektionsstelle ^a	Gewichtszunahme (kg)	Zunahme des BMI (kg / m ²) ^b
Glargin vs. NPH-Insulin					
3003	10 (5,7 %) [G] vs. 24 (13,7 %) [NPH]; p = 0,014 ^c	0 (0,0 %) [G] vs. 0 (0,0 %) [NPH]	16 (9,2 %) [G] vs. 15 (8,6 %) [NPH]; p = 0,891 ^c	k. A.	k. A.
4030	18 (21,2 %) [G] vs. 7 (7,8 %) [NPH]; p = 0,016 ^c	1 (1,2 %) [G] vs. 2 (2,2 %) [NPH]; p = 0,623 ^c	0 (0 %) [G] vs. 1 (1,1 %) [NPH]; p = 1,000 ^c	k. A.	0,32 (0,28) [G] vs. 0,40 (0,28) [NPH]; p = 0,842 ^d
<p>a: Angaben als „Patienten mit mindestens einem Ereignis“.</p> <p>b: Angaben als Mittelwert, mit Standardfehler in Klammern.</p> <p>c: Eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [63]).</p> <p>d: Adjustiert für (gepooltes) Zentrum und Geschlecht.</p> <p>UE: unerwünschte Ereignisse. k. A.: keine Angaben. [G]: Insulin Glargin. [NPH]: NPH-Insulin. BMI: Body-Mass-Index.</p> <p><i>kursiv</i>: Angaben laut jeweiligem Studienbericht; in öffentlich zugänglichen Publikationen keine oder unzureichende Angaben.</p>					

Angaben zu Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis fanden sich für beide Studien zu dieser Fragestellung. Auffällig war, dass die Ergebnisse jeweils statistisch signifikant, aber gegenläufig waren: In der Studie 3003 lag ein Unterschied zugunsten von Insulin Glargin vor, in der Studie 4030 gab es einen Unterschied zugunsten von NPH-Insulin. Bei beiden Studien war die Mehrzahl der Ereignisse der Kategorie „Metabolic and nutritional disorders“ zugeordnet, zu der auch Hyper- und Hypoglykämien zählen (siehe auch entsprechende Angaben in Tabelle 82 und Tabelle 86). Hierbei ist anzumerken, dass die Blutzucker senkende Therapie in der Studie 3003 mit einem Therapieziel von 80 mg/dl bis 160 mg/dl (nüchtern und präprandial) als inadäquat zu bezeichnen ist; im Verlauf der Studie verschlechterte sich der HbA1c-Wert trotz hohen Ausgangswerts in beiden Behandlungsgruppen um 0,3 Prozentpunkte (siehe auch Abschnitt 5.3.2.3.1). Darüber hinaus wurden beide Studien aufgrund der unzureichenden ITT-Analyse als ergebnisunsicher eingestuft. Insgesamt ergab sich daher kein Beleg für einen Vor- oder Nachteil von Insulin Glargin gegenüber NPH-Insulin in Bezug auf schwerwiegende unerwünschte Ereignisse.

Sowohl zu den Therapieabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse als auch zu den Reaktionen an der Injektionsstelle fanden sich Angaben in beiden Studien. Für diese Zielgrößen zeigten sich keine auffälligen Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Zum Verlauf des Körpergewichts wurden in beiden Studien keine Angaben gemacht. Angaben zum Verlauf des BMI fanden sich für nur für die Studie 4030. Hier zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

In der Gesamtschau ergab sich für den Komplex „sonstige unerwünschte Ereignisse einschließlich Reaktionen an der Injektionsstelle“ kein Beleg für eine Über- oder Unterlegenheit von Insulin Glargin gegenüber NPH-Insulin bei Kindern und Jugendlichen. Auch bezüglich des Gewichtsverlaufs gab es keinen Nachweis eines Unterschieds zwischen den beiden Therapieoptionen.

Insulin Detemir vs. NPH-Insulin

Die relevanten Angaben zur Zielgröße unerwünschte Arzneimittelwirkungen für den Vergleich Insulin Detemir vs. NPH-Insulin sind in Tabelle 98 dargestellt.

In der Publikation Robertson 2007 zur Studie 1379 fanden sich keine Angaben zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen. Durch die zusätzlichen Informationen aus dem Studienbericht waren jedoch ausreichend transparente Daten vorhanden. Für die Studien 1604 und 1689 lagen Angaben aus den Studienberichten vor. Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den beiden Therapieoptionen lagen nicht vor. Auch in der Meta-Analyse zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (Abbildung 45).

Detemir vs. NPH-Insulin

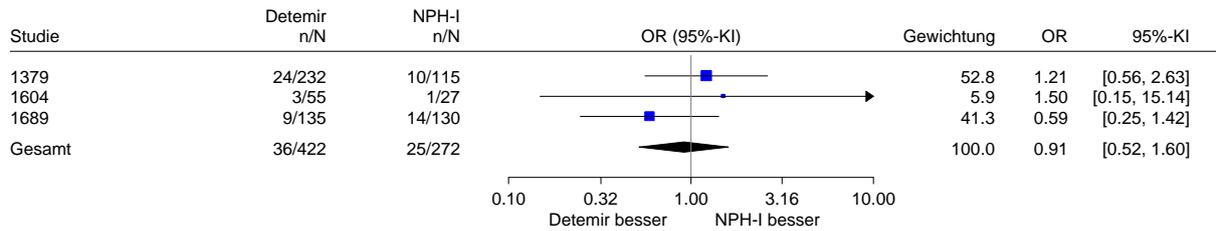
Anzahl an Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden UE
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und LairdHeterogenität: $Q=1.63$, $df=2$, $p=0.442$, $I^2=0\%$
Gesamteffekt: Z Score=-0.32, $p=0.750$, $\tau=0$

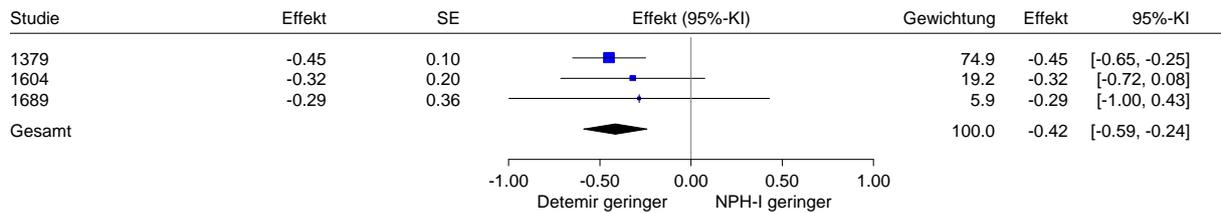
Abbildung 45: Meta-Analyse zur Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen; Insulin Detemir vs. NPH-Insulin, jeweils ein- oder zweimal täglich ab Studienbeginn (Kinder und Jugendliche)

Die Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse waren mit nur einem Therapieabbruch in der Insulin-Detemir-Gruppe der Studie 1379 insgesamt unauffällig. Dies war auch für die Reaktionen an der Injektionsstelle der Fall.

Angaben zum Gewichtsverlauf in kg Körpergewicht lagen nur für die Studie 1689 vor, während sich für die Änderung des BMI in allen Studien Angaben fanden. Bezüglich der Änderung des BMI zeigte sich in der Studie 1379 eine statistisch signifikant niedrigere mittlere Zunahme des BMI unter Insulin Detemir. Die Studien 1604 und 1689 zeigten einen vergleichbaren Effekt, der jedoch nicht statistisch signifikant war. Die Meta-Analyse der 3 Studien zeigte eine statistisch signifikante niedrigere Zunahme des BMI von $0,42 \text{ kg/m}^2$ (95 %-KI [-0,59; -0,24]) unter Insulin Detemir. Die klinische Relevanz dieses Unterschieds ist unklar.

Zusammengefasst zeigte sich kein Beleg für ein höheres Schadenpotenzial einer der beiden Therapieoptionen. Unter Insulin Detemir zeigte sich eine geringere Gewichtszunahme, und zwar im Mittel von $0,42 \text{ kg/m}^2$ (gemessen am BMI).

Detemir vs. NPH-Insulin
Zunahme des BMI
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird



Heterogenität: $Q=0.47$, $df=2$, $p=0.792$, $I^2=0\%$
Gesamteffekt: Z Score=-4.70, $p<0.001$, Tau=0

Abbildung 46: Meta-Analyse zur Änderung des BMI, Insulin Detemir vs. NPH-Insulin, jeweils ein- oder zweimal täglich ab Studienbeginn (Kinder und Jugendliche)

Anmerkung zur Studie 1689: Berechnung von Effekt und SE aus den Angaben zum Studienende pro Gruppe. Ergebnisse für ITT-Population. Die jeweiligen Werte für den Standardfehler wurden aus den angegebenen Konfidenzintervallen (1379, 1604) bzw. aus den Angaben der HbA1c-Änderung pro Gruppe (1689) berechnet.

Tabelle 98: Unerwünschte Ereignisse zur Fragestellung Insulin Detemir vs. NPH-Insulin – Studien mit Kindern und Jugendlichen

Studie	Schwerwiegende UE ^a	Therapieabbrüche wegen UE	Reaktionen an der Injektionsstelle ^a	Gewichtszunahme (kg)	Zunahme des BMI (kg/m ²)
Detemir vs. NPH-Insulin					
1379	24 (10,3 %) [D] vs. 10 (8,7 %) [NPH]; p = 0,710 ^b	1 (0,4 %) [D] vs. 0 (0,0 %) [NPH]; p = 0,569 ^b	8 (3,4 %) [D] vs. 2 (1,7 %) [NPH]; p = 0,402 ^b	k. A.	0,0 [D] vs. 0,5 [NPH] ^c ; p < 0,001
1604	3 (5,5 %) [D] vs. 1 (3,7 %) [NPH] p = 0,755 ^b	0 (0 %) [D] vs. 0 (0 %) [NPH]	k. A.	k. A.	0,48 [D] vs. 0,7 [NPH] ^d ; p > 0,05
1689 ^e	9 (6,7 %) ^f [D] vs. 14 (10,8 %) ^f [NPH] p = 0,257 ^b	0 (0 %) [D] vs. 0 (0 %) [NPH]	k. A.	3,7 (3,5) [D] vs. 4,6 (4,0) [NPH]	k. A. ^g
<p>a: Angaben als „Patienten mit mindestens einem Ereignis“.</p> <p>b: Eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [63]).</p> <p>c: Eigene Berechnung aus den Angaben zu Studienbeginn und -ende. Gruppenunterschied der BMI-Änderung aus ANOVA -0,45 kg/m²; 95 %-KI [-0,65; -0,25].</p> <p>d: Eigene Berechnung aus den Angaben zu Studienbeginn und -ende. Gruppenunterschied der BMI-Änderung aus ANOVA -0,32 kg/m²; 95 %-KI [-0,71; 0,08].</p> <p>e: Ergebnisse selbstberechnet aus den Alterssubgruppenergebnissen für die Kinder und Jugendlichen ab 6 Jahren.</p> <p>f: Prozente selbst berechnet.</p> <p>g: Keine Angaben zur Veränderung. Gruppenunterschied aus Angaben zu BMI-Endwerten pro Gruppe selbst berechnet: -0,29 kg/m²; 95 %-KI [-1,00; 0,43].</p> <p>UE: unerwünschte Ereignisse. k. A.: keine Angaben. [D]: Insulin Detemir. [NPH]: NPH-Insulin. BMI: Body-Mass-Index. <i>kursiv</i>: Angaben laut jeweiligem Studienbericht; in öffentlich zugänglichen Publikationen keine oder unzureichende Angaben.</p>					

5.4 Sensitivitätsanalysen

Vorab waren Sensitivitätsanalysen für die Faktoren „biometrische Qualitätsbewertung“ und „Behandlungsdauer“ geplant.

Die biometrische Qualitätsbewertung der Studien wurde bei der jeweiligen Ergebnisdarstellung der Endpunkte berücksichtigt.

Die Mehrzahl der Studien hatte eine Behandlungsdauer von 6 bis 12 Monaten. Nur die Studie 1595 ging mit einer Behandlungsdauer von 24 Monaten darüber hinaus. In den Fällen, in denen diese Studie mit anderen Studien gemeinsam in einer Meta-Analyse betrachtet wurde, zeigte sich jeweils keine relevante Heterogenität, sodass auf Sensitivitätsanalysen bezüglich der Behandlungsdauer verzichtet wurde.

5.5 Subgruppenanalysen

Nur zu wenigen der im Berichtsplan vorab definierten Subgruppen standen verwertbare Informationen zur Verfügung. Einige Studien berichteten Subgruppenergebnisse nach Alter und Geschlecht. Diese sind in den nachfolgenden Abschnitten dargestellt.

5.5.1 Studien mit Erwachsenen

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

5.5.1.1 Subgruppen Geschlecht und Alter

Insulin Glargin vs. NPH-Insulin

Für die Subgruppen Geschlecht und Alter fanden sich nur Angaben zum Therapievergleich Insulin Glargin einmal täglich vs. NPH-Insulin ein- oder zweimal täglich abends und ggf. morgens zum HbA1c-Wert und dem Auftreten symptomatischer Hypoglykämien (Studien 3001 und 3004).

Die Studien 3001 und 3004 zeigten laut Studienbericht weder für die Änderung des HbA1c-Wertes noch für das Auftreten von symptomatischen Hypoglykämien einen Anhaltspunkt für eine Interaktion zwischen Geschlecht bzw. Alter und Behandlung (jeweils $p > 0,20$). Somit zeigte sich für den Vergleich Insulin Glargin einmal täglich vs. NPH-Insulin ein- oder zweimal täglich kein Hinweis auf unterschiedliche Effekte zwischen den entsprechenden Subgruppen für Geschlecht und Alter.

Insulin Detemir vs. NPH-Insulin

Für den Vergleich Insulin Detemir vs. NPH-Insulin, jeweils einmal täglich abends, wurde für die Studie 1335 berichtet, dass die Interaktion zwischen Geschlecht bzw. Alter und Behandlung in Bezug auf den HbA1c-Wert zum Studienende nicht statistisch signifikant war. Somit ergab sich auch für dieses Therapieschema kein Hinweis auf unterschiedliche Effekte zwischen den entsprechenden Subgruppen für Geschlecht und Alter.

Die Studie 1476 zum weiteren Therapieschema Insulin Detemir vs. NPH-Insulin, jeweils ein- oder zweimal täglich, beschrieb, dass weder Geschlecht noch Alter einen Einfluss auf die Nichtunterlegenheit von Insulin Detemir gegenüber NPH-Insulin in Bezug auf den HbA1c-Wert hatte. Hieraus ergab sich kein Hinweis auf eine Interaktion zwischen Geschlecht bzw. Alter und Behandlung.

Insulin Detemir vs. Insulin Glargin

Die Studie 1372 untersuchte den Einfluss des Geschlechts und des Alters auf den HbA1c-Wert zum Studienende. Hierbei traten keine statistisch signifikanten Interaktionen zwischen Geschlecht und Behandlung auf ($p > 0,2$). Angaben zu weiteren Zielkriterien lagen nicht vor. Somit zeigte sich für den Vergleich Insulin Detemir vs. Insulin Glargin kein Hinweis auf unterschiedliche Effekte zwischen den entsprechenden Subgruppen für Geschlecht und Alter.

5.5.2 Studien mit Kindern

Die Studien 3003 zum Vergleich Insulin Glargin vs. NPH-Insulin und die Studie 1689 zum Vergleich Insulin Detemir vs. NPH-Insulin berichteten Ergebnisse zu Subgruppenauswertungen. Für die Studie 1689 lagen für die Endpunkte Ausmaß der Blutzuckersenkung, Hypoglykämien (schwere, schwerwiegende, schwere nächtliche) und unerwünschte Ereignisse (schwerwiegende unerwünschte Ereignisse sowie Gewichtszunahme) Subgruppenanalysen zu Alter und Geschlecht vor. Interaktionstests wurden im Studienbericht nicht berichtet. Nach eigenen Berechnungen lieferten die Interaktionstests in keinem Fall einen p-Wert kleiner als 0,2, weshalb auf eine Darstellung der Ergebnisse verzichtet wird. Die Subgruppenanalysen der Studie 3003 sind im Folgenden dargestellt.

5.5.2.1 Subgruppe Alter

Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen zum Alter sind in Tabelle 99 und Tabelle 100 dargestellt.

Für die Studie 3003 mit Kindern und Jugendlichen ergab sich für die Subgruppenanalyse zum Alter sowohl für die Änderung des HbA1c-Wertes als auch für das Auftreten von symptomatischen Hypoglykämien ein Hinweis auf unterschiedliche Effekte zwischen den

Altersgruppen (Änderung des HbA1c-Wertes: p-Wert für Interaktion = 0,160, Auftreten von symptomatischen Hypoglykämien: p-Wert für Interaktion = 0,085).

Im Fall der HbA1c-Änderung über den Studienverlauf ergab sich für die Subgruppe der bis zu 11 Jahre alten Studienteilnehmer eine stärkere HbA1c-Wert-Zunahme in der Insulin-Glargin-Gruppe im Vergleich zur NPH-Insulin-Gruppe, während in der Subgruppe der über 11 Jahre alten Studienteilnehmer sich praktisch kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zeigte. Die mittlere HbA1c-Änderung des Gruppenunterschieds lag jedoch für beide Gruppen unter der vordefinierten Relevanzgrenze von 0,4 %, so dass sich hieraus keine Konsequenz für die Gesamtbewertung ergab.

Für das Auftreten von symptomatischen Hypoglykämien im Studienverlauf zeigte sich für die Gruppe der bis zu 11 Jahre alten Studienteilnehmer praktisch kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen, während in der Gruppe der über 11 Jahre alten Studienteilnehmer mehr symptomatische Hypoglykämien in der Insulin-Glargin-Gruppe im Vergleich mit der NPH-Insulin-Gruppe auftraten. Die Angaben lagen als Median mit Minimum und Maximum vor. In Anbetracht der geringen Messsicherheit, des geringen Unterschieds sowie des hohen Verzerrungspotenzials der Zielgröße symptomatische Hypoglykämien (siehe 5.3.1.3.6) ergab sich für die Gesamtaussage durch dieses Ergebnis keine Änderung.

Tabelle 99: HbA1c-Wert (%) – Insulin Glargin vs. NPH-Insulin, Subgruppen nach Alter – Studien mit Kindern und Jugendlichen

Studie	Beginn ^a	6 Monate ^a	HbA1c- Änderung ^a (Beginn bis Ende)	Gruppenunter- schied der HbA1c- Änderung (Glargin – NPH-Insulin)	p-Wert (Interaktion)
Glargin vs. NPH-Insulin					
3003					
Alter ≤ 11 Jahre					
Glargin	<i>8,44 (0,17); N = 61</i>	<i>8,94 (0,22); N = 61</i>	<i>0,50 (0,19); N = 61</i>	0,32 ^b	<i>p = 0,160</i>
NPH	<i>8,81 (0,19); N = 73</i>	<i>8,99 (0,19); N = 73</i>	<i>0,18 (0,15); N = 73</i>		
Alter > 11 Jahre					
Glargin	<i>8,60 (0,14); N = 94</i>	<i>8,89 (0,14); N = 94</i>	<i>0,29 (0,11); N = 94</i>	-0,06 ^b	
NPH	<i>8,99 (0,18); N = 83</i>	<i>9,34 (0,20); N = 83</i>	<i>0,35 (0,12); N = 83</i>		
a: Mittelwerte mit Angabe des Standardfehlers in Klammern, ggf. gerundet. b: Selbst berechnet.					
NPH: NPH-Insulin. N: Anzahl der Patienten. <i>kursiv</i> : Angaben laut jeweiligem Studienbericht; in öffentlich zugänglichen Publikationen keine oder unzureichende Angaben.					

Tabelle 100: Symptomatische Hypoglykämien – Insulin Glargin vs. NPH-Insulin, Subgruppen nach Alter – Studien mit Kindern und Jugendlichen

Studie	Symptome/ Blutzucker- grenzwert	Ereignisse Studienbeginn ^a	Ereignisse Behandlungsphase ^a	p-Wert (Interaktion)
Glargin vs. NPH-Insulin				
3003	<i>ja / k. A.</i>			
Alter ≤ 11 Jahre				
Glargin		0,00 (0,00; 15,00); N = 68	0,69 (0,00; 11,05); N = 68	<i>p = 0,085</i>
NPH		0,00 (0,00; 12,55); N = 79	0,68 (0,00; 12,27); N = 79	
Alter > 11 Jahre				
Glargin		0,40 (0,00; 32,00); N = 106	1,33 (0,00; 18,81); N = 106	
NPH		0,00 (0,00; 40,00); N = 96	0,66 (0,00; 20,33); N = 96	
a: Angaben als Median mit Minimum und Maximum in Klammern, für die Anzahl an Episoden pro 28 Tage.				
NPH: NPH-Insulin. N: Anzahl der Patienten. k. A.: keine Angaben.				
<i>kursiv</i> : Angaben laut jeweiligem Studienbericht; in öffentlich zugänglicher Publikation keine oder unzureichende Angaben.				

5.5.2.2 Subgruppe Geschlecht

Beide Interaktionstests der Studie 3003 zum Geschlecht in Bezug auf die Änderung des HbA1c-Wertes sowie des Auftretens von symptomatischen Hypoglykämien zeigten keinen Anhaltspunkt für eine Interaktion (jeweils $p > 0,2$). Für die Studie 4030 fanden sich keine Angaben zu diesen Subgruppen.

Insgesamt ergab sich kein Hinweis auf geschlechtsspezifisch unterschiedliche Effekte.

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

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 (IPD) durchgeführt worden waren.

Bei der Suche fand sich die folgende publizierte systematische Übersicht mit einer Meta-Analyse auf der Basis von IPD:

- Mullins 2007 [77]

Der Pool der in diese Publikation eingeschlossenen Studien entsprach jedoch nicht dem der vorliegenden Nutzenbewertung. Es wurden insbesondere verschiedene Therapieschemata in einer Analyse zusammengefasst sowie Studien mit kürzerer Studiendauer als im vorliegenden Bericht eingeschlossen. Eine differenzierte Aussage im Sinne dieses Berichts ist aus dieser IPD-Analyse daher nicht ableitbar. Dies allein führte dazu, dass diese IPD-Meta-Analyse nicht in der vorliegenden Nutzenbewertung berücksichtigt wurde.

5.7 Zusammenfassung – Studien mit Erwachsenen

Eine zusammenfassende Übersicht über die Beleglage der für die vorliegende Nutzenbewertung langwirksamer Insulinanaloga patientenrelevanten Zielgrößen bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 ist in Tabelle 101 (am Ende dieser Zusammenfassung) dargestellt.

Ergebnis der Recherche

Mittels ausführlicher Recherche in bibliografischen Datenbanken, der Suche in Literaturverzeichnissen relevanter Übersichtsartikel und HTA-Berichte, einer Recherche in öffentlich zugänglichen Studienregistern und Zulassungsdokumenten sowie Anfragen an die Hersteller von langwirksamen Insulinanaloga wurden insgesamt 12 relevante Studien identifiziert, zu denen hinreichend transparente Informationen vorlagen und die deshalb in die Nutzenbewertung eingingen.

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

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

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

Design und Qualität der relevanten Studien

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

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

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

Folgekomplikationen und Mortalität

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

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

Veränderungen des Augenhintergrundes

Für kein Therapieschema zeigte sich bezüglich des Auftretens von Veränderungen des Augenhintergrundes im Rahmen der Sicherheitsevaluation auffällige Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen bei insgesamt allerdings unzureichender Datenlage.

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

Stationäre Behandlungen jeglicher Ursache

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

Schwerwiegende Hyperglykämien

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

Hypoglykämien unter Berücksichtigung der langfristigen Blutzuckersenkung

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

Hypoglykämien wurden zwar in allen Studien erfasst, aufgrund des durchweg offenen Studiendesigns einschließlich fehlender oder unklarer Verblindung der Erhebung der Endpunkte waren alle Studien jedoch anfällig für systematische Verzerrungen. Unter diesen Bedingungen wurden nur die Angaben zu schweren und schwerwiegenden Hypoglykämien, so wie berichtet, als ausreichend ergebnissicher angesehen. Bei nicht schweren Hypoglykämien wurden lediglich solche als fazitrelevant angesehen, die über eine Kombination aus Hypoglykämien-assoziierten Symptomen und einer bestätigenden Blutzuckermessung definiert waren, da nur diese als ausreichend messsicher angesehen wurden. Da auch diese bestätigten nicht schweren Hypoglykämien mit einem hohen Verzerrungspotenzial behaftet waren, wurden jedoch nur solche Ergebnisse als ausreichend für einen Beleg für einen Zusatznutzen angesehen, bei denen ein hinreichend großer Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vorlag. Auf Basis empirischer Evidenz wurde als obere Grenze des 95 %-Konfidenzintervalls für das Odds Ratio ein Wert von 0,75 angesetzt. Lag das jeweilige Konfidenzintervall vollständig unterhalb dieser Grenze, dann wurde die Wahrscheinlichkeit als sehr gering angesehen, dass der Effekt allein auf systematischer Verzerrung beruhen konnte. Dieses geplante Vorgehen kam jedoch nicht zum Tragen, da sich in keinem Fall statistisch signifikante Unterschiede für die entsprechenden Zielgrößen zeigten.

Insulin Glargin vs. NPH-Insulin

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

Insulin Detemir vs. NPH-Insulin

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

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

Insulin Detemir vs. Insulin Glargin

Für alle untersuchten Therapieschemata zeigte sich bei gemeinsamer Betrachtung der Blutzuckersenkung und der schweren (nächtlichen) sowie der nicht schweren (nächtlichen) Hypoglykämien kein Beleg für einen Vorteil eines der beiden Insulinanaloga.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Hinsichtlich des Effekts der langwirksamen Insulinanaloga auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität lagen für 3 Studien zum Vergleich Insulin Glargin vs. NPH-Insulin und 1 Studie zum Vergleich Insulin Detemir vs. NPH-Insulin verwertbare Daten vor. Diese Studien (3001, 3004, 3101, 1476) evaluierten einen Teilbereich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, das Wohlbefinden mit dem W-BQ22 bzw. W-BQ12 und die nächtliche Lebensqualität mit dem ITR-QoLN. Die Ergebnisse einer weiteren Studie (4019) waren nicht verwertbar.

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

Behandlungszufriedenheit

Die Behandlungszufriedenheit wurde in 8 Studien erfasst, davon in 6 Studien mit dem Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire (DTSQc oder DTSQs). Es handelte sich bei 4 Studien um den Vergleich Insulin Glargin vs. NPH-Insulin. In einer Studie wurde der Vergleich Insulin Detemir vs. NPH-Insulin und in einer weiteren Studie der Vergleich Insulin Detemir vs. Insulin Glargin untersucht. 2 weitere Studien verwendeten den Insulin Treatment Satisfaction Questionnaire (ITSQ), dabei verwendete die Studie 1476 zum Vergleich Insulin Detemir vs. NPH-Insulin den ITSQ für Japan. Die Studie 1430 zum Vergleich Insulin Detemir vs. Insulin Glargin verwendete den ITSQ im Original.

Insulin Glargin vs. NPH-Insulin

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

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

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

Insulin Detemir vs. NPH-Insulin

Die Behandlungszufriedenheit, erfasst mit dem ITSQ-J, in der japanischen Studie 1476 zeigte zwar im Gesamtscore und in einer Domäne (Satisfaction) einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Insulin Detemir. Jedoch zeigte sich der Effekt als nicht ausreichend groß, um von einem relevanten Unterschied auszugehen. Zudem war der Effekt bei diesem patientenberichteten Endpunkt auch nicht groß genug, als dass er nicht allein durch das offene Studiendesign erklärt werden könnte.

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

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

Insgesamt ergab sich kein Beleg für einen Vorteil für Insulin Detemir gegenüber NPH-Insulin in Bezug auf die Behandlungszufriedenheit.

Insulin Detemir vs. Insulin Glargin

In der Studie 1372 zu Insulin Detemir vs. Insulin Glargin wurde die Behandlungszufriedenheit mit dem DTSQs evaluiert. Hier zeigte sich zwar ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Insulin Detemir. Aufgrund fehlender Angaben konnte die Relevanz des Effekts jedoch nicht eingeschätzt werden. In Anbetracht der hohen Nichtberücksichtigungsrate von über 15 % und des offenen Studiendesigns und des damit verbundenen hohen Verzerrungspotenzials ist davon unabhängig unklar, ob der Effekt groß genug ist, um nicht allein durch Bias erklärt werden zu können. Die Erfassung der Behandlungszufriedenheit mit dem ITSQ in der Studie 1430 zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

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

Sonstige unerwünschte Ereignisse

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

Insulin Glargin vs. NPH-Insulin

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

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

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

Insulin Detemir vs. NPH-Insulin

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

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

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

Insulin Detemir vs. Insulin Glargin

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

Subgruppenanalysen

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

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

Tabelle 101: Landkarte der Beleglage für langwirksame Insulinanaloga bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 in Bezug auf die präspezifizierten patientenrelevanten Zielgrößen – Studien mit Erwachsenen

Zielgröße	Therapieschema	Insulin Glargin vs. NPH-Insulin			Insulin Detemir vs. NPH-Insulin			Insulin Detemir vs. Insulin Glargin	
		G 1x (A) vs. NPH 1x o. 2x	je 1x (A)	G 1x (A) vs. NPH bis zu 4x	je 1x (A)	je 1x (A) o. 2x (M) u. (A), ab Studien- beginn	je 1x (A) (Studienbe- ginn) o. 2x (M) u. (A) (ggf. im Studien- verlauf)	D 2x vs. G 1x (A)	D 1x (A) (Studien- beginn) o. 2x (M) u. (A) vs. G 1x (A)
Todesfälle		(↔)			(↔)			(↔)	
kardiale Morbidität und Mortalität		-			-			-	
zerebrale Morbidität und Mortalität		-			-			-	
sonstige gefäßbedingte Morbidität und Mortalität		-			-			-	
Erblindung		-			-			-	
Augenhintergrundveränderungen		↔			↔			↔	
terminale Niereninsuffizienz und Dialysenotwendigkeit		-			-			-	
Amputation (Minor- und Majoramputationen)		-			-			-	

(Fortsetzung)

Tabelle 101 (Fortsetzung): Landkarte der Beleglage für langwirksame Insulinanaloga bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 in Bezug auf die präspezifizierten patientenrelevanten Zielgrößen – Studien mit Erwachsenen

Zielgröße		Therapieschema	Insulin Glargin vs. NPH-Insulin			Insulin Detemir vs. NPH-Insulin			Insulin Detemir vs. Insulin Glargin	
			G 1x (A) vs. NPH 1x o. 2x	je 1x (A)	G 1x (A) vs. NPH bis zu 4x	je 1x (A)	je 1x (A) o. 2x (M) u. (A), ab Studien- beginn	je 1x (A) (Studienbe- ginn) o. 2x (M) u. (A) (ggf. im Studien- verlauf)	D 2x vs. G 1x (A)	D 1x (A) (Studien- beginn) o. 2x (M) u. (A) vs. G 1x (A)
stationäre Behandlung jeglicher Ursache			-			-			-	
schwerwiegende Hyperglykämien			(↔)	(↔)	(↔)	(↔)	(↔)	(↔)	-	(↔)
Hypoglykämien / BZ	nicht schwere Hypoglykämien / BZ		↔	(↔)	(↔)	(↔)	(↔)	(↔)	-	-
	nicht schwere nächtliche Hypoglykämien / BZ		↔	(↔)	(↔)	(↔)	(↔)	(↔)	-	-
	schwere / schwerwiegende Hypoglykämien / BZ		↔	(↔)	(↔)	(↔)	↔	{D+}	(↔)	(↔)
	schwere nächtliche Hypoglykämien / BZ		↔	(↔)	(↔)	(↔)	(↔)	{D+}	(↔)	(↔)

(Fortsetzung)

Tabelle 101 (Fortsetzung): Landkarte der Beleglage für langwirksame Insulinanaloga bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 in Bezug auf die präspezifizierten patientenrelevanten Zielgrößen – Studien mit Erwachsenen

Zielgröße \ Therapieschema		Insulin Glargin vs. NPH-Insulin			Insulin Detemir vs. NPH-Insulin			Insulin Detemir vs. Insulin Glargin	
		G 1x (A) vs. NPH 1x o. 2x	je 1x (A)	G 1x (A) vs. NPH bis zu 4x	je 1x (A)	je 1x (A) o. 2x (M) u. (A), ab Studien- beginn	je 1x (A) (Studienbe- ginn) o. 2x (M) u. (A) (ggf. im Studien- verlauf)	D 2x vs. G 1x (A)	D 1x (A) (Studien- beginn) o. 2x (M) u. (A) vs. G 1x (A)
Unerwünschte Arzneimittelwirkungen	schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	↔			↔			↔	
	Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse	↔			↔			↔	
	Reaktionen an der Injektionsstelle	↔			[D-]			↔	
	Gewichtsverlauf	↔			D>			↔	

(Fortsetzung)

Tabelle 101 (Fortsetzung): Landkarte der Beleglage für langwirksame Insulinanaloge bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 in Bezug auf die präspezifizierten patientenrelevanten Zielgrößen – Studien mit Erwachsenen

Zielgröße	Therapieschema	Insulin Glargin vs. NPH-Insulin			Insulin Detemir vs. NPH-Insulin			Insulin Detemir vs. Insulin Glargin	
		G 1x (A) vs. NPH 1x o. 2x	je 1x (A)	G 1x (A) vs. NPH 4x	je 1x (A)	je 1x (A) o. 2x (M) u. (A), ab Studien- beginn	je 1x (A) (Studienbe- ginn) o. 2x (M) u. (A) (ggf. im Studien- verlauf)	D 2x vs. G 1x (A)	D 1x (A) (Studien- beginn) o. 2x (M) u. (A) vs. G 1x (A)
gesundheitsbezogene Lebensqualität		↔	(↔)	- ^a	-	(↔)/±	-	-	-
Behandlungszufriedenheit		↔/±	↔/±	-	-	↔/±	-	(↔)/±	(↔)/±

a: Keine adäquaten Daten vorhanden.

Zeichenerklärung:
 D>: geringere Gewichtszunahme unter Insulin Detemir.
 (): sehr unpräzise Schätzung (z. B. nur 1 Studie, wenige Ereignisse).
 ↔: kein Beleg für eine Über- oder Unterlegenheit einer der beiden Behandlungsoptionen.
 {D+}: Hinweis auf einen Unterschied zugunsten von Insulin Detemir gegenüber NPH-Insulin. Bei der Interpretation der Ergebnisse ist die fehlende Übertragbarkeit auf die deutsche Behandlungssituation zu beachten (siehe Abschnitt 5.2.1.2.2).
 [D-]: Hinweis auf einen Nachteil von Insulin Detemir gegenüber NPH-Insulin.
 ±: heterogene oder nicht robuste Ergebnisse.

D: Insulin Detemir. G: Insulin Glargin. NPH: Neutrales Protamin Hagedorn. 1x: einmal tägliche Gabe. 2x: zweimal tägliche Gabe. 4x: viermal tägliche Gabe. (A): Abends. BZ: langfristige Blutzuckersenkung.

5.8 Zusammenfassung – Studien mit Kindern und Jugendlichen

Eine zusammenfassende Übersicht über die Beleglage der für die vorliegende Nutzenbewertung langwirksamer Insulinaloga patientenrelevanten Zielgrößen bei Kindern und Jugendlichen mit Diabetes mellitus Typ 1 ist in Tabelle 102 dargestellt.

Ergebnis der Recherche

Mittels ausführlicher Recherche in bibliografischen Datenbanken, der Suche in Literaturverzeichnissen relevanter Übersichtsartikel und HTA-Berichte, einer Recherche in öffentlich zugänglichen Studienregistern und Zulassungsdokumenten sowie Anfragen an die Hersteller von langwirksamen Insulinaloga wurden insgesamt 5 relevante Studien identifiziert, zu denen hinreichend transparente Informationen vorlagen und die deshalb in die Nutzenbewertung eingingen.

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

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

Design und Qualität der relevanten Studien

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

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

Die Berichtsqualität war, auch unter Hinzunahme des jeweiligen Studienberichts, nicht immer ausreichend transparent.

Da alle Studien aufgrund der schwierigen Durchführbarkeit der Verblindung von Patienten und Behandelnden im offenen Studiendesign durchgeführt wurden, wäre eine Verblindung der Endpunkterhebung oder der Dosistitration sinnvoll gewesen. Dies war in der Regel nicht gegeben. Die fehlende Verblindung führte in allen Studien zu einem hohen Verzerrungspotenzial bezüglich subjektiver Endpunkte. Darüber hinaus wurden beide Studien zum Vergleich Insulin Glargin vs. NPH-Insulin (3003, 4030) aufgrund einer inadäquaten Anwendung des ITT-Prinzips als mit „groben Mängeln“ behaftet bewertet, sodass allgemein ein hohes Verzerrungspotenzial der Ergebnisse dieser Studien vorlag.

Folgekomplikationen und Mortalität

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

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

Veränderungen des Augenhintergrundes

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

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

Stationäre Behandlungen jeglicher Ursache

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

Schwerwiegende Hyperglykämien

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

Hypoglykämien unter Berücksichtigung der langfristigen Blutzuckersenkung

Die Angaben zum HbA1c-Wert und den schweren / schwerwiegenden Hypoglykämien waren für alle Studien ausreichend transparent dargestellt. Aufgrund des starken Zusammenhangs

zwischen Hypoglykämien und dem HbA1c-Wert wurden Aussagen über den Nutzen nur auf Grundlage einer gemeinsamen Betrachtung dieser beiden Zielgrößen vorgenommen. Die Bewertung erfolgte analog der bei Erwachsenen durchgeführten Bewertung.

Insulin Glargin vs. NPH-Insulin

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

Insulin Detemir vs. NPH-Insulin

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

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

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

Insulin Glargin vs. NPH-Insulin

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

Behandlungszufriedenheit

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

Sonstige unerwünschte Ereignisse

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

Insulin Glargin vs. NPH-Insulin

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

Insulin Detemir vs. NPH-Insulin

Hinsichtlich schwerwiegender unerwünschter Ereignisse, Therapieabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse sowie Reaktionen an der Injektionsstelle zeigte sich kein Beleg für ein höheres Schadenpotenzial einer der beiden Therapieoptionen. Unter Insulin Detemir zeigte sich eine geringere Gewichtszunahme, und zwar im Mittel von ca. 0,4 kg/m² (gemessen am BMI). Die Relevanz dieses Ergebnisses ist unklar.

Subgruppenanalysen

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

Tabelle 102: Landkarte der Beleglage für langwirksame Insulinanaloga bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 in Bezug auf die präspezifizierten patientenrelevanten Zielgrößen – Studien mit Kindern und Jugendlichen

Zielgröße	Therapieschema	Insulin Glargin vs. NPH-Insulin	Insulin Detemir vs. NPH-Insulin
		G 1x (A) vs. NPH 1x o. 2x	G 1x (M) vs. NPH 2x
Todesfälle		0	0
kardiale Morbidität und Mortalität		-	-
zerebrale Morbidität und Mortalität		-	-
sonstige gefäßbedingte Morbidität und Mortalität		-	-
Erblindung		-	-
Augenhintergrundveränderungen		(↔)	(↔)
terminale Niereninsuffizienz und Dialysenotwendigkeit		-	-
Amputation (Minor- und Majoramputationen)		-	-

(Fortsetzung)

Tabelle 102 (Fortsetzung): Landkarte der Beleglage für langwirksame Insulinanaloga bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 in Bezug auf die präspezifizierten patientenrelevanten Zielgrößen – Studien mit Kindern und Jugendlichen

Zielgröße		Insulin Glargin vs. NPH-Insulin		Insulin Detemir vs. NPH-Insulin
		G 1x (A) vs. NPH 1x o. 2x	G 1x (M) vs. NPH 2x	je 1x o. 2x
stationäre Behandlung jeglicher Ursache		-		-
schwerwiegende Hyperglykämien		(↔)	(↔)	↔
Hypoglykämien / BZ	nicht schwere Hypoglykämien / BZ	(↔)	(↔)	↔
	nicht schwere nächtliche Hypoglykämien / BZ	(↔)	(↔)	↔
	schwere / schwerwiegende Hypoglykämien / BZ	(↔)	(↔)	↔
	schwere nächtliche Hypoglykämien / BZ	(↔)	(↔)	↔

(Fortsetzung)

Tabelle 102 (Fortsetzung): Landkarte der Beleglage für langwirksame Insulinanaloge bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 in Bezug auf die präspezifizierten patientenrelevanten Zielgrößen – Studien mit Kindern und Jugendlichen

Zielgröße		Therapieschema	
		Insulin Glargin vs. NPH-Insulin	Insulin Detemir vs. NPH-Insulin
		G 1x (A) vs. NPH 1x o. 2x	G 1x (M) vs. NPH 2x
			je 1x o. 2x
Unerwünschte Arzneimittelwirkungen	schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	(↔) / ±	↔
	Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse	(↔)	(↔)
	Reaktionen an der Injektionsstelle	↔	(↔)
	Gewichtsverlauf	(↔)	D>

(Fortsetzung)

Tabelle 102 (Fortsetzung): Landkarte der Beleglage für langwirksame Insulinanaloga bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 in Bezug auf die präspezifizierten patientenrelevanten Zielgrößen – Studien mit Kindern und Jugendlichen

Zielgröße \ Therapieschema	Insulin Glargin vs. NPH-Insulin		Insulin Detemir vs. NPH-Insulin
	G 1x (A) vs. NPH 1x o. 2x	G 1x (M) vs. NPH 2x	je 1x o. 2x
gesundheitsbezogene Lebensqualität	-	(↔)	-
Behandlungszufriedenheit	-	-	-
<p>Zeichenerklärung:</p> <p>D>: geringere Gewichtszunahme unter Insulin Detemir. 0: keine Ereignisse. (): sehr unpräzise Schätzung (z. B. nur 1 Studie, wenige Ereignisse). ↔: kein Beleg für eine Über- oder Unterlegenheit einer der beiden Behandlungsoptionen. ±: heterogene oder nicht robuste Ergebnisse.</p> <p>D: Insulin Detemir. G: Insulin Glargin. NPH: Neutrales Protamin Hagedorn. 1x: einmal tägliche Gabe. 2x: zweimal tägliche Gabe. (A): abends. (M): morgens. BZ: langfristige Blutzuckersenkung.</p>			

6 Diskussion

Ziel des vorliegenden Berichtes war die Nutzenbewertung der langfristigen Behandlung mit einem langwirksamen Insulinanalogon (Insulin Glargin, Insulin Detemir) bei Patienten mit Typ-1-Diabetes-mellitus. Dieses Ziel lässt sich in 3 Teilziele gliedern:

1. die vergleichende Nutzenbewertung einer langfristigen Behandlung mit Insulin Glargin vs. NPH-Insulin
2. die vergleichende Nutzenbewertung einer langfristigen Behandlung mit Insulin Detemir vs. NPH-Insulin
3. die vergleichende Nutzenbewertung einer langfristigen Behandlung mit Insulin Detemir vs. Insulin Glargin

Im Folgenden werden die Ergebnisse der vorliegenden Nutzenbewertung diskutiert. Dabei werden auch Argumente aufgegriffen und gewürdigt, die im Rahmen der Anhörung zum Vorbericht vorgebracht wurden. Abschließend werden in Abschnitt 6.10 die wesentlichen Themenkomplexe, die in der Anhörung zum Vorbericht adressiert wurden, aufgeführt. In diesem Abschnitt werden zudem Argumente zu Themenkomplexen gewürdigt, die nicht in der Diskussion selber adressiert wurden.

6.1 Relevante Studien und deren (Publikations-)Qualität

Insgesamt wurden 17 Studien mit einer Studiendauer von 6 bis 24 Monaten eingeschlossen, die alle im offenen Studiendesign durchgeführt wurden. Folgende Studien lagen für die Anwendung bei Erwachsenen vor: 6 Studien für den Vergleich Insulin Glargin vs. NPH-Insulin, 4 Studien verglichen Insulin Detemir vs. NPH-Insulin und 2 Studien verglichen Insulin Detemir vs. Insulin Glargin. Für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen wurden 2 Studien für den Vergleich Insulin Glargin vs. NPH-Insulin und 3 Studien für den Vergleich Insulin Detemir vs. NPH-Insulin identifiziert.

Auffällig ist, dass hochwertige Langzeitstudien, die primär den Nachweis eines patientenrelevanten Nutzens zum Ziel haben, vollständig fehlen, obwohl einer der untersuchten Wirkstoffe (Insulin Glargin) bereits seit fast 10 Jahren für die Diabetesbehandlung zugelassen und marktpräsent ist.

Da für die Nutzenbewertung anhand der vorliegenden Publikationen zu den eingeschlossenen Studien jeweils wesentliche Fragen offenblieben, wurden für alle Studien die Studienberichte bei den Herstellern angefragt. Beide Hersteller (Sanofi Aventis und Novo Nordisk) waren zur Übermittlung der Studienberichte bereit. Zu einer Studie zum Vergleich Insulin Glargin vs. NPH-Insulin (Studie 4019) fehlte der Anhang mit den Ergebnissen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Eine Bewertung dieser Studie war deswegen nur erschwert möglich.

Aufgrund des jeweils nur in japanischer Sprache vorliegenden Studienberichts lagen auch zu den Studien 1476 und 1604 nur unvollständige Informationen vor.

Nur aufgrund der schwierigen Durchführbarkeit der Verblindung von Patient und Behandelndem wurden die meisten Studien zunächst 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. Aufgrund zusätzlicher Qualitätsmängel, bezogen auf die Durchführung bzw. Berichterstattung der Studien, wurden 5 der 17 Studien als mit „groben Mängeln“ behaftet bewertet und waren daher grundsätzlich ergebnisunsicher.

Nach Ansicht einer Stellungnehmenden sei die Einschätzung des Verzerrungspotenzials der Studie 1582 für die Sicherheitsparameter neu zu bewerten, da die Anzahl der randomisierten Patienten mit der Anzahl der analysierten Patienten für die Sicherheitsparameter übereinstimmen würde. Die Studie 1582 wurde im Vorbericht aufgrund der fehlenden Zuteilungsverdeckung als mit einem hohen Verzerrungspotenzial behaftet bewertet. Eine unklare oder nicht adäquate Zuteilungsverdeckung stellt insbesondere in einem offenen Studiendesign einen schweren Qualitätsmangel der Studie bzw. Publikation auch für Sicherheitsparameter dar. Es ergab sich daher keine Änderung im Abschlussbericht.

In einer Stellungnahme wurde angemerkt, dass es unzulässig sei, die 2 Studien 1595 und 4030 in die vorliegende Nutzenbewertung einzubeziehen. Diese Studien würden die Ein- bzw. Ausschlusskriterien verletzen. In der Studie 1595 wurden die Patienten der Insulin-Detemir-Gruppe zweimal für jeweils ca. 1 Woche auf NPH-Insulin umgestellt. Die Umstellung erfolgte, um eine Interferenz von Insulin Detemir bei der Analyse der Insulinantikörper zu vermeiden. Die Stellungnehmenden führten an, dass die Studie daher wie eine Cross-over-Studie zu sehen sei. Diese müsse, um die Ein- bzw. Ausschlusskriterien zu erfüllen, jeweils 24 Wochen Behandlungsdauer pro Periode aufweisen. Die Studie 4030 verletzt nach Ansicht der Stellungnehmenden die Ein- bzw. Ausschlusskriterien, da 3 Patienten mit einer Gabe von Insulin Lente eingeschlossen wurden. Insulin Lente ist in Deutschland nicht zugelassen, somit seien die Ein- bzw. Ausschlusskriterien des Berichts verletzt worden.

Im Rahmen der wissenschaftlichen Erörterung zum Vorbericht wurden die von den Stellungnehmenden vorgebrachten Argumente kritisch diskutiert. Der Einschluss von 3 (von insgesamt 90 mit Humaninsulin behandelten) Patienten mit Insulin Lente in der Studie 4030 ist mit der Situation zu vergleichen, wenn innerhalb einer Studie Protokollverletzer eingeschlossen werden. Für eine Entscheidung, ob die Studie weiterhin Aussagekraft für die Fragestellung des Berichts besitzt, ist der Einfluss dieser Aspekte auf die Ergebnisse abzuschätzen. Schätzt man den Einfluss als gering ein, so wird man die Ergebnisse insgesamt nicht infrage stellen. Dies ist bei der Studie 4030 aus Sicht des IQWiG der Fall, da nur bei insgesamt ca. 3 % der Patienten Insulin Lente statt NPH-Insulin gegeben wurde.

Auch der Einfluss der kurzzeitigen Umstellung der Patienten der Insulin-Detemir-Gruppe auf NPH-Insulin in der Studie 1595 wurde im Vergleich zur Gesamtstudiendauer von 2 Jahren als zu gering angesehen, als dass die Studie von der vorliegenden Nutzenbewertung auszuschließen wäre.

Insgesamt ergaben sich aus den Stellungnahmen keine Änderungen für den Abschlussbericht.

6.2 Bewertung von nicht schweren Hypoglykämien

6.2.1 Relevanz nicht schwerer Hypoglykämien

Von den Stellungnehmenden wurde kritisiert, dass nicht schwere Hypoglykämien im Vorbericht nicht berücksichtigt worden seien. Diese Hypoglykämien seien für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 von hoher Relevanz [78]. Nicht schwere Hypoglykämien stellten unter anderem einen Hauptrisikofaktor für das Auftreten schwerer Hypoglykämien dar und seien ein Faktor für die Lebensqualität von Diabetespatienten [78-80].

Das IQWiG hat die Relevanz der nicht schweren Hypoglykämien im Vorbericht nicht infrage gestellt. Nicht schwere Hypoglykämien wurden bereits im Vorbericht und werden auch im Abschlussbericht berücksichtigt. Dies gilt allerdings nur dann, wenn die Hypoglykämien messsicher erhoben wurden, und zwar als Hypoglykämie-assoziierte Symptome in Kombination mit einer bestätigenden Blutzuckermessung. Gingen Ergebnisse einzelner Studien nicht in das Fazit des Vorberichts ein, war dies nicht durch die fehlende Relevanz dieser Zielgröße begründet, sondern durch die unzureichende Messsicherheit der Operationalisierung dieser Zielgröße in manchen Studien. Hintergrund ist, dass aufgrund des durchweg offenen Studiendesigns die Bewertung von Hypoglykämien hinsichtlich ihrer Messsicherheit differenziert zu betrachten ist. 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.

Insgesamt ergaben sich aus den Stellungnahmen keine Änderungen für den Abschlussbericht.

6.2.2 Verwendung einer adjustierten Entscheidungsgrenze bei bestätigten nicht schweren Hypoglykämien

Die Tatsache, dass eine Verblindung in einer Studie nicht möglich ist, hat keine Auswirkungen auf das Verzerrungspotenzial eines Endpunkts. Es unterscheidet sich nicht von dem einer offenen Studie, in der eine Verblindung leicht möglich gewesen wäre. Aus diesem Grund wurde bei der Bewertung nicht schwerer Hypoglykämien das Vorgehen in Analogie zum Abschlussbericht A05-03 (Langwirksame Insulinanaloga bei Typ 2 Diabetes mellitus [16]) gewählt. Nicht schwere Hypoglykämien wurden, unter Berücksichtigung der

Effektgröße und Verwendung einer adjustierten Grenze, die für möglicherweise vorliegende systematische Verzerrung kontrolliert, bewertet. Dazu wurde eine auf der Arbeit von Wood 2008 [68] beruhende verschobene Hypothesengrenze von 0,75 für das Odds Ratio gewählt. Dieses geplante Vorgehen kam jedoch im Vorbericht nicht zum Tragen, da sich in keinem Fall statistisch signifikante Unterschiede für die entsprechenden Zielgrößen zeigten.

In einigen Stellungnahmen wurde dennoch die Anwendung dieser adjustierten Grenze kritisiert. Zum einen wurde die Stärke der Subjektivität des Endpunkts „bestätigte nicht schwere Hypoglykämien“ angezweifelt, sodass dieses Verfahren nicht habe angewendet werden dürfen. Des Weiteren wurden verschiedene Punkte aufgeführt, die generell die Validität des Verfahrens der adjustierten Entscheidungsgrenze infrage stellen. So seien die Ergebnisse der Arbeit von Wood 2008 nicht anwendbar, da z. B. wichtige Confounder nicht berücksichtigt worden und die Ergebnisse heterogen ausgefallen seien. Zudem fehlten die empirische Grundlage sowie eine kritische Erprobung des Verfahrens in der Realität.

Das Institut erkennt Limitationen des eingesetzten Verfahrens an. Der auf der Arbeit von Wood 2008 basierende Punktschätzer 0,75 ist zum einen unsicher und wird zum anderen über medizinische Indikationen und Endpunkte hinweg vermutlich heterogen sein. Daher wäre eine verbesserte Entscheidungsregel, die situationsabhängig unterschiedliche Entscheidungsgrenzen beinhaltet, wünschenswert. Diese liegt aber zurzeit nicht vor, und eine bessere, alternative Methodik wurde vonseiten der Stellungnehmenden auch nicht vorgeschlagen. Eine Möglichkeit wäre, die Ergebnisse zu nicht schweren Hypoglykämien aus offenen Studien aufgrund der geschilderten Problematik grundsätzlich nicht zu verwenden. Auch aufgrund der Stellungnahmen, die zum Vorbericht der Bewertung A05-03 eingegangen waren, hält das IQWiG dieses Vorgehen jedoch nicht für angemessen.

Die Behauptung, dass der adjustierten Entscheidungsgrenze die empirische Grundlage fehlt, ist offensichtlich nicht korrekt. Die empirische Grundlage liefert gerade die Arbeit von Wood 2008. Das Verfahren der Anwendung einer adjustierten Entscheidungsgrenze an sich stellt das Testen einer verschobenen Nullhypothese dar. Dieses Verfahren ist keineswegs neu, unerprobt oder gar erstmalig vom Institut angewendet. Es findet sich seit Jahrzehnten in der Anwendung, u. a. notwendigerweise bei der Prüfung von Äquivalenz- und Überlegenheitshypothesen. Selbstverständlich ist auch hier die Wahl geeigneter Hypothesengrenzen (Irrelevanzbereiche) ein ständiges Diskussionsgebiet (Lange 2005 [81]), wobei der Rückgriff auf empirische Daten zur (Teil-)Begründung solcher Irrelevanzbereiche allgemein akzeptiert ist und auch in regulatorischen Guidelines seinen Niederschlag findet [82].

Es ist korrekt, dass die neue adjustierte Entscheidungsgrenze des Instituts zur Korrektur eines Verzerrungspotenzials noch nicht umfangreich in der Realität erprobt wurde. Hierbei muss jedoch der Anwendungskontext beachtet werden. Das Vorgehen des Instituts im Vorbericht zum benachbarten Projekt bei langwirksamen Insulinaloga bei Typ-2-Diabetes-mellitus (IQWiG 2008 [83]) war, aus offenen Studien bezüglich des subjektiven Endpunkts „nicht

schwere (nächtliche) Hypoglykämie“ aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials gar keine Nutzensaussage abzuleiten. Aufgrund der Stellungnahmen zu diesem Vorgehen wurde für den Abschlussbericht A05-03 erneut geprüft, unter welchen Voraussetzungen nicht schwere Hypoglykämien trotz der hohen Ergebnisunsicherheit doch in die Nutzenbewertung einbezogen werden können. Mit der Einführung der adjustierten Entscheidungsgrenze wurden – unter Berücksichtigung des Verzerrungspotenzials bei offenen Studien mit subjektiven Endpunkten – Nutzensaussagen überhaupt erst möglich.

Das Institut stimmt darin überein, dass bezüglich dieser gewählten Entscheidungsgrenze im Fall offener Studien mit subjektiven Endpunkten weiterer Forschungsbedarf besteht. Der Wert von 0,75 ist jedoch die beste Biasschätzung, die es zurzeit gibt. Eine besser begründete Entscheidungsgrenze wurde von den Stellungnehmenden nicht genannt.

Insgesamt ergaben sich aus den Stellungnahmen keine Änderungen für den Abschlussbericht.

6.2.3 Bewertung von nicht schweren nächtlichen Hypoglykämien bei Kindern und Jugendlichen

In einer Stellungnahme wurde angemerkt, dass die Bewertung der nicht schweren nächtlichen Hypoglykämien für den Vergleich Insulin Detemir vs. NPH-Insulin bei Kindern und Jugendlichen „uneinheitlich“ und damit nicht angemessen sei, da auch das statistisch nicht signifikante Ergebnis zu Patienten mit mindestens einem Ereignis numerisch die gleiche Richtung anzeige.

Unabhängig davon, ob das Argument gerechtfertigt ist oder nicht, führte es zu keiner Änderung des Abschlussberichts, da durch den zusätzlichen Einschluss der Studien 1604 und 1689 der Vergleich Insulin Detemir vs. NPH-Insulin im Abschlussbericht neu zu bewerten war.

6.3 Einfluss der Anwendungsmodalitäten des Basalinsulins auf die Übertragbarkeit der Studienergebnisse

Im vorliegenden Bericht wurde die Auswertung getrennt nach Therapieschemata vorgenommen. Dabei waren insbesondere der Injektionszeitpunkt und die Frequenz der Basalinsulingabe relevant. In den Studien mit Insulin Glargin wurde das NPH-Insulin ein- bis viermal täglich verabreicht. Die Applikationsfrequenz von Insulin Glargin war hingegen in allen Studien konstant mit einmal täglich angegeben. Für Insulin Detemir wurde, außer in der Studie 1335, eine ein- bis zweimal tägliche Gabe, je nach Bedarf der Patienten, ermöglicht. Die unterschiedliche Applikationsfrequenz lässt sich auf die unterschiedlichen Wirkprofile der Basalinsuline zurückführen. 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 [6,60]. 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 [59]. 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 [6], ist die Injektionshäufigkeit von NPH-Insulin an die individuelle Situation anzupassen [59]. Letzteres gilt auch für Insulin Detemir, wobei die Gabe maximal zweimal täglich erfolgen soll [59]. Die Empfehlungen für NPH-Insulin zeigen sich auch in einer Analyse deutscher Versorgungsdaten. Nach Auswertungen der DPV-Wissensdatenbank [84] wird NPH-Insulin bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 in Schwerpunktpraxen und diabetologisch spezialisierten Krankenhäusern bei den unter 40-Jährigen überwiegend mehrmals täglich gegeben, während sich das Verhältnis bei den über 40-Jährigen etwa gleich häufig auf die einmal oder mehrmals tägliche Gabe verschiebt. Die mehr als einmal tägliche Gabe von NPH-Insulin ist im deutschen Versorgungsalltag üblich und im Sinne einer optimierten Therapie bei einem großen Teil der Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 notwendig.

Wie in Abschnitt 5.2.1.2 und Abschnitt 5.2.2.2 dargestellt ist, unterschieden sich die Studien hinsichtlich des Injektionszeitpunktes und der Frequenz der Basalinsulingabe. So wurde in den Studien 1335, 4010 und 4019 NPH-Insulin einmal abends verabreicht, ohne dass im Falle einer individuellen Notwendigkeit eine Erweiterung auf eine zweimal- oder mehrmals tägliche Gabe möglich war. Dies steht im Gegensatz zur Therapieempfehlung in der Fachinformation zu NPH-Insulin: Die Applikationsfrequenz von NPH-Insulin ist demnach an die individuelle Situation des Patienten anzupassen [60]. Die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die deutsche Behandlungssituation ist insofern problematisch, als die Patienten nicht gemäß ihrer individuellen Situation NPH-Insulin einmal oder mehrmals täglich erhielten. Aus solchen Studien konnten daher für die Vergleichssubstanzen zwar ggf. Effekte, jedoch keine Belege eines Zusatznutzens abgeleitet werden.

In einer Stellungnahme wurde kritisiert, dass das IQWiG die Einmalgabe von NPH-Insulin als nicht der deutschen Versorgungswirklichkeit entsprechend eingestuft habe. Dies führe dazu, dass ein Großteil der in den Vorbericht eingeschlossenen Studien als nur eingeschränkt übertragbar angesehen würde. Wie oben ausgeführt, ist jedoch nicht die Einmalgabe von NPH-Insulin per se der Grund für die eingeschränkte Übertragbarkeit, sondern die nicht optimierte Behandlung der Patienten. Die o. g. Daten aus der DPV-Wiss-Datenbank zeigen, dass nicht alle Patienten eine einmal tägliche Basalinsulingabe anwenden. Dies wird auch in der Leitlinie zur Therapie des Diabetes mellitus Typ 1 von der Deutschen Diabetes Gesellschaft bestätigt. Hier wird eine zweimal tägliche Gabe von NPH-Insulin und Insulin Detemir empfohlen [1]. Bezüglich der Anpassung der Frequenz der Basalinsulingabe wird jedoch auch hier auf die individuelle Situation des Patienten verwiesen. Die Empfehlung einer zweimal täglichen Basalinsulingabe wird ebenfalls in Schulungsprogrammen für Patienten mit Typ-1-Diabetes-mellitus gegeben, die in Deutschland angewendet werden [85,86].

6.3.1 Nicht optimierte Insulingabe in den Studien zu Insulin Glargin

In den Studien 3101 und 4010 durfte NPH-Insulin nur einmal abends appliziert werden, unabhängig vom individuellen Bedarf der Patienten. Aus diesen Studien konnten daher zwar ggf. Effekte, jedoch keine Nutzenbelege abgeleitet werden. Darüber hinaus wurde auch die eher ungewöhnliche bis zu viermal tägliche Gabe von NPH-Insulin als Vergleichsintervention eingesetzt. Diese Anwendung ist nach den Auswertungen der DPV-Wissensdatenbank nur für einen sehr geringen Anteil der Patienten mit Typ-1-Diabetes-mellitus relevant. Daher waren für den Vergleich Insulin Glargin vs. NPH-Insulin primär die Studien 3001 und 3004 relevant, die eine weitgehend optimale und gebräuchliche Behandlung mit NPH-Insulin sichergestellt haben.

6.3.2 Nicht optimierte Insulingabe in den Studien zu Insulin Detemir

Auch bei der Studie 1595 zum Vergleich Insulin Detemir vs. NPH-Insulin, die alle Patienten zu Studienbeginn auf eine einmal tägliche Gabe Basalinsulin eingestellt hatte, konnte nicht von einer optimalen Behandlung ausgegangen werden. Grund hierfür war die Umstellung der Patienten auf eine einmal tägliche Basalinsulingabe zu Studienbeginn, unabhängig davon, ob die Patienten vor Studienbeginn ein anderes, für sie optimiertes Behandlungsschema mit mehrmals täglicher Basalinsulingabe verwendeten.

In mehreren Stellungnahmen wurde diese Bewertung der Studie 1595 kritisiert. Unter anderem wurde angemerkt, dass die Frequenz der Basalinsulingabe in der Vorbehandlung nicht zwingend der individuellen optimierten Situation des Patienten entsprechen müsse. Weitere Informationen zur Abschätzung des Ausmaßes dieser Hypothese wurden von den Stellungnehmenden jedoch nicht eingereicht. Dies betraf auch die Aussage in den Stellungnahmen, dass mögliche Unterschiede, die durch eine nicht optimale Basalinsulintherapie zu Studienbeginn verursacht wurden, sich über die Behandlungsdauer von 2 Jahren nivellieren müssten.

Ebenfalls wurde in den Stellungnahmen angemerkt, dass auch dann, wenn die Leitlinie der Deutschen Diabetes Gesellschaft zur Therapie des Diabetes mellitus Typ 1 eine mehrmals tägliche Basalinsulingabe empfiehlt, in derselben Leitlinie sowie in der Fachinformation zu NPH-Insulin ausdrücklich darauf verwiesen werde, dass letztendlich der Arzt anhand der individuellen Ergebnisse der Blutglukosekontrolle über die Anwendungsmodalität entscheide. Eine Anpassung der Basalinsulinfrequenz anhand der individuellen Ergebnisse der Blutglukosekontrolle entspricht auch der Auffassung des IQWiG von einer für den Patienten als optimal zu bezeichnenden Therapie. Dies sollte in Abstimmung zwischen Arzt und Patient erfolgen. Ca. 50 % der Patienten verwendeten vor Studienbeginn eine mehr als einmal tägliche Gabe Basalinsulin, sodass bei einem Großteil der Patienten eine unnötige Zwangsumstellung mit der Folge einer nicht optimierten Therapie durchgeführt wurde. Zwar traf dies nicht nur auf die mit NPH-Insulin behandelten, sondern auch für die mit Insulin Detemir behandelten Patienten zu. Die Auswirkungen der o. g. pharmakologischen

Eigenschaften auf die behandelten Patienten sind dabei letztendlich unklar. Am Studienende verwendeten über 60 % der Patienten in beiden Behandlungsgruppen eine zweimal tägliche Gabe Basalinsulin. Anhand dieser Angaben lässt sich zwar nicht erkennen, ob die Patienten das gleiche Therapieregime im Studienverlauf anwendeten, welches sie vor Studienbeginn befolgten. Die Ergebnisse zeigen jedoch, dass eine wesentliche Anzahl von Patienten der Studie 1595 zweimal täglich Basalinsulin aufgrund der individuellen Ergebnisse der Blutglukosekontrolle verwendeten.

Auffällig war in der Studie 1595 zudem, dass die abendliche Basalinsulingabe variabel zwischen dem Abendessen und dem Zubettgehen verabreicht werden konnte, während das Basalinsulin (wie allgemein üblich) in den 3 anderen Studien zum Vergleich Insulin Detemir vs. NPH-Insulin unmittelbar vor dem Zubettgehen appliziert wurde. Im Vorbericht wurde in diesem Zusammenhang auf die Studie Fanelli 2002 [87] verwiesen mit dem Hinweis darauf, dass der Zeitpunkt der abendlichen Basalinsulingabe einen relevanten Einfluss auf Endpunkte dieses Berichts haben kann. Hierzu wiesen die Stellungnehmenden darauf hin, dass es sich hier nicht, wie in der Studie von Fanelli 2002 [87], um eine fixe Vorgabe des Zeitpunktes handele, sondern dass den Patienten in der Studie 1595 der Zeitpunkt der abendlichen Basalinsuline freigestellt worden sei. Die Ergebnisse der Studie Fanelli 2002 [87] seien somit nicht auf die Ergebnisse der Studie 1595 zu übertragen. Zudem sei auch bei Insulin Detemir davon auszugehen, dass der Zeitpunkt der abendlichen Basalinsulingabe Einfluss auf das Therapieergebnis haben könne [88]. Das Ergebnis der in den Stellungnahmen zitierten Studie Home 2004 konnte jedoch in einer anderen Studie nicht bestätigt werden [89]. Aufgrund der o. g. pharmakologischen Eigenschaften sind die Auswirkungen auf die mit Insulin Detemir behandelten Patienten als geringer einzuschätzen: Wegen der längeren Halbwertszeit kann eine Gabe von Insulin Detemir deutlich vor dem Zubettgehen ggf. den Bedarf bis zum nächsten Morgen abdecken, was bei NPH-Insulin nicht gegeben ist (Kapitel 1). Letztlich ist allerdings unklar, welchen Einfluss die variable abendliche Basalinsulingabe auf die Ergebnisse der Studie 1595 hatte. Zusätzliche Informationen zur zeitlichen Verteilung der abendlichen Basalinsulingabe, zur besseren Abschätzung des Einflusses, konnten von der Firma Novo Nordisk nicht vorgelegt werden.

Schließlich wurde in einer Stellungnahme kritisiert, dass die Ergebnisse der Studie 1595 zu schweren nächtlichen Hypoglykämien lediglich zu einem Hinweis und nicht zu einem Beleg für einen Effekt führten. Die oben genannte Bewertung beruht nur auf den Ergebnissen einer Einzelstudie in einem sekundären Endpunkt. Dieses Ergebnis wurde nicht in einer zweiten, unabhängig durchgeführten Studie bestätigt. Demnach kann das Ergebnis der Studie 1595 nur hinweisenden Charakter haben. .

Änderungen für den Abschlussbericht haben sich durch die Stellungnahmen insgesamt nicht ergeben.

6.4 Stellungnahmen zur Nutzenbewertung der Studien mit Kindern und Jugendlichen

Ein Stellungnehmender führte an, dass für Aussagen zur Nutzenbewertung bei Kindern und Jugendlichen Studien herangezogen worden seien, die ausschließlich erwachsene Patienten eingeschlossen hätten. Dieses Argument kann nicht nachvollzogen werden. Aussagen zur Nutzenbewertung bei Kindern und Jugendlichen wurden ausschließlich anhand von Studien vorgenommen, die Kinder und Jugendliche eingeschlossen haben. Die Studien zu Kindern und Jugendlichen wurden in Abschnitt 5.2.2 separat charakterisiert und die entsprechenden Ergebnisse in Abschnitt 5.3.2 separat dargestellt. Es ergab sich daher keine Änderung des Abschlussberichts.

6.4.1 Körperliche und psychosoziale Entwicklung

Von Stellungnehmenden wurde auf die in internationalen Leitlinien genannten Empfehlungen und Therapieziele bei der Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit Diabetes mellitus hingewiesen. Dabei wurde Bezug genommen auf die Leitlinie der Deutschen Diabetes Gesellschaft [90], die Clinical Practice Guideline der australischen Gruppe pädiatrischer Endokrinologen [91] und die Leitlinien der Internationalen Gesellschaft für Kinder- und Jugenddiabetologie (International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes, ISPAD) [92]. Basierend auf diesen Leitlinien wurde – neben anderen im Bericht bereits genannten Zielgrößen – unter anderem die normale körperliche und psychosoziale Entwicklung der Kinder und Jugendlichen als sinnvolle Zielgröße angesehen.

Die Vermeidung von Entwicklungsstörungen wird auch vom Institut als relevante Zielgröße gesehen. Entwicklungsstörungen stellen langfristige Folgekomplikationen dar (z. B. durch fortgesetzten Insulinmangel). Das Auftreten von Entwicklungsstörungen wurde in der vorliegenden Nutzenbewertung daher unter dem Aspekt der langfristigen Folgekomplikationen subsumiert. Da das Fehlen einer expliziten Benennung dieser Zielgrößen offenbar zu Missverständnissen geführt hat, wurden die körperlichen und psychosozialen Entwicklungsstörungen im Abschlussbericht als separate Zielgrößen dargestellt. In den verschiedenen Suchprozessen des Berichts wurden allerdings keine Studien identifiziert, die auf die Untersuchung dieser beiden Parameter ausgerichtet waren. Auch von den Stellungnehmenden wurden keine entsprechenden Studien – randomisierte oder adäquate nichtrandomisierte – genannt. Das Fazit des Berichts wurde um die Information der fehlenden Datenbasis zur Bewertung von Entwicklungsstörungen ergänzt.

6.5 Schadenbewertung

Die eingeschlossenen Studien waren generell nicht darauf ausgelegt, das Schadenpotenzial langwirksamer Insulinanaloga im Vergleich zu Humaninsulin in der Langzeitbehandlung zu untersuchen. Der überwiegende Anteil der Studien war hierfür mit einer Studiendauer von 24 bis 30 Wochen zu kurz. Nur eine Studie hatte eine Laufzeit von 2 Jahren. Weitere 3 Studien beobachteten die Patienten ca. 1 Jahr lang.

Dass eine Langzeituntersuchung zur Bewertung von Schadenaspekten möglich ist, zeigt die Studie 4016 zum Vergleich Insulin Glargin vs. NPH-Insulin bei Typ-2-Diabetes-mellitus. Diese Studie hatte eine Laufzeit von 5 Jahren und ca. 1000 Studienteilnehmer. Ziel der Studie war der Nachweis der Nichtunterlegenheit von Insulin Glargin gegenüber NPH-Insulin in Bezug auf die Veränderung des Augenhintergrundes. Ein spezieller Schadenaspekt stand somit im Vordergrund der Untersuchung. Eine entsprechende Studie könnte auch bei Typ-1-Diabetes-mellitus diesbezüglich Aufschluss geben. Die Studie 4016 entspricht wegen der untersuchten Population von Patienten mit Typ-2-Diabetes-mellitus nicht den Einschlusskriterien und konnte aus diesem Grund, entgegen den Forderungen eines Stellungnehmenden, nicht in der vorliegenden Nutzenbewertung berücksichtigt werden.

Kürzlich wurden mehrere Registerstudien publiziert, in denen untersucht wurde, ob bestimmte Diabetestherapien mit einem erhöhten Karzinomrisiko verbunden sind [93-96]. Da sich diesbezüglich aus einigen dieser Registerstudien für Insulin Glargin ein solcher Verdacht ergab, hat die europäische Zulassungsbehörde eine weitergehende Untersuchung dieser Fragestellung angekündigt [97]. In den Stellungnahmen wurden die o. g. Registerstudien kritisiert, insbesondere die Studie Hemkens 2009 [93]. Dabei wurde auch auf die Diskussion in der internationalen Fachpresse über diese Studien verwiesen (z. B. [98]). Hierzu liegt zwischenzeitlich eine Antwort der Autoren sowie des Editors von Diabetologia vor [99-101]. Das IQWiG teilt die Auffassung, dass die Registerstudien keinen kausalen Zusammenhang zwischen der Gabe von Insulin Glargin und der postulierten Erhöhung der Krebsinzidenz nachweisen können. Eine entsprechende Aussage findet sich auch nicht im Fazit des Berichts; es wurde lediglich der Vollständigkeit halber in der Diskussion des Vorberichts auf die kürzlich publizierten Studien verwiesen. Dessen ungeachtet fehlen, wie oben beschrieben, entsprechende randomisierte Langzeitstudien. Die genannte Studie 4016 hat keine ausreichende Macht, den Verdacht zu entkräften. Zudem war das Karzinomrisiko für die dort eingeschlossenen Patienten geringer als das in den Registerstudien beobachtete Risiko, da eine stark selektierte Patientenpopulation untersucht wurde. Entsprechendes gilt für die Meta-Analyse von Home 2009, deren Ergebnisse maßgeblich von der Studie 4016 beeinflusst wurden [102-104].

In den Stellungnahmen zum Vorbericht wurden Argumente für und gegen die Annahme eines erhöhten mitogenen Potenzials der Insulinaloga vorgebracht. Die von den Stellungnehmenden zitierte Literatur zeigt, dass die Diskussion um eine potenziell erhöhte Mitogenität der langwirksamen Insulinaloga aufgrund aktueller Veröffentlichungen wieder vermehrt diskutiert wird [18,31,93-98,105-120].

In den Stellungnahmen wurde zum Teil kritisch angemerkt, dass die synoptische Darstellung der Aussagen der Zulassungsbehörden zur Mitogenität aus dem Berichtsplan im Vorbericht nicht mehr dargestellt worden sind. Aufgrund dessen, dass die Veröffentlichungsdaten der Dokumente, denen die zitierten Aussagen entnommen sind, mittlerweile 4 bis 8 Jahre zurückliegen und ggf. neue Erkenntnisse zu diesem Thema vorliegen, wurde im Vorbericht

auf diese Darstellung verzichtet. Die Darstellung hätte aber ohnehin keinen Einfluss auf das Fazit des vorliegenden Berichts gehabt.

Zusammenfassend ist zu sagen, dass keine Studie vorliegt, die vom Design und aufgrund ihrer Fallzahl und Studiendauer in der Lage war, Unterschiede in der Mitogenität und Kanzerogenität am Menschen zu belegen. Auch von den Stellungnehmenden wurden keine adäquaten randomisierten oder nicht randomisierten Studien am Menschen zu diesem Thema vorgelegt.

6.6 Geringere Gewichtszunahme unter Insulin Detemir

Im Vergleich zu NPH-Insulin zeigte sich für Erwachsene unter Insulin Detemir eine statistisch signifikant geringere Gewichtszunahme in der Meta-Analyse. Der mittlere Unterschied im Körpergewicht betrug in den Studien ca. 0,7 kg. Bei Kindern und Jugendlichen war ebenfalls eine geringere Gewichtszunahme unter Insulin Detemir von im Mittel ca. 0,4 kg/m² (gemessen am BMI) zu beobachten.

In einer retrospektiven Kohortenstudie an 58 Patienten wurde beobachtet, dass sich der Gewichtsverlauf nach Beginn einer Insulintherapie erst im dritten Jahr stabilisierte [121]. Eine Behandlungsdauer von mindestens 2 Jahren wäre demnach für eine realistische Abschätzung der klinischen Relevanz notwendig. Dies traf nur für die Studie 1595 zu. 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 [121]. 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.

In den Stellungnahmen wurde angemerkt, dass Gewicht und BMI nicht per se als unerwünschte Wirkung eingestuft werden könnten, sondern nur deren Änderung. Im Abschlussbericht wurde aufgrund dieser Anmerkung die Operationalisierung der Zielgrößen für Körpergewicht und BMI in Veränderung des Körpergewichts / BMI geändert. Die Relevanz der Gewichts- oder BMI-Änderung ergebe sich jedoch schon aus der Eingruppierung in die Kategorie der unerwünschten Arzneimittelwirkungen. So sei eine Erhöhung des Gewichts auch bei Normalgewichtigen mit einer Erhöhung des kardiovaskulären Risikos verbunden [122].

Die systematische Übersicht Lenz 2009 zeigt ein differenzierteres Bild. Übergewicht (BMI zwischen 25 kg/m² und 30 kg/m²) kann demnach für einige Erkrankungen ein erhöhtes und für andere Erkrankungen sogar ein vermindertes Risiko darstellen [123]. Für die Gesamtmortalität ergab sich aufgrund des J-förmigen Zusammenhangs (zwischen BMI und Gesamtmortalität) kein eindeutig erhöhtes Risiko. Aus diesem Grund kann die Aussage, dass jedes erhöhte Gewicht (z. B. ab einem BMI von 25 kg/m²) 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, führt in einer Pressemitteilung an, dass zum einen der Mechanismus, der kausal für den Unterschied verantwortlich ist, und zum anderen die klinische Relevanz des Unterschiedes unklar sei [124]. Es kann also nicht ausgeschlossen werden, dass die geringere Gewichtszunahme ihrerseits eine unerwünschte Wirkung darstellt. Nach der Betrachtung der Gruppendifferenz von im Mittel ca. 0,7 kg bei Erwachsenen bzw. ca. 0,4 kg/m² (gemessen am BMI) bei Kindern und Jugendlichen 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.

Weiterhin führten die Stellungnehmenden an, dass die Relevanz einer Gewichtszunahme insbesondere bei heranwachsenden Mädchen gegeben sei, da bei diesen der Effekt einer psychologischen Insulinresistenz zu beobachten sei. In verschiedenen Studien wurde beobachtet, dass Insulindosen ausgelassen werden, um eine Gewichtszunahme zu verhindern [125,126]. Aus den vorliegenden Studien lässt sich allerdings nicht ableiten, dass die stärkere Gewichtszunahme unter NPH-Insulin zu einem negativen Einfluss auf die Therapietreue geführt hätte. Das Auslassen von Insulindosen in relevantem Ausmaß hätte sich in den Ergebnissen zu Hyperglykämien oder zum HbA1c niederschlagen müssen. Dies war jedoch nicht der Fall.

6.7 Insulindosis

Bei der Nutzenbewertung zu langwirksamen Insulinanaloga zur Behandlung des Typ-2-Diabetes-mellitus [16] war aufgefallen, dass mit Insulin Detemir behandelte Patienten eine höhere Insulindosis benötigten als Patienten, die mit Insulin Glargin oder NPH-Insulin behandelt wurden. Aufgrund dieser Beobachtung wurden auch für die vorliegende Nutzenbewertung die Daten zu den Insulindosen extrahiert. Diese finden sich in Anhang F.

Bei Typ-1-Diabetes mellitus zeigte sich gegenüber NPH-Insulin kein vergleichbar eindeutiges Bild wie bei Typ-2-Diabetes mellitus. Nur eine Studie für den Vergleich Insulin Detemir vs. NPH-Insulin zeigte insgesamt eine ca. 20 % höhere Insulindosis bei Insulin Detemir (1595). Ein Stellungnehmender merkte an, dass in dieser Studie in der Insulin-Detemir-Gruppe mehr Patienten mit einer besonders hohen Dosis behandelt wurden (Ausreisser) als in der NPH-Insulin-Gruppe. Aus diesem Grund sei statt des Mittelwertes der Median zu berichten. Der

Median für die Einheit Insulineinheiten/kg/Tag lag für die Insulin-Detemir-Gruppe bei 0,56 und für die NPH-Insulin-Gruppe bei 0,46. Das Ergebnis bezüglich des Medians ist also kongruent zu dem des Mittelwerts. Ein (geringerer) Mehrbedarf an Insulin Detemir war auch in der Studie 1430 zum Direktvergleich der beiden Insulinanaloga zu beobachten. Diese Studie verwendete ein dem der Studie 1595 vergleichbares Therapieschema bez. Insulin Detemir.

6.8 Studien außerhalb des geltenden Zulassungsstatus

Mehrere Stellungnehmenden haben kritisiert, dass die Studien De Leeuw 2005, Vague 2003 und Standl 2004 wegen Verwendung einer in Deutschland nicht zugelassenen Insulinpreparation von Insulin Detemir nicht in die Nutzenbewertung eingeschlossen wurden [127-129]. Diese Studien seien im Rahmen des Zulassungsverfahrens sowohl unter Sicherheits- als auch Wirksamkeitsaspekten diskutiert worden. Eine Berücksichtigung dieser Studien in der Nutzenbewertung sei somit angezeigt.

Wie in den Methoden 3.0 des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit ausgeführt, erfolgt die Beauftragung des Instituts zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln durch den G-BA i. d. R. im Rahmen der Zulassung (Indikation, Dosierung, Gegenanzeigen, Begleitbehandlungen etc.) der zu untersuchenden Arzneimittel. Eine Berücksichtigung von Studien, in denen Arzneimittel außerhalb der in der Fachinformation beschriebenen Zulassung angewendet werden, kann dazu führen, dass der Nutzen und / oder Schaden des Arzneimittels über- oder unterschätzt wird. Dies kann zu einer Fehleinschätzung des Nutzens und Schadens für Patienten, die innerhalb der Zulassung behandelt werden, führen. Ist hinreichend sicher plausibel oder nachgewiesen, dass Ergebnisse aus Studien außerhalb des Zulassungsstatus auf Patienten, die gemäß Zulassung behandelt werden, anwendbar sind, können diese Ergebnisse in die Nutzenbewertung einbezogen werden. Eine Prüfung der Studien hinsichtlich der oben beschriebenen Anwendbarkeit ist somit vorzunehmen.

Als „anwendbar“ sind die Ergebnisse von Studien außerhalb des Zulassungsstatus dann anzusehen, wenn hinreichend sicher plausibel oder nachgewiesen ist, dass die Effektschätzer patientenrelevanter Endpunkte nicht wesentlich durch das betreffende Merkmal der Zulassung beeinflusst werden. Die Gleichwertigkeit der Effekte ist i. d. R. mit adäquaten wissenschaftlichen Untersuchungen zu belegen. Diese Untersuchungen sollen auf den Nachweis der Gleichwertigkeit des Effekts zwischen der Gruppe mit und derjenigen ohne Merkmal ausgerichtet sein.

Die Stellungnehmenden führen an, dass für die Studien mit einer anderen molaren Zusammensetzung von Insulin Detemir Bioäquivalenz zur molaren Zusammensetzung von Insulin Detemir innerhalb des Zulassungsstatus gezeigt werden konnte. Hierzu ist anzumerken, dass durch die andere molare Zusammensetzung eine größere Menge zu injizieren ist, um den gleichen Blutzucker senkenden Effekt zu erzielen. Dies könnte z. B. dazu führen, dass mehr als ein Spritzvorgang zur Verabreichung der jeweiligen Dosis

notwendig würde. Es ist also nicht per se plausibel, dass die unterschiedliche Molarität bei der Langzeitbehandlung keinerlei Einfluss auf die Therapieergebnisse hat. Einen Nachweis, dass die Effektschätzer patienten-relevanter Endpunkte nicht wesentlich durch das betreffende Merkmal der Zulassung beeinflusst werden, stellen die von den Stellungnehmenden angeführten Untersuchungen nicht dar. Die Studien De Leeuw 2005, Vague 2003 und Standl 2004 wurden somit nicht in die Nutzenbewertung eingeschlossen [127-129].

6.9 Kongruenz mit anderen Bewertungen

6.9.1 Empfehlungen anderer Institutionen

Aus Sicht einiger Stellungnehmender widerspricht das Fazit der Nutzenbewertung den Empfehlungen von internationalen evidenzbasierten Leitlinien. Beispielhaft wurden die Leitlinien des National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) [130] und der American Diabetes Association [124] genannt.

Die Leitlinie der American Diabetes Association [66] macht lediglich die Aussage, dass langwirksame Insulinaloga mit einer geringeren Hypoglykämiehäufigkeit bei vergleichbarer Blutzuckersenkung assoziiert sind. Die wissenschaftliche Literatur, die dieser Empfehlung zugrunde liegt, bezieht sich auf 2 Literaturstellen (De Witt 2003 und Rosenstock 2005) und damit auf eine unvollständige Datenbasis. Dabei handelt es sich bei De Witt 2003 [131] um eine nicht mehr aktuelle systematische Übersicht. In diese Übersicht wurden nur 2 Studien mit einer Studiendauer von 24 Wochen oder mehr eingeschlossen. Eine Qualitätsbewertung der Studien wurde nicht vorgenommen. Rosenstock 2005 [132] evaluiert das Hypoglykämierisiko bei Typ-2-Diabetes-mellitus und ist damit für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant.

Das NICE stützt sich bei seiner Empfehlung nur auf 4 Studien und damit ebenfalls auf eine unvollständige Datenbasis. Davon unabhängig wird eine statistisch signifikant geringere Inzidenz für jeweils nur eine Studie für symptomatische, nächtliche und schwere Hypoglykämien berichtet. Die weiteren Studien zeigten entweder keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen oder konnten aufgrund fehlender Angaben nicht berücksichtigt werden. In dem zugrundeliegenden HTA-Bericht wird ausdrücklich darauf hingewiesen, dass eine Betrachtung der Ergebnisse getrennt für einmalige und zweimalige NPH-Insulin-Gabe für den Vergleich von Insulin Glargin mit NPH-Insulin vorgenommen werden sollte, so wie dies in der vorliegenden Nutzenbewertung geschehen ist.

Weder die ADA noch das NICE sieht einen eindeutigen Vorteil der Insulinaloga gegenüber NPH-Insulin.

Zusammenfassend muss festgestellt werden, dass das Fazit der vorliegenden Nutzenbewertung langwirksamer Insulinaloga sich im Wesentlichen mit der Einschätzung

anderer Institutionen deckt. Wenn überhaupt, dann unterscheiden sich die Bewertungen anderer Institutionen nur marginal von derjenigen des IQWiG. Dies könnte 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.

Insgesamt ergab sich durch die Stellungnahmen kein Änderungsbedarf für den Bericht.

6.9.2 Weitere systematische Übersichten

Die Meta-Analyse randomisierter kontrollierter Studien auf der Grundlage von individuellen Patientendaten Mullins 2007 [77] wurde in Abschnitt 5.6 adressiert.

Im Gegensatz zur vorliegenden Nutzenbewertung schlossen die kürzlich veröffentlichten systematischen Übersichten Singh 2009 [133] und Monami 2009 [134] auch Studien mit einer kürzeren Studiendauer als 24 Wochen ein. Ebenfalls wurden in die systematischen Übersichten 3 Studien (Vague 2003 [128], Standl 2004 [129], De Leeuwe 2005 [127]) eingeschlossen, die eine in Deutschland nicht zugelassene Insulinzubereitung von Insulin Detemir (1200 mmol/ml) verwendeten. Ungeachtet der Tatsache, dass beide systematische Übersichten andere Studien einschließlich Kurzzeitstudien eingeschlossen haben, sind die Ergebnisse zur vorliegenden Nutzenbewertung hinsichtlich der Zielgrößen Blutzuckerkontrolle und Hypoglykämien vergleichbar. Für schwere Hypoglykämien zum Vergleich Insulin Glargin vs. NPH-Insulin zeigte sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für den Vergleich Insulin Detemir vs. Insulin Glargin lag in der systematischen Übersicht Singh 2009 nur die Studie 1372 (Pieber 2007) vor. Dabei wurde zum einen nur auf die publizierten Daten zurückgegriffen, die sich von den im vorliegenden Bericht dargestellten unpublizierten Daten teilweise unterscheiden. Zum anderen berücksichtigt die Publikation Singh 2009 nicht die Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis. Für diese Operationalisierung zeigte sich in der Studie 1372 kein statistisch signifikanter Unterschied. Statistisch signifikante Unterschiede für schwere Hypoglykämien innerhalb des Vergleichs Insulin Detemir vs. NPH-Insulin zeigten sich sowohl in beiden systematischen Übersichten Monami 2009 und Singh 2009 als auch in der vorliegenden Nutzenbewertung. Allgemein wurde in den Arbeiten Monami 2009 und Singh 2009 allerdings das Problem der optimierten Behandlung mit NPH-Insulin nicht thematisiert (siehe oben).

Insgesamt lässt sich festhalten, dass der Einschluss weiterer Studien keine relevanten Unterschiede bezüglich der o. g. Studienergebnisse bewirkte.

6.10 Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht

Insgesamt wurden 9 Stellungnahmen zum Vorbericht frist- und formgerecht eingereicht.

Nachfolgend werden nur solche Argumente und Themenkomplexe aus der Anhörung zum Vorbericht gewürdigt, welche berichtsspezifisch sind und nicht primär allgemeine Aspekte wie beispielsweise die Auslegung des IQWiG betreffender gesetzlicher Regelungen oder Verfahren adressieren.

In den eingereichten Stellungnahmen wurden u. a. folgende Themenkomplexe angesprochen, die bereits in der vorhergehenden Diskussion bzw. in den vorhergehenden Abschnitten adressiert wurden:

- Beschreibung des Prinzips der Verzögerung von Insulin Glargin (Kapitel 1)
- Operationalisierung der Zielgrößen Gewicht und BMI (Abschnitt 4.4.2)
- Anfrage an die Hersteller (Abschnitt 5.1.4.1)
- Bewertung der Publikationsqualität (Abschnitt 5.2.1.3 und 6.1)
- Einschluss der Studien 4030 und 1595 (Abschnitt 6.1)
- Bewertung von nicht schweren Hypoglykämien (Abschnitt 6.2)
- Studien zur Nutzenbewertung bei Kindern und Jugendlichen (Abschnitt 6.4)
- Schadenbewertung (Abschnitt 6.5)
- Geringere Gewichtszunahme unter Insulin Detemir (Abschnitt 6.6)
- Insulindosis (Abschnitt 6.7)
- Studien außerhalb des geltenden Zulassungsstatus (Abschnitt 6.8)
- Kongruenz mit anderen Bewertungen (Abschnitt 6.9)

Die Stellungnahmen zu anderen Themenkomplexen werden in den nachfolgenden Abschnitten 6.10.1 bis 6.10.9 gewürdigt.

Weitere Änderungen, die sich u. a. durch die Anhörung zum Vorbericht ergeben haben, sind in Abschnitt 3.2 beschrieben.

6.10.1 Vergleichsbehandlung

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 Insulinaloga im Vergleich zu allen anderen Blutzucker senkenden Therapien, medikamentös oder nichtmedikamentös, durchzuführen. Man muss diese beiden Nutzenbewertungen jedoch differenziert betrachten. Bei Typ-1-Diabetes-mellitus produziert

der Pankreas keine oder nur sehr geringe Mengen an Insulin. Aus diesem Grund benötigen Patienten mit Typ-1-Diabetes-mellitus Insulininjektionen, um zu überleben. Nicht-medikamentöse Therapien zur alleinigen Behandlung des Typ-1-Diabetes-mellitus sind derzeit nicht verfügbar. Somit stellen diese keine ethisch vertretbare Vergleichsbehandlung zu langwirksamen Insulinanaloga dar. 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 basierendem Verzögerungsinsulin oder dem jeweils anderen langwirksamen Insulinanalogon verglichen wird.

6.10.2 Fehlende Publikationen im Vorbericht

In den Stellungnahmen wurde darauf hingewiesen, dass 2 Publikationen zur Studie 4030 veröffentlicht wurden. Beide Publikationen wurden bei der Nachrecherche nach Veröffentlichung des Vorberichts identifiziert [56,57] und bei der Bewertung berücksichtigt. Die Publikation White 2009 berichtet die Ergebnisse einer Subgruppe der Studie 4030, die mit einem kontinuierlichen Blutzuckermessgerät ausgestattet war. Die Ergebnisse dieser Subgruppenanalyse wurden im Abschlussbericht nicht gesondert berücksichtigt, da nur ca. 45 der jeweils 75 eingeschlossenen Patienten mit einem entsprechenden Blutzuckermessgerät ausgestattet wurden. Da die Patienten sich für oder gegen die Verwendung des Messgerätes entscheiden konnten, handelte es sich offensichtlich nicht um eine Zufallsstichprobe. Die Subgruppenanalyse wurde deswegen als nicht valide angesehen.

Die Berücksichtigung der Publikation Chase 2008 führte zu keiner Änderung im Abschlussbericht.

6.10.3 Bewertung der Umsetzung des ITT-Prinzips

Das ITT-Prinzip, d. h. die vollständige Auswertung aller randomisierten Patienten in den laut Randomisierungscode zugeteilten Gruppen, stellt ein wichtiges Qualitätskriterium bei der Bewertung klinischer Studien dar. Nur so kann verhindert werden, dass die durch die Randomisierung hergestellte strukturelle Gleichheit der Gruppen durch die Nichtberücksichtigung von Patienten mit prognostisch bedeutsamen Merkmalsausprägungen beeinträchtigt wird. Im Vorbericht wurde deshalb die Umsetzung des ITT-Prinzips als ein wesentliches Qualitätsmerkmal bewertet und wurden entsprechende Grenzwerte bezüglich der Nichtberücksichtigungsrate festgesetzt. Die Höhe der Nichtberücksichtigungsrate hatte Einfluss auf die Ergebnissicherheit der Studien. In den Stellungnahmen wurde kritisiert, die

Prozentzahlen 10 (für den Gesamtanteil von fehlenden Patienten in der Auswertung) und 5 (für die absolute Differenz des Anteils fehlender Patienten) erschienen willkürlich und seien nicht begründet. Tatsächlich sind in der Literatur keine eindeutigen Grenzwerte für den Umgang mit Nichtberücksichtigungsraten festgelegt. Im Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions wird beispielsweise festgestellt, dass die Bewertung von Ergebnissen aus Studien mit mehr als minimalen Mengen von fehlenden Werten letztendlich eine Frage des Ermessens sei [135]. Schulz und Grimes beschrieben 2002 eine „Faustregel“: Datenverluste von weniger als 5 % seien in aller Regel weniger kritisch, solche über 20 % könnten die Validität ernsthaft infrage stellen [136]. Zu einem noch tolerablen Grenzwert beim differenziellen Datenverlust äußerten sie sich nicht, stellten aber fest, dass dieser (der differenzielle Datenverlust) noch problematischer sei. Insofern muss eine Grenzziehung in gewissem Sinne willkürlich sein. Für den vorliegenden Bericht wurde angenommen, dass eine Gesamtnichtberücksichtigungsrate von mindestens 10 % als kritisch anzusehen ist, genauso wie ein Unterschied in der Berücksichtigungsrate zwischen den Gruppen von mindestens 5 Prozentpunkten. Der Vorbericht legt somit die gleichen Grenzen zugrunde wie die thematisch verwandten Projekte A05-03 zu langwirksamen Insulinanaloga bei Typ-2-Diabetes-mellitus und A08-01 zu kurzwirksamen Insulinanaloga bei Kindern und Jugendlichen mit Typ-1-Diabetes-mellitus.

6.10.4 IPD-Analysen

In den Stellungnahmen wurde kritisiert, dass bei der gemeinsamen Betrachtung von Hypoglykämien und der langfristigen Blutzuckersenkung (HbA1c) im Gegensatz zum Abschlussbericht A05-03 zu Patienten mit Typ-2-Diabetes [16] eine andere Methodik angewendet worden sei. Das Institut habe für die Bewertung notwendige Auswertungen auf Basis individueller Patientendaten (IPD-Analysen) nicht bei den Herstellern angefordert. Die Firma Novo Nordisk hat dem Institut mit ihrer Stellungnahme selbst gerechnete IPD-Analysen für die Studien zu Insulin Detemir zur Verfügung gestellt. Diese Ergebnisse müssten in die Bewertung aufgenommen werden, da sie den Vorteil von Insulin Detemir gegenüber NPH-Insulin klar zeige.

Bei den von den Stellungnehmenden genannten IPD-Analysen handelt es sich um logistische Regressionen mit der Zielgröße „Auftreten einer Hypoglykämie“, wobei die HbA1c-Änderung im Studienverlauf als Einflussfaktor in die Analyse eingeht. D. h. im Vergleich zu den im Bericht dargestellten Analysen zu den Hypoglykämien findet bei den IPD-Analysen eine Adjustierung des möglichen Effekts der Therapie bez. Hypoglykämien nach der HbA1c-Änderung statt. Es geht hier demnach nur indirekt um die Frage, ob die Analysen auf Basis aggregierter Ergebnisse oder eher auf Basis individueller Patientendaten beruhen sollten, als vielmehr um die Frage, ob Effekte bez. Hypoglykämien nach der HbA1c-Änderung adjustiert werden sollten oder nicht. Im Folgenden wird daher treffender von nicht adjustierten und adjustierten Analysen der Hypoglykämien gesprochen.

Es ist unstrittig, dass zur Beurteilung von Hypoglykämien die HbA1c-Werte einbezogen werden müssen (Abschnitt 5.3.1.3). Entsprechend wurde in einem separaten Abschnitt eine gemeinsame Betrachtung dieser Zielgrößen durchgeführt, aus der dann die Fazitaussagen abgeleitet wurden. Auf Basis der nicht adjustierten Analysen wurde dann ein Vorteil einer Therapie *A* gegenüber *B* attestiert, falls ein Vorteil unter *A* bez. Hypoglykämien und gleichzeitig keine stärkere HbA1c-Senkung unter *B* vorlag. Gleiches galt für den Fall, dass bez. HbA1c ein Vorteil einer Therapie *A* vorlag, die Hypoglykämierate zwischen den Behandlungen jedoch vergleichbar war.

Analysen der Hypoglykämien mit Adjustierung nach der HbA1c-Änderung sind nur bedingt dafür geeignet, Aussagen über Effekte der Therapien auf das Risiko von Hypoglykämien zu treffen. Dadurch, dass der adjustierende Faktor (HbA1c-Änderung) eine Größe darstellt, die sich im Studienverlauf ändert, unterliegen die Ergebnisse solcher (nach Verlaufswerten adjustierten) Analysen einem hohen Verzerrungspotenzial [98]. Interessanterweise wird genau diese Kritik an solchen Analysen in der Stellungnahme der Firma Sanofi Aventis zum Abschnitt zur Mitogenität im Diskussionsteil des Vorberichts geübt (siehe auch Abschnitt 6.5).

Das Institut sieht Analysen, in denen eine Adjustierung nicht nach Baselinecharakteristika vorgenommen wird, sondern nach Faktoren, die potenziell durch die Therapien beeinflusst sind, kritisch. Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials können aus solchen Analysen alleine in der Regel keine Vor- oder Nachteile einer Therapie hinreichend sicher abgeleitet werden. Solche Analysen dienen im Rahmen einer Nutzenbewertung allenfalls der Stützung von Ergebnissen aus nicht (nach Verlaufswerten) adjustierten Analysen und haben demnach nur supportiven Charakter.

Es gibt 2 Situationen, in denen die adjustierten Analysen demnach zum Tragen kommen können. Falls auf Basis nicht adjustierter Analysen eine Therapie *A* einen Vorteil gegenüber *B* bez. Hypoglykämien aufweist, gleichzeitig aber *B* den HbA1c-Wert stärker senkt, stellt sich die Frage, ob der Hypoglykämieeffekt gerade durch den Unterschied im HbA1c-Wert hervorgerufen wird. In diesem Fall kann eine adjustierte Analyse, deren Ergebnis weiterhin den Effekt bez. Hypoglykämien zeigt, den Vorteil hinsichtlich der Hypoglykämien stützen. Falls auf Basis nicht adjustierter Analysen ein vergleichbares Hypoglykämierisiko zwischen *A* und *B* vorliegt, gleichzeitig aber *A* den HbA1c-Wert stärker senkt, kann eine adjustierte Analyse, die auch die Vergleichbarkeit hinsichtlich der Hypoglykämien zeigt, ebenfalls das Ergebnis stützen. Demnach ist die Einbeziehung der Ergebnisse von adjustierten Analysen nur dann angezeigt, wenn ein Unterschied in der HbA1c-Änderung zwischen den beiden Therapiegruppen vorliegt. Da dies aber im vorliegenden Bericht auf keinen Vergleich zutrifft, sieht das Institut nicht die Notwendigkeit, adjustierte Analysen in die Bewertung einzubeziehen.

6.10.5 Segmentierung von Meta-Analysen

Verschiedene Stellungnehmende haben kritisch angemerkt, dass durch die differenzierte Betrachtung der Ergebnisse anhand verschiedener Therapieschemata die Power der einzelnen Tests erheblich reduziert werde. Dies führe entsprechend zu einer erheblichen Verbreiterung der Konfidenzintervalle und könne dazu führen, dass Meta-Analysen aller Studien zu einem signifikanten Ergebnis führen, während die Analysen der einzelnen Therapieschemata keine Signifikanz aufweisen würden.

Meta-Analysen werden gerade deswegen durchgeführt, um die Power einzelner Tests zu erhöhen und um eine gemeinsame Aussage aus verschiedenen Studien vornehmen zu können. Ein allgemeiner Kritikpunkt an Meta-Analysen ist jedoch auch, dass diese Studien zusammenführen, die klinisch verschieden sind. Eine Meta-Analyse, die solche klinisch heterogenen Studien poolt, kann zu unsinnigen Ergebnissen führen; z. B. können echte Effekte hierdurch verdeckt werden oder es können Pseudoeffekte z. B. für Subgruppen generiert werden, weil diese durch andere Gruppen in der Meta-Analyse dominiert werden⁴. Verschiedene Therapien mit unterschiedlichen Vergleichsinterventionen bedürfen daher ggf. einer separaten Betrachtung in einzelnen Meta-Analysen [135]. Die Bewertung, welche Studien getrennt und welche gemeinsam analysiert werden sollen, ist auch unter medizinisch-fachlichen Gesichtspunkten zu treffen und kann nicht allein durch statistische Analysen belegt werden.

Im vorliegenden Bericht ist die Trennung nach Therapieschemata aus medizinisch fachlichem Gesichtspunkt angezeigt und wurde daher so vorgenommen. Bei der Bewertung der einzelnen Endpunkte wurde dabei unterschieden, ob es sich um Endpunkte handelt, bei denen der Einfluss des Therapieschemas auf die Ergebnisse des Endpunkts als gering oder eher als relevant eingeschätzt wird. Z. B. wurde in Hamann 2003 für den Endpunkt schwere nächtliche Hypoglykämien gezeigt, dass verschiedene Therapieschemata zu unterschiedlichen Ergebnissen führen [137]. Auch für schwerwiegende Hypoglykämien zeigten sich in dieser Studie unterschiedliche Ergebnisse für die unterschiedlichen Insulininjektionszeiten (morgens vs. Abendessen vs. Schlafengehen). Wurde in der vorliegenden Nutzenbewertung der Einfluss des Therapieschemas als relevant eingeschätzt, wurden die Ergebnisse nach Therapieschema getrennt betrachtet. Damit konnten differenzierte Aussagen bez. des Zusatznutzens für einzelne Therapieschemata gemacht werden. In diesem Fall beschränkten sich auch die Meta-Analysen nur auf die Studien, die einem Therapieschema zugeordnet wurden. Dies ist auch deswegen sinnvoll, da nicht jedes in den Studien verwendete Therapieschema in Deutschland regelhaft angewendet wird.

⁴ Beispiel: Eine Meta-Analyse von Studien an Patienten mit einer manifesten Erkrankung (Sekundärprävention) und Studien an Patienten ohne diese Erkrankung (Primärprävention) zeigt einen Vorteil einer Intervention. Falls die Studien zur Sekundärprävention ein hohes Gewicht (z.B. 90%) haben, dominieren sie das Gesamtergebnis. Aus einer solchen Meta-Analyse lässt sich selbst bei statistischer Homogenität kein Beleg für den Nutzen einer Primärprävention ableiten.

6.10.6 Aspekte bei der Bewertung von Patient-reported Outcomes (PROs)

In einer Stellungnahme wurde angemerkt, dass Aspekte der Patient-reported Outcomes (PROs) weiterer Konkretisierungen der angewendeten Methoden bedürften. Speziell wurde die Anwendung von angemessenen statistischen Verfahren beim Umgang mit fehlenden Daten zur Auswertung der PROs genannt. Dabei wurde auf die Draft Guidance der EMEA zum Umgang mit fehlenden Daten bei confirmatorischen klinischen Studien verwiesen.

Die Sicherheit von Studienergebnissen kann durch fehlende Daten stark eingeschränkt werden. Aus diesem Grund ist eine Auswertung aller eingeschlossenen Patienten, ggf. mithilfe von adäquaten Ersetzungsmethoden für fehlende Werte auf Primärstudienebene anzustreben. Die vom Stellungnehmenden angeführte Literatur bezieht sich genau auf diesen Sachverhalt und nennt entsprechende statistische Methoden, um auf Primärstudienebene, fehlende Daten zu ersetzen [72]. Im Vorbericht der Nutzenbewertung wurde in den entsprechenden Abschnitten 5.3.1.4.1, 5.3.1.5.1 und 5.3.2.4.1 ebenfalls auf die fehlende Anwendung adäquater statistischer Methoden bez. des Umgangs mit fehlenden Werten verwiesen. Dabei wurde beurteilt, ob in den eingeschlossenen Primärstudien die oben erwähnten Methoden zur Ersetzung von fehlenden Werten angewendet wurden. Diese Beurteilung ging in die Gesamtbeurteilung der Ergebnissicherheit der Endpunkte ein. Insgesamt ergaben sich durch die Stellungnahme keine Änderungen bei der vorliegenden Nutzenbewertung.

6.10.7 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Anzahl notwendiger Insulininjektionen

Von mehreren Stellungnehmenden wurde angemerkt, dass die Anwendung von Insulin Glargin durch die geringere Anzahl notwendiger Insulininjektionen per se zu einer besseren gesundheitsbezogenen Lebensqualität im Vergleich zu NPH-Insulin führe.

Es ist durchaus möglich, dass die Häufigkeit der Insulininjektionen einen Einfluss auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität individueller Patienten hat und sich dies ebenfalls in einem Gruppenunterschied beobachten lässt. Die getrennte Auswertung der Studien nach Therapieschemata sollte geeignet sein, entsprechende Vorteile zu sehen. Die vorliegenden Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität konnten die von den Stellungnehmenden vorgetragene Hypothese jedoch nicht bestätigen. In der Meta-Analyse der Studien zu einmal Insulin Glargin vs. ein- bis zweimal NPH-Insulin zeigte sich kein Beleg für einen Vorteil von Insulin Glargin in Bezug auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität.

Sprachvalidierung des W-BQ12

In einer Stellungnahme wurde angegeben, dass der W-BQ12 in allen studienrelevanten Sprachen zur Verfügung stehe.

Im Vorbericht wurde der W-BQ12 für alle verwendeten Sprachen als validiert bewertet. Eine Nachfrage während der mündlichen Erörterung bei der Firma Sanofi Aventis, ob es sich in der Stellungnahme um eine Verwechslung mit dem W-BQ22 handle, blieb unbeantwortet. Ebenso wurde die Firma Sanofi Aventis in der mündlichen Erörterung gebeten, falls es sich um den W-BQ22 handle, entsprechende Unterlagen zum Nachweis der Sprachvalidierung einzureichen. Auch dies ist bis zur Fertigstellung des Abschlussberichts nicht geschehen. Somit haben sich aus dieser Stellungnahme keine Änderungen für den Abschlussbericht ergeben.

Bewertung der klinischen Relevanz von PROs

Durch einen Stellungnehmenden wurde darauf hingewiesen, dass eine Festlegung der Relevanzgrenze für patientenberichtete Endpunkte im Berichtsplan nicht vorgenommen worden sei und diese damit einer Beliebigkeit unterliege.

Das hier angewendete Vorgehen entspricht dem schon im Bericht A05-03 gewählten Verfahren bei der Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Behandlungszufriedenheit. Dieses ist wie folgt: 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. 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 nach Fayers als klein angesehen [73]. Die genannten Werte zur Einschätzung der Relevanz werden ebenfalls als Referenzgrößen im Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions genannt [135]. Das IQWiG folgt bei der Bewertung patientenberichteter Endpunkte internationalen Standards. Ungeachtet dessen war allerdings auch in keinem Fall ein homogener Effekt bezüglich patientenberichteter Endpunkte in einer Größenordnung zu verzeichnen, der aufgrund des offenen Studiendesigns nicht allein durch Verzerrung erklärt werden könnte. Dies gilt für vermeintlich „positive“ wie „negative“ Effekte der Insulinanaloga gleichermaßen: Auch der statistisch signifikante Unterschied zuungunsten von Insulin Glargin bezüglich der Lebensqualität bei Kindern und Jugendlichen (Studie 4030) führte nicht dazu, dass für NPH-Insulin ein Zusatznutzen ausgesprochen wurde.

Insgesamt ergab sich aus den Stellungnahmen keine Änderung für den Abschlussbericht.

6.10.8 Behandlungszufriedenheit

Ein Stellungnehmender führte an, dass eine Zusammenfassung der Studienergebnisse zur Behandlungszufriedenheit in einer Meta-Analyse nicht zulässig sei. Im Rahmen der Erörterung zum Vorbericht erläuterte der Stellungnehmende, dass es unzulässig sei, die Ergebnisse zweier Studien metaanalytisch zusammenzufassen. Klinisch relevante oder methodische Aspekte, die gegen eine metaanalytische Zusammenfassung der Studienergebnisse sprechen würden, wurden dabei allerdings nicht genannt. Es ergab sich somit keine Änderung des Abschlussberichts.

6.10.9 Hypoglykämien

Bewertung von Hypoglykämien auf Grundlage der Operationalisierungen

Ein Stellungnehmender merkte an, dass die Darstellung der Ergebnisse zu den schweren nächtlichen Hypoglykämien verwirrend sei. Bei der Betrachtung der Ergebnisse zum Therapieschema „Insulin Glargin einmal täglich abends vs. ein- oder zweimal tägliche Gabe von NPH-Insulin abends und ggf. morgens“ (Studien 3001 und 3004) seien die Ergebnisse der Operationalisierung „Ereignisse insgesamt“ nicht berücksichtigt worden. Diese hätten bei Berücksichtigung zu einem signifikanten Ergebnis geführt, insbesondere dann, wenn die statistisch signifikanten Ergebnisse zugunsten von Insulin Glargin der Studie 4010 zu Ereignissen pro Patientenzahl als weitere Studie für die Interpretation der Ergebnisse hinzugezogen worden wären.

Der Endpunkt Hypoglykämien wurde in den vorliegenden Studien unterschiedlich operationalisiert, z. B. als Anzahl der Patienten mit Ereignissen, Ereignisse pro Patientenzahl und Ereignisse insgesamt. Die Hypoglycemia Workgroup der American Diabetes Association stellt fest, dass es derzeit keinen Standard gibt, wie die Häufigkeiten von Hypoglykämien in Studien berichtet werden sollten. Die Workgroup empfiehlt, den Anteil (in Prozent) der Patienten mit einem Ereignis zu berichten [66]. Als ergänzende Information sollten die Ereignisraten berichtet werden. Dieses Vorgehen wurde im Bericht gewählt und angewendet.

Die Studie 4010 wurde aufgrund des von den Studien 3001 und 3004 verschiedenen Therapieschemas nicht gemeinsam mit diesen ausgewertet. Die Begründung für die getrennte Analyse der Studien findet sich in Abschnitt 6.10.4. Dessen ungeachtet wäre die Zusammenführung der 3 Studien alleine auch aus dem Grund nicht sachgerecht, dass nicht selektiv nur tendenziell „positive“ Studien zu Insulin Glargin zusammengeführt werden, „negative“ bei der gemeinsamen Betrachtung jedoch ausgeschlossen werden.

Insgesamt ergaben sich durch die Stellungnahmen keine Änderungen für den Abschlussbericht.

7 Fazit

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

Studien mit Erwachsenen

Insulin Glargin vs. NPH-Insulin

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

Insulin Detemir vs. NPH-Insulin

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

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

Insulin Detemir vs. Insulin Glargin

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

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

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

Insulin Detemir vs. NPH-Insulin

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

Unter Insulin Detemir zeigte sich eine geringere Gewichtszunahme, und zwar im Mittel von ca. 0,4 kg/m² (gemessen am BMI). Die Relevanz des Unterschieds ist unklar.

Insulin Detemir vs. Insulin Glargin

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

8 Liste der eingeschlossenen Studien

8.1 Insulin Glargin vs. NPH-Insulin

8.1.1 Studien mit Erwachsenen

Studie 3001

Hoechst Marion Roussel. 28-week multicenter, controlled, randomized, open clinical trial comparing HOE 901 insulin with NPH human insulin in subjects with type 1 diabetes: clinical study report no. F1998CLN0001; HOE 901/3001 [unveröffentlicht]. 1998.

Home PD, Roskamp R, Forjanic-Klapproth J, Dressler A. A randomized multicentre trial of insulin glargine compared with NPH insulin in people with type 1 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2005; 21(6): 545-553.

Witthaus E, Stewart J, Bradley C. Treatment satisfaction and psychological well-being with insulin glargine compared with NPH in patients with Type 1 diabetes. *Diabet Med* 2001; 18(8): 619-625.

Studie 3004

Hershon KS, Blevins TC, Blevins TC. Once-daily insulin glargine compared with twice-daily NPH insulin in patients with type 1 diabetes. *Endocr Pract* 2004; 10(1): 10-17.

Hoechst Marion Roussel. 28-week multicenter, controlled, randomized, open clinical trial comparing HOE 901 insulin with NPH human insulin in subjects with type 1 diabetes: clinical study report no. K1998CLN0001; HOE 901/3004 [unveröffentlicht]. 1999.

Ratner RE, Hirsch IB, Neifing JL, Garg SK, Mecca TE, Wilson CA. Less hypoglycemia with insulin glargine in intensive insulin therapy for type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23(5): 639-643.

Studie 3101

Aventis Pharma. Study of efficacy and safety of the human insulin analog HOE 901 (insulin glargine) injection in q.i.d. injection regimen (intermediate-acting insulin once daily at bedtime and fast-acting insulin t.i.d. before each meal) to patients with Insulin-Dependent Diabetes Mellitus (IDDM): clinical study report; HOE 901/3101 [unveröffentlicht]. 2002.

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.

Studie 4010

Aventis Pharma. 30-week, multicenter, controlled randomized single blind clinical trial comparing insulin glargine and insulin lispro with NPH human insulin and insulin lispro in subjects with type 1 diabetes: HOE901/4010 [unveröffentlicht]. 2002.

Fulcher GR, Gilbert RE, Yue DK. Glargine is superior to neutral protamine Hagedorn for improving glycated haemoglobin and fasting blood glucose levels during intensive insulin therapy. *Intern Med J* 2005; 35(9): 536-542.

Studie 4019

Bolli GB, Songini M, Trovati M, Del Prato S, Ghirlanda G, Cordera R et al. Lower fasting blood glucose, glucose variability and nocturnal hypoglycaemia with glargine vs NPH basal insulin in subjects with type 1 diabetes. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2009; 19(8): 571-579.

Sanofi-Aventis. Transfer of patients with type 1 diabetes mellitus from NPH to glargine as basal insulin: a multicenter, randomised, parallel group, open-label study: clinical study report no. HOE901/4019 [unveröffentlicht]. 2006.

Porcellati 2004

Porcellati F, Rossetti P, Pampanelli S, Fanelli CG, Torlone E, Scionti L et al. Better long-term glycaemic control with the basal insulin glargine as compared with NPH in patients with Type 1 diabetes mellitus given meal-time lispro insulin. *Diabet Med* 2004; 21(11): 1213-1220.

8.1.2 Studien mit Kindern und Jugendlichen**Studie 3003**

Hoechst Marion Roussel. 28-week multicenter, controlled, randomized, open clinical trial comparing HOE 901 insulin with NPH human insulin in type 1 diabetic children: clinical study report no. 1998CLN0006; HOE 901/3003 [unveröffentlicht]. 1999.

Schober E, Schoenle E, Van Dyk J, Wernicke-Panten K. Comparative trial between insulin glargine and NPH insulin in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol* 2002; 15(4): 369-376.

Studie 4030

Chase HP, Arslanian S, White NH, Tamborlane WV. Insulin glargine versus intermediate-acting insulin as the basal component of multiple daily injection regimens for adolescents with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr* 2008; 153(4): 547-553.

Sanofi-Aventis US. Morning Lantus (insulin glargine [rDNA origin] injection) vs. intermediate-acting insulin twice daily as basal insulin in a multiple injection regimen with Humalog (insulin lispro injection [rDNA origin]) in pediatrics with type 1 diabetes mellitus: an active-controlled, open, randomized, gender-stratified, two-arm, parallel-group study; HOE901/4030 insulin glargine [unveröffentlicht]. 2006.

White NH, Chase HP, Arslanian S, Tamborlane WV. Comparison of glycemic variability associated with insulin glargine and intermediate-acting insulin when used as the basal component of multiple daily injections for adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32(3): 387-393.

8.2 Insulin Detemir vs. NPH-Insulin

8.2.1 Studien mit Erwachsenen

Studie 1335

Novo Nordisk. Insulin detemir: a six month, multi-centre, open-label, parallel efficacy and safety comparison of insulin detemir and NPH insulin in subjects with type 1 diabetes on a basal-bolus regimen; integrated clinical trial report; NN304-1335 [unveröffentlicht]. 2002.

Russell-Jones D, Simpson R, Hylleberg B, Draeger E, Bolinder J. Effects of QD insulin detemir or neutral protamine Hagedorn on blood glucose control in patients with type I diabetes mellitus using a basal-bolus regimen. *Clin Ther* 2004; 26(5): 724-736.

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, openlabelled, 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: protocol; trial ID NN304-1476 [unveröffentlicht]. 2003.

Novo Nordisk. A 48-week, randomised, multi-centre, openlabelled, 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; trial ID NN304-1476 [Japanisch] [unveröffentlicht]. 2005.

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.

Studie 1582

Novo Nordisk. A 26-week, multi-centre, open-labelled, randomised, parallel efficacy and safety comparison of insulin detemir and NPH insulin in adult patients with type 1 diabetes mellitus on a basal-bolus regimen: trial ID NN304-1582 [unveröffentlicht]. 2003.

Novo Nordisk. A 26-week, multi-centre, open-labelled, randomised, parallel efficacy and safety comparison of insulin detemir and NPH insulin in adult patients with type 1 diabetes mellitus on a basal-bolus regimen: statistical report; final version; trial ID NN304-1582 [unveröffentlicht]. 2006.

Studie 1595

Bartley PC, Bogoev M, Larsen J, Philotheou A. Long-term efficacy and safety of insulin detemir compared to Neutral Protamine Hagedorn insulin in patients with type 1 diabetes using a treat-to-target basal-bolus regimen with insulin aspart at meals: a 2-year, randomized, controlled trial. *Diabet Med* 2008; 25(4): 442-449.

Novo Nordisk. A two-year, multinational, multi-centre, 2:1 randomised, parallel-group, open-labelled trial comparing the efficacy and safety of insulin detemir and NPH insulin in subjects with type 1 diabetes on a basalbolus regimen with insulin aspart as mealtime insulin: trial ID NN304-1595 [unveröffentlicht]. 2007.

8.2.2 Studien mit Kindern und Jugendlichen

Studie 1379

Novo Nordisk. A 26-week, multinational, multi-centre, open-labelled, randomised, parallel efficacy and safety comparison of insulin detemir and NPH insulin in children and adolescents with type 1 diabetes on a basal-bolus regimen: a phase 3 b trial; integrated clinical trial report; trial ID NN304-1379 [unveröffentlicht]. 2004.

Robertson KJ, Schoenle E, Gucev Z, Mordhorst L, Gall MA, Ludvigsson J. Insulin detemir compared with NPH insulin in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabet Med* 2007; 24(1): 27-34.

Studie 1604

Novo Nordisk. A 24-week, randomised, multi-centre, open-labelled, parallel-group trial to investigate the safety of NN304 (insulin detemir) and NPH human insulin in children with type 1 diabetes on a basal-bolus regimen: protocol; trial ID NN304-1604 [unveröffentlicht]. 2004.

Novo Nordisk. A 24-week, randomised, multi-centre, open-labelled, parallel-group trial to investigate the safety of NN304 (insulin detemir) and NPH human insulin in children with type 1 diabetes on a basal-bolus regimen: integrated clinical trial report; trial ID NN304-1604 [Japanisch] [unveröffentlicht]. 2005.

Novo Nordisk. A 24-week, randomised, multi-centre, open-labelled, parallel-group trial to investigate the safety of NN304 (insulin detemir) and Neutral protamine hagedorn (NPH) human insulin in children with type 1 diabetes on a basal-bolus regimen: trial ID: NN304-1604; synopsis [Online]. In: Novo Nordisk clinical trial registry. 27.10.2005 [Zugriff am 19.01.2010]. URL: http://www.novonordisk-trials.com/website/pdf/registry/bin_20070614-125633-724.pdf.

Studie 1689

Novo Nordisk. A 52-week, multinational, multi-centre, open-labelled, randomised, parallel, efficacy and safety comparison of insulin detemir and NPH insulin in children and adolescents 2-16 years with type 1 diabetes on a basal-bolus regimen with insulin aspart as bolus insulin: revised clinical trial report; trial ID NN304-1689 [unveröffentlicht]. 2009.

8.3 Insulin Detemir vs. Insulin Glargin**8.3.1 Studien mit Erwachsenen****Studie 1372**

Novo Nordisk. A 26-week, multinational, multi-centre, open-labelled, randomised, parallel efficacy and safety comparison of insulin detemir and insulin glargine in subjects with type 1 diabetes on a basal-bolus regimen: a phase 3b trial; integrated clinical trial report; trial ID NN304-1372 [unveröffentlicht]. 2004.

Pieber TR, Treichel HC, Hompesch B, Philotheou A, Mordhorst L, Gall MA et al. Comparison of insulin detemir and insulin glargine in subjects with type 1 diabetes using intensive insulin therapy. *Diabet Med* 2007; 24(6): 635-642.

Studie 1430

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 1 diabetes: a phase 3b trial; integrated clinical trial report; trial ID NN304-1430 [unveröffentlicht]. 2007.

9 Literatur

1. Martin S, Dreyer M, Kiess W, Lüdecke HJ, Müller UA, Schatz H et al. Evidenzbasierte Leitlinie der DDG: Therapie des Diabetes mellitus Typ 1 [Online]. 05.2007 [Zugriff am 07.12.2007]. URL: <http://www.uni-duesseldorf.de/AWMF/II/057-013.pdf>.
2. 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.
3. Center for Drug Evaluation and Research. Levemir: application number 21-536; medical review(s) [Online]. 16.06.2005 [Zugriff am 10.06.2009]. URL: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2005/021-536_Levemir_medr.PDF.
4. Kaiser C (Novo Nordisk). RE: Insulin Detemir: verfügbare Konzentrationen. E-Mail an Kaiser T (IQWiG). 22.09.2005.
5. Heinemann L, Linkeschova R, Rave K, Hompesch B, Sedlak M, Heise T. Time-action profile of the long-acting insulin analog insulin glargine (HOE901) in comparison with those of NPH insulin and placebo. *Diabetes Care* 2000; 23(5): 644-649.
6. Sanofi-Aventis. Lantus 100 I.E./ml Injektionslösung in einer Durchstechflasche: Fachinformation [Online]. 03.2006 [Zugriff am 17.01.2007]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
7. Roskamp RH, Park G. Long-acting insulin analogs. *Diabetes Care* 1999; 22(Suppl 2): B109-B113.
8. 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): 1-72.
9. Knollmeyer J (Sanofi-Aventis). AW: Zinkanteil von Insulin Glargin. E-Mail an Kaiser T (IQWiG). 20.09.2005.
10. Oduneye F. Insulin pumps, conventional and intensive multiple injection insulin therapy for type 1 diabetes mellitus [Online]. 2002 [Zugriff am 02.07.2009]. (Steer: Succinct and Timely Evaluated Evidence Review; Band 2(4)). URL: [http://www.wihrd.soton.ac.uk/projx/signpost/steers/STEER_2002\(4\).pdf](http://www.wihrd.soton.ac.uk/projx/signpost/steers/STEER_2002(4).pdf).
11. Borch-Johnsen K, Andersen PK, Deckert T. The effect of proteinuria on relative mortality in type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1985; 28(8): 590-596.
12. Jeffcoate SL. Diabetes control and complications: the role of glycated haemoglobin, 25 years on. *Diabet Med* 2004; 21(7): 657-665.
13. Buse JB. Should postprandial glucose be routinely measured and treated to a particular target? No! *Diabetes Care* 2003; 26(5): 1615-1618.
14. Gerich JE. Clinical significance, pathogenesis, and management of postprandial hyperglycemia. *Arch Intern Med* 2003; 163(11): 1306-1316.

15. Center for Drug Evaluation and Research. Lantus: NDA 21-081/S-017 [Online]. 15.03.2005 [Zugriff am 10.06.2009]. URL: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2005/21081s017lbl.pdf.
16. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Langwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2: Abschlussbericht; Auftrag A05-03 [Online]. 26.02.9 A.D. [Zugriff am 24.01.2009]. (IQWiG-Berichte; Band 42). URL: http://www.iqwig.de/download/A05-03_Abschlussbericht_Langwirksame_Insulinanaloga_bei_Diabetes_mellitus_Typ_2_V1.1.pdf.
17. Renehan AG, Berster JM. Insulin and cancer: report of the proceedings of the first international workshop, october 27-28, 2007, Düsseldorf, Germany. *Pediatr Endocrinol Rev* 2008; 5(3): 810-816.
18. Smith U, Gale EA. Does diabetes therapy influence the risk of cancer? *Diabetologia* 2009; 52(9): 1699-1708.
19. 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.
20. 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>.
21. 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.
22. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in metaanalyses. *BMJ* 2003; 327(7414): 557-560.
23. 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>.
24. Mianowska B, Szadkowska A, Czerniawska E, Pietrzak I, Bodalski J. Insulin glargine improves fasting blood glucose levels in prepubertal children with unsatisfactorily controlled type 1 diabetes [Polnisch]. *Endokrynol Diabetol Chor Przemiany Materii Wieku Rozw* 2007; 13(4): 189-193.
25. 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.

26. 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; 50(9): 649-663.
27. Pieber TR, Treichel HC, Hompesch B, Philotheou A, Mordhorst L, Gall MA et al. Comparison of insulin detemir and insulin glargine in subjects with type 1 diabetes using intensive insulin therapy. *Diabet Med* 2007; 24(6): 635-642.
28. Robertson KJ, Schoenle E, Gucev Z, Mordhorst L, Gall MA, Ludvigsson J. Insulin detemir compared with NPH insulin in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabet Med* 2007; 24(1): 27-34.
29. Bartley PC, Bogoev M, Larsen J, Philotheou A. Long-term efficacy and safety of insulin detemir compared to Neutral Protamine Hagedorn insulin in patients with type 1 diabetes using a treat-to-target basal-bolus regimen with insulin aspart at meals: a 2-year, randomized, controlled trial. *Diabet Med* 2008; 25(4): 442-449.
30. European Medicines Agency. Lantus: European public assessment report; scientific discussion [Online]. 01.09.2003 [Zugriff am 31.03.2008]. URL: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Lantus/061500en6.pdf>.
31. 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>.
32. Center for Drug Evaluation and Research. Lantus: application number 21-081; medical review(s) [Online]. 20.04.2000 [Zugriff am 10.06.2009]. URL: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2000/21081_Lantus_medr.pdf.
33. Center for Drug Evaluation and Research. Lantus: application number 21-081; statistical review(s) [Online]. 20.04.2000 [Zugriff am 10.06.2009]. URL: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2000/21081_Lantus_statr.pdf.
34. Center for Drug Evaluation and Research. Levemir: application number 21-536; statistical review(s) [Online]. 16.06.2005 [Zugriff am 10.06.2009]. URL: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2005/021-536_Levemir_statr.PDF.
35. Hoechst Marion Roussel. 28-week multicenter, controlled, randomized, open clinical trial comparing HOE 901 insulin with NPH human insulin in subjects with type 1 diabetes: clinical study report no. F1998CLN0001; HOE 901/3001 [unveröffentlicht]. 1998.
36. Hoechst Marion Roussel. 28-week multicenter, controlled, randomized, open clinical trial comparing HOE 901 insulin with NPH human insulin in type 1 diabetic children: clinical study report no. 1998CLN0006; HOE 901/3003 [unveröffentlicht]. 1999.
37. Hoechst Marion Roussel. 28-week multicenter, controlled, randomized, open clinical trial comparing HOE 901 insulin with NPH human insulin in subjects with type 1 diabetes: clinical study report no. K1998CLN0001; HOE 901/3004 [unveröffentlicht]. 1999.

38. Aventis Pharma. Study of efficacy and safety of the human insulin analog HOE 901 (insulin glargine) injection in q.i.d. injection regimen (intermediate-acting insulin once daily at bedtime and fast-acting insulin t.i.d. before each meal) to patients with Insulin-Dependent Diabetes Mellitus (IDDM): clinical study report; HOE 901/3101 [unveröffentlicht]. 2002.
39. Aventis Pharma. 30-week, multicenter, controlled randomized single blind clinical trial comparing insulin glargine and insulin lispro with NPH human insulin and insulin lispro in subjects with type 1 diabetes: HOE901/4010 [unveröffentlicht]. 2002.
40. Sanofi-Aventis. Transfer of patients with type 1 diabetes mellitus from NPH to glargine as basal insulin: a multicenter, randomised, parallel group, open-label study: clinical study report no. HOE901/4019 [unveröffentlicht]. 2006.
41. Sanofi-Aventis US. Morning Lantus (insulin glargine [rDNA origin] injection) vs. intermediate-acting insulin twice daily as basal insulin in a multiple injection regimen with Humalog (insulin lispro injection [rDNA origin]) in pediatrics with type 1 diabetes mellitus: an active-controlled, open, randomized, gender-stratified, two-arm, parallel-group study; HOE901/4030 insulin glargine [unveröffentlicht]. 2006.
42. Novo Nordisk. Insulin detemir: a six month, multi-centre, open-label, parallel efficacy and safety comparison of insulin detemir and NPH insulin in subjects with type 1 diabetes on a basal-bolus regimen; integrated clinical trial report; NN304-1335 [unveröffentlicht]. 2002.
43. Novo Nordisk. A 26-week, multinational, multi-centre, open-labelled, randomised, parallel efficacy and safety comparison of insulin detemir and insulin glargine in subjects with type 1 diabetes on a basal-bolus regimen: a phase 3b trial; integrated clinical trial report; trial ID NN304-1372 [unveröffentlicht]. 2004.
44. Novo Nordisk. A 26-week, multinational, multi-centre, open-labelled, randomised, parallel efficacy and safety comparison of insulin detemir and NPH insulin in children and adolescents with type 1 diabetes on a basal-bolus regimen: a phase 3 b trial; integrated clinical trial report; trial ID NN304-1379 [unveröffentlicht]. 2004.
45. 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 1 diabetes: a phase 3b trial; integrated clinical trial report; trial ID NN304-1430 [unveröffentlicht]. 2007.
46. Novo Nordisk. A 26-week, multi-centre, open-labelled, randomised, parallel efficacy and safety comparison of insulin detemir and NPH insulin in adult patients with type 1 diabetes mellitus on a basal-bolus regimen: statistical report; final version; trial ID NN304-1582 [unveröffentlicht]. 2006.
47. Novo Nordisk. A two-year, multinational, multi-centre, 2:1 randomised, parallel-group, open-labelled trial comparing the efficacy and safety of insulin detemir and NPH insulin in subjects with type 1 diabetes on a basalbolus regimen with insulin aspart as mealtime insulin: trial ID NN304-1595 [unveröffentlicht]. 2007.

48. Porcellati F, Rossetti P, Pampanelli S, Fanelli CG, Torlone E, Scionti L et al. Better long-term glycaemic control with the basal insulin glargine as compared with NPH in patients with Type 1 diabetes mellitus given meal-time lispro insulin. *Diabet Med* 2004; 21(11): 1213-1220.
49. Home PD, Roskamp R, Forjanic-Klapproth J, Dressler A. A randomized multicentre trial of insulin glargine compared with NPH insulin in people with type 1 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2005; 21(6): 545-553.
50. Witthaus E, Stewart J, Bradley C. Treatment satisfaction and psychological well-being with insulin glargine compared with NPH in patients with Type 1 diabetes. *Diabet Med* 2001; 18(8): 619-625.
51. Ratner RE, Hirsch IB, Neifing JL, Garg SK, Mecca TE, Wilson CA. Less hypoglycemia with insulin glargine in intensive insulin therapy for type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23(5): 639-643.
52. Hershon KS, Blevins TC, Blevins TC. Once-daily insulin glargine compared with twice-daily NPH insulin in patients with type 1 diabetes. *Endocr Pract* 2004; 10(1): 10-17.
53. Fulcher GR, Gilbert RE, Yue DK. Glargine is superior to neutral protamine Hagedorn for improving glycated haemoglobin and fasting blood glucose levels during intensive insulin therapy. *Intern Med J* 2005; 35(9): 536-542.
54. Bolli GB, Songini M, Trovati M, Del Prato S, Ghirlanda G, Cordera R et al. Lower fasting blood glucose, glucose variability and nocturnal hypoglycaemia with glargine vs NPH basal insulin in subjects with type 1 diabetes. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2009; 19(8): 571-579.
55. Schober E, Schoenle E, Van Dyk J, Wernicke-Panten K. Comparative trial between insulin glargine and NPH insulin in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol* 2002; 15(4): 369-376.
56. Chase HP, Arslanian S, White NH, Tamborlane WV. Insulin glargine versus intermediate-acting insulin as the basal component of multiple daily injection regimens for adolescents with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr* 2008; 153(4): 547-553.
57. White NH, Chase HP, Arslanian S, Tamborlane WV. Comparison of glycemic variability associated with insulin glargine and intermediate-acting insulin when used as the basal component of multiple daily injections for adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32(3): 387-393.
58. Russell-Jones D, Simpson R, Hylleberg B, Draeger E, Bolinder J. Effects of QD insulin detemir or neutral protamine Hagedorn on blood glucose control in patients with type I diabetes mellitus using a basal-bolus regimen. *Clin Ther* 2004; 26(5): 724-736.
59. Novo Nordisk. Levemir: Fachinformation [Online]. 07.2006 [Zugriff am 17.01.2007]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
60. B.Braun. Insulin B. Braun Basal 100 I.E./ml: Fachinformation [Online]. 03.2007 [Zugriff am 11.03.2008]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

61. European Medicines Agency. Note for guidance on statistical principles for clinical trials (CPMP/ICH/363/96): ICH Topic E 9; step 5 [Online]. 09.1998 [Zugriff am 26.04.2007]. URL: <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ich/036396en.pdf>.
62. 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.
63. Andres MA, Mato SA. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. *Comput Stat Data Anal* 1994; 17(5): 555-574.
64. Food and Drug Administration. Guidance for industry: diabetes mellitus; developing drugs and therapeutic biologics for treatment and prevention; draft guidance [Online]. 02.2008 [Zugriff am 18.06.2009]. URL: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm071624.pdf>.
65. 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.
66. American Diabetes Association Workgroup on Hyperglycemia. Defining and reporting hypoglycemia in diabetes: a report from the American Diabetes Association Workgroup on Hypoglycemia. *Diabetes Care* 2005; 28(5): 1245-1249.
67. 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>.
68. 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.
69. Schwarzer R, Jerusalem M, Weber H. *Gesundheitspsychologie von A bis Z: ein Handwörterbuch*. Göttingen: Hogrefe; 2002.
70. 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.
71. Ishii H, Furuya M, Iburi T, Yamagami K, Ishibashi R, Tsujii S. Insulin Therapy Related QOL at Night (ITR-QOLN) [Japanisch]. *Journal of the Japan Diabetes Society* 2008; 51(7): 593-600.
72. Food and Drug Administration. Guidance for industry: patient-reported outcome measures; use in medical product development to support labeling claims; draft guidance [Online]. 02.2006 [Zugriff am 02.07.2009]. URL: <http://www.fda.gov/OHRMS/DOCKETS/98fr/06d-0044-gdl0001.pdf>.

73. Fayers P, Hays R. Assessing quality of life in clinical trials: methods and practice. Oxford: Oxford University Press; 2005.
74. Ishii H, Iwamoto Y, Kaku K, Kawamori R, Tajima N, Kobayashi M. Quality of Life (QoL) assessment of insulin detemir and NPH human insulin in Japanese subjects with diabetes on basal-bolus regimen. *Diabetes* 2007; 56(Suppl 1): A710.
75. Hürter P, Danner T, Lange K. Diabetes bei Kindern und Jugendlichen: Grundlagen, Klinik, Therapie. Heidelberg: Springer; 2005.
76. Clarke W, Jones T, Rewers A, Dunger D, Klingensmith GJ. Assessment and management of hypoglycemia in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes* 2008; 9(2): 165-174.
77. 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.
78. Fritsche A, Stefan N, Haring 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.
79. 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.
80. Mook M, Mitrakou A, Veneman T, Ryan C, Korytkowski M, Cryer P et al. Hypoglycemia unawareness in IDDM. *Diabetes Care* 1994; 17(12): 1397-1403.
81. Lange S, Freitag G. Choice of delta: requirements and reality; results of a systematic review. *Biom J* 2005; 47(1): 12-27.
82. European Medicines Agency. Guideline on the choice of the non-inferiority margin [Online]. 27.07.2005 [Zugriff am 04.02.2010]. URL: <http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/ewp/215899en.pdf>.
83. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Langwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2: Vorbericht; Auftrag A05-03 [Online]. 18.03.2008 [Zugriff am 21.12.2009]. (IQWiG-Berichte; Band 42). URL: http://www.iqwig.de/download/A05-03_Vorbericht_Langwirksame_Insulinanaloga_zur_Behandlung_des_Diabetes_mellitus_Typ_2.pdf.
84. Holl RW (Universität Ulm). Re: AW: Häufigkeit der NPH-Injektionen. E-Mail an Ebrahim S (IQWiG). 15.11.2006.
85. Pieber TR, Brunner GA, Schnedl WJ, Schattenberg S, Kaufmann P, Krejs GJ. Evaluation of a structured outpatient group education program for intensive insulin therapy. *Diabetes Care* 1995; 18(5): 625-630.

86. Mühlhauser I, Bruckner I, Berger M, Cheta D, Jorgens V, Ionescu-Tirgoviste C et al. Evaluation of an intensified insulin treatment and teaching programme as routine management of type 1 (insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia* 1987; 30(9): 681-690.
87. Fanelli CG, Pampanelli S, Porcellati F, Rossetti P, Brunetti P, Bolli GB. Administration of neutral protamine Hagedorn insulin at bedtime versus with dinner in type 1 diabetes mellitus to avoid nocturnal hypoglycemia and improve control: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2002; 136(7): 504-514.
88. Home P, Bartley P, Russell-Jones D, Hanaire-Broutin H, Heeg JE, Abrams P et al. Insulin detemir offers improved glycemic control compared with NPH insulin in people with type 1 diabetes: a randomized clinical trial. *Diabetes Care* 2004; 27(5): 1081-1087.
89. Pieber TR, Draeger E, Kristensen A, Grill V. Comparison of three multiple injection regimens for type 1 diabetes: morning plus dinner or bedtime administration of insulin detemir vs. morning plus bedtime NPH insulin. *Diabet Med* 2005; 22(7): 850-857.
90. Danne T, Beyer P, Etspüler J, Heidtmann B, Holl RW, Holterhus PM et al. Diabetes mellitus im Kindes- und Jugendalter. *Diabetologie* 2008; 3(Suppl 2): S181-S185.
91. Australasian Paediatric Endocrine Group. Clinical practice guidelines: type 1 diabetes in children and adolescents. Canberra: National Health and Medical Research Council; 2005. URL: <http://www.nhmrc.gov.au/files/nhmrc/file/publications/synopses/cp102.pdf>.
92. Holterhus PM, Bürger-Büsing J, Danne T, Etspüler J, Heidtmann B, Holl RW et al. Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Kindes- und Jugendalter [Online]. 09.04.2009 [Zugriff am 14.09.2009]. URL: http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/redaktion/mitteilungen/leitlinien/EBL_Kindesalter_2009.pdf.
93. Hemkens LG, Grouven U, Bender R, Günster C, Gutschmidt S, Selke GW et al. Risk of malignancies in patients with diabetes treated with human insulin or insulin analogues: a cohort study. *Diabetologia* 2009; 52(9): 1732-1744.
94. Currie CJ, Poole CD, Gale EAM. The influence of glucose-lowering therapies on cancer risk in type 2 diabetes. *Diabetologia* [online] 2009. URL: <http://webcast.easd.org/press/glargine/download/090740Currie2ndproofs.pdf>.
95. Jonasson JM, Ljung R, Talbäck M, Haglund B, Gudbjörnsdottir S, Steineck G. Insulin glargine use and short-term incidence of malignancies: a population-based follow-up study in Sweden. *Diabetologia* [online] 2009. URL: http://www.diabetologia-journal.org/cancer_files/090776Jonassonacceptedpaper.pdf.
96. SDRN Epidemiology Group. Use of insulin glargine and cancer incidence in Scotland: a study from the Scottish Diabetes Research Network Epidemiology Group. *Diabetologia* [online] 2009. URL: http://www.diabetologia-journal.org/cancer_files/090818Colhounacceptedpaper.pdf.
97. European Medicines Agency. European Medicines Agency update on safety of insulin glargine: press release [Online]. 29.06.2009 [Zugriff am 02.07.2009]. URL: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Lantus/40847409en.pdf>.

98. Pocock SJ, Smeeth L. Insulin glargine and malignancy: an unwarranted alarm. *Lancet* 2009; 374(9689): 511-513.
99. Hemkens LG, Bender R, Grouven U, Sawicki PT. Insulin glargine and cancer. *Lancet* 2009; 374(9703): 1743-1744.
100. Grouven U, Hemkens LG, Bender R, Sawicki PT. Risk of malignancies in patients with diabetes treated with human insulin or insulin analogues: reply to Nagel JM, Mansmann U, Wegscheider K et al.[letter] and Simon D [letter]. *Diabetologia* 2010; 53(1): 209-211.
101. Gale EA. Insulin glargine and cancer: another side to the story? *Lancet* 2009; 375(9689): 521.
102. Home PD, Lagarenne P. Combined randomised controlled trial experience of malignancies in studies using insulin glargine. *Diabetologia* 2009; 52(12): 2499-2506.
103. Hemkens LG, Grouven U, Bender R, Sawicki PT. Insufficient evaluation of adverse events is not a proof of safety. *Diabetologia* 23.01.2010 [Epub ahead of print] .
104. Home PD, Lagarenne P. Insufficient evaluation of adverse events is not a proof of safety: reply to LG Hemkens, U Grouven, R Bender, et al. *Diabetologia* 19.01.2010 [Epub ahead of print] .
105. Rosenstock J, Fonseca V, McGill JB, Riddle M, Halle JP, Hramiak I et al. Similar progression of diabetic retinopathy with insulin glargine and neutral protamine Hagedorn (NPH) insulin in patients with type 2 diabetes: a long-term, randomised, open-label study. *Diabetologia* 2009; 52(9): 1778-1788.
106. Rosenstock J, Fonseca V, McGill JB, Riddle M, Halle JP, Hramiak I et al. Similar risk of malignancy with insulin glargine and neutral protamine Hagedorn (NPH) insulin in patients with type 2 diabetes: findings from a 5 year randomised, open-label study. *Diabetologia* 2009; 52(9): 1971-1973.
107. Food and Drug Administration. Early communication about safety of lantus (insulin glargine) [Online]. 01.07.2009 [Zugriff am 21.08.2009]. URL: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/ucm169722.htm>.
108. Garg SK, Hirsch IB, Skyler JS. Insulin glargine and cancer: an unsubstantiated allegation. *Diabetes Technol Ther* 2009; 11(8): 473-476.
109. Böhm A, Staiger H, Hennige AM, Haas C, Machicao F, Häring HU. Effect of insulin detemir, compared to human insulin, on 3T3-L1 adipogenesis. *Regul Pept* 2008; 151(1-3): 160-163.
110. Hamilton-Wessler M, Ader M, Dea M, Moore D, Jorgensen PN, Markussen J et al. Mechanism of protracted metabolic effects of fatty acid acylated insulin, NN304, in dogs: retention of NN304 by albumin. *Diabetologia* 1999; 42(10): 1254-1263.

111. Havelund S, Plum A, Ribel U, Jonassen I, Volund A, Markussen J et al. The mechanism of protraction of insulin detemir, a long-acting, acylated analog of human insulin. *Pharm Res* 2004; 21(8): 1498-1504.
112. Hennige AM, Sartorius T, Tschritter O, Preissl H, Fritsche A, Ruth P et al. Tissue selectivity of insulin detemir action in vivo. *Diabetologia* 2006; 49(6): 1274-1282.
113. Hordern SV, Wright JE, Umpleby AM, Shojaee-Moradie F, Amiss J, Russell-Jones DL. Comparison of the effects on glucose and lipid metabolism of equipotent doses of insulin detemir and NPH insulin with a 16-h euglycaemic clamp. *Diabetologia* 2005; 48(3): 420-426.
114. Jonassen I, Havelund S, Ribel U, Plum A, Loftager M, Hoeg-Jensen T et al. Biochemical and physiological properties of a novel series of long-acting insulin analogs obtained by acylation with cholic acid derivatives. *Pharm Res* 2006; 23(1): 49-55.
115. Kurtzhals P, Havelund S, Jonassen I, Kiehr B, Larsen UD, Ribel U et al. Albumin binding of insulins acylated with fatty acids: characterization of the ligand-protein interaction and correlation between binding affinity and timing of the insulin effect in vivo. *Biochem J* 1995; 312(Pt 3): 725-731.
116. Kurtzhals P, Schäffer 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.
117. Markussen J, Havelund S, Kurtzhals P, Andersen AS, Halstrom J, Hasselager E et al. Soluble, fatty acid acylated insulins bind to albumin and show protracted action in pigs. *Diabetologia* 1996; 39(3): 281-288.
118. Rossetti P, Porcellati F, Ricci NB, Candeloro P, Cioli P, Bolli GB et al. Different brain responses to hypoglycemia induced by equipotent doses of the long-acting insulin analog detemir and human regular insulin in humans. *Diabetes* 2008; 57(3): 746-756.
119. Shukla A, Grisouard J, Ehemann V, Hermani A, Enzmann H, Mayer D. Analysis of signaling pathways related to cell proliferation stimulated by insulin analogs in human mammary epithelial cell lines. *Endocr Relat Cancer* 2009; 16(2): 429-441.
120. Weinstein D, Simon M, Yehezkel E, Laron Z, Werner H. Insulin analogues display IGF-I-like mitogenic and anti-apoptotic activities in cultured cancer cells. *Diabetes Metab Res Rev* 2009; 25(1): 41-49.
121. Larger E. Weight gain and insulin treatment. *Diabetes Metab* 2005; 31(4 Pt 2): 4S51-4S56.
122. Willett WC, Manson JE, Stampfer MJ, Colditz GA, Rosner B, Speizer FE et al. Weight, weight change, and coronary heart disease in women: risk within the 'normal' weight range. *JAMA* 1995; 273(6): 461-465.
123. Lenz M, Richter T, Mühlhauser I. Morbidität und Mortalität bei Übergewicht und Adipositas im Erwachsenenalter. *Dtsch Arztebl* 2009; 106(40): 641-648.

124. Standards of medical care in diabetes: 2009. *Diabetes Care* 2009; 32(Suppl 1): S13-S61.

125. Jones JM, Lawson ML, Daneman D, Olmsted MP, Rodin G. Eating disorders in adolescent females with and without type 1 diabetes: cross sectional study. *BMJ* 2000; 320(7249): 1563-1566.

126. Bryden KS, Neil A, Mayou RA, Peveler RC, Fairburn CG, Dunger DB. Eating habits, body weight, and insulin misuse: a longitudinal study of teenagers and young adults with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 1999; 22(12): 1956-1960.

127. De Leeuw I, Vague P, Selam JL, Skeie S, Lang H, Draeger E et al. Insulin detemir used in basal-bolus therapy in people with type 1 diabetes is associated with a lower risk of nocturnal hypoglycaemia and less weight gain over 12 months in comparison to NPH insulin. *Diabetes Obes Metab* 2005; 7(1): 73-82.

128. Vague P, Selam JL, Skeie S, De Leeuw I, Elte JW, Haahr H et al. Insulin detemir is associated with more predictable glycemic control and reduced risk of hypoglycemia than NPH insulin in patients with type 1 diabetes on a basal-bolus regimen with premeal insulin aspart. *Diabetes Care* 2003; 26(3): 590-596.

129. Standl E, Lang H, Roberts A. The 12-month efficacy and safety of insulin detemir and NPH insulin in basal-bolus therapy for the treatment of type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2004; 6(5): 579-588.

130. National Institute for Clinical Excellence. Guidance on the use of long-acting insulin analogues for the treatment of diabetes: insulin glargine. London: NICE; 2002. (NICE Technology Appraisal Guidance; Band 53). URL: http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/53_Insulin_analogues_full_guidance.pdf.

131. DeWitt DE, Hirsch IB. Outpatient insulin therapy in type 1 and type 2 diabetes mellitus: scientific review. *JAMA* 2003; 289(17): 2254-2264.

132. 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.

133. Singh SR, Ahmad F, Lal A, Yu C, Bai Z, Bennett H. Efficacy and safety of insulin analogues for the management of diabetes mellitus: a meta-analysis. *CMAJ* 2009; 180(4): 385-397.

134. Monami M, Marchionni N, Mannucci E. Long-acting insulin analogues vs. NPH human insulin in type 1 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2009; 11(4): 372-378.

135. Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions: version 5.0.2* [Online]. 09.2009 [Zugriff am 06.11.2009]. URL: <http://www.cochrane-handbook.org>.

136. Schulz KF, Grimes DA. Sample size slippages in randomised trials: exclusions and the lost and wayward. *Lancet* 2002; 359(9308): 781-785.

137. Hamann A, Matthaei S, Rosak C, Silvestre L. A randomized clinical trial comparing breakfast, dinner, or bedtime administration of insulin glargine in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26(6): 1738-1744.

Anhang A: Suchstrategien**Ersttrecherche****EMBASE, MEDLINE, CENTRAL (OVID)**

- EMBASE: 1996–2008
- MEDLINE: 1996–2008
- CENTRAL: 2. Quartal 2008

Zeitraum der Recherche: unbegrenzt (datenbankabhängig)

Letzte Recherche 03.06.2008

#	Suchformulierung
1	glargin\$.ti,ab,ot,tn,sh.
2	(Gly\$A21 or A21Gly\$ or (gly\$ adj1 A21)).ti,ab,ot.
3	(Arg\$B31 or B31Arg\$ or (arg\$ adj1 B31)).ti,ab,ot.
4	(Arg\$B32 or B32Arg\$ or (arg\$ adj1 B32)).ti,ab,ot.
5	(HOE-901 or HOE901).ti,ab,ot,tn.
6	Lantus\$.ti,ab,ot,tn.
7	(glargin\$ or 160337-95-1).rn.
8	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7
9	detemir\$.ti,ab,ot,tn,sh.
10	(Lys\$B29 or B29Lys\$ or (lys\$ adj1 B29)).ti,ab,ot.
11	(Ala\$B30 or B30Ala\$ or (ala\$ adj1 B30)).ti,ab,ot.
12	(NN-304 or NN304).ti,ab,ot,tn.
13	Levemir\$.ti,ab,ot,tn.
14	(detemir\$ or 169148-63-4 or 201305-44-4 or 270588-25-5).rn.
15	9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14
16	8 or 15
17	(insulin\$ adj6 (analog\$ or derivat\$)).ti,ab,ot.
18	(longacting adj6 insulin\$).ti,ab,ot.
19	((long\$ or delayed\$ or slow\$ or ultralong\$) adj1 (acting or action) adj6 insulin\$).ti,ab,ot.
20	((novel or new) adj6 insulin\$).ti,ab,ot.

#	Suchformulierung
21	17 or 18 or 19 or 20
22	exp INSULIN/aa
23	exp INSULIN DERIVATIVE/
24	22 or 23
25	21 or 24
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	((maturity 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.

#	Suchformulierung
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
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.

#	Suchformulierung
82	"historical article".pt.
83	interview.pt.
84	lectures.pt.
85	"legal cases".pt.
86	legislation.pt.
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

NachrecherchePrimärliteratur**EMBASE, MEDLINE, CENTRAL (OVID)**

- EMBASE: 1996–2009
- MEDLINE: 1996–2009
- CENTRAL: 2. Quartal 2009

Letzte Recherche 07.07.2009

#	Searches
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	or/1-7
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	or/9-14
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	or/17-20

#	Searches
22	exp insulin/aa
23	Insulin Derivative/
24	22 or 23
25	21 or 24
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	or/28-35
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 trial/
44	controlled clinical trials as topic/
45	randomized controlled trial.pt.
46	randomized controlled trial/
47	randomized controlled trials as topic/
48	random allocation/
49	cross-over studies/
50	double-blind method/
51	single-blind method/

#	Searches
52	or/42-51
53	((singl\$ or doubl\$ or trebl\$ or tripl\$) adj6 (blind\$ or mask\$)).ti,ab,ot.
54	((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.
55	(random\$ adj25 (cross over or crossover)).ti,ab,ot.
56	or/53-55
57	52 or 56
58	(16 or 25) and 41
59	and/57-58

Pubmed

Letzte Recherche 07.07.2009

#	Most Recent Queries
1	Search glargin*[TIAB]
2	Search Gly*A21[TIAB] OR A21Gly*[TIAB] OR (gly*[TIAB] AND A21[TIAB])
3	Search Arg*B31[TIAB] OR B31Arg*[TIAB] OR (arg*[TIAB] AND B31[TIAB])
4	Search Arg*B32[TIAB] OR B32Arg*[TIAB] OR (arg*[TIAB] AND B32[TIAB])
5	Search HOE-901[TIAB] OR HOE901[TIAB]
6	Search Lantus*[TIAB]
11	Search glargine [Substance Name]
12	Search #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #11
13	Search detemir*[TIAB]
14	Search Lys*B29[TIAB] OR B29Lys*[TIAB] OR (lys*[TIAB] AND B29[TIAB])
15	Search Ala*B30[TIAB] OR B30Ala*[TIAB] OR (ala*[TIAB] AND B30[TIAB])
16	Search NN-304[TIAB] OR NN304[TIAB]
17	Search Levemir*[TIAB]
19	Search insulin detemir [Substance Name]
20	Search #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #19
21	Search #12 OR #20
22	Search insulin* [TIAB] AND (analog*[TIAB] OR derivat*[TIAB])

#	Most Recent Queries
23	Search longacting [TIAB] AND insulin*[TIAB]
24	Search (long*[TIAB] OR delayed*[TIAB] OR slow*[TIAB] OR ultralong*[TIAB]) AND (acting[TIAB] OR action [TIAB]) AND (insulin*[TIAB])
25	Search (novel[TIAB] OR new [TIAB]) AND insulin*[TIAB]
26	Search #22 OR #23 OR #24 OR #25
27	Search diabet*[TIAB]
28	Search mellitu*[TIAB]
29	Search IDDM[TIAB]
30	Search MODY[TIAB]
31	Search NIDDM[TIAB]
32	Search T1DM[TIAB] OR T2DM[TIAB] OR ((T1[TIAB] OR T2) AND DM[TIAB])
33	Search (insulin*[TIAB] AND depend*[TIAB]) OR noninsulin*[TIAB]
34	Search (matury[TIAB] OR late[TIAB]) AND (onset* [TIAB]) AND (diabet*[TIAB])
35	Search typ* [TIAB] AND diabet*[TIAB]
36	Search #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35
37	Search clinic* [TIAB] AND trial*[TIAB]
38	Search (singl*[TIAB] OR doubl*[TIAB] OR trebl*[TIAB] OR tripl*[TIAB]) AND (blind*[TIAB] OR mask*[TIAB])
39	Search placebo*[TIAB]
40	Search random*[TIAB]
41	Search latin[TIAB] AND square[TIAB]
47	Search #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41
49	Search #21 OR (#26 AND #47)
50	Search in process[sb] OR publisher[sb]
51	Search #49 AND #36 AND #50

Sekundärliteratur**EMBASE, MEDLINE, CENTRAL (OVID)**

- EMBASE: 1996–2009
- MEDLINE: 1996–2009
- CENTRAL: 2. Quartal 2009

Letzte Recherche 07.07.2009

#	Searches
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	or/1-7
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	or/9-14
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	or/17-20
22	exp insulin/aa

#	Searches
23	Insulin Derivative/
24	22 or 23
25	21 or 24
26	exp Diabetes Mellitus/
27	diabet\$.ti,ab,ot.
28	mellitu\$.ti,ab,ot.
29	IDDM.ti,ab,ot.
30	MODY.ti,ab,ot.
31	NIDDM.ti,ab,ot.
32	(T1DM or T2DM or ((T1 or T2) adj1 DM)).ti,ab,ot.
33	(insulin\$ depend\$ or insulin?depend\$ or noninsulin\$ or noninsulin?depend\$).ti,ab,ot.
34	((mature or late) adj onset\$ adj6 diabet\$).ti,ab,ot.
35	(typ\$ adj6 diabet\$).ti,ab,ot.
36	or/28-35
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	(16 or 25) and 41
43	exp meta-analysis as topic/
44	meta analysis/
45	meta analysis.pt.
46	(metaanaly\$ or meta analy\$).ti,ab,ot.
47	or/43-46
48	exp biomedical technology assessment/
49	hta.ti,ab,ot.
50	((biomed\$ or health\$) adj6 technolog\$ adj6 assessment\$).ti,ab,ot.
51	or/48-50
52	exp "Review Literature as topic"/
53	Systematic Review/

#	Searches
54	((review\$ or search\$) adj25 (medical databas\$ or medline or pubmed or embase or cochrane or systemat\$)).ti,ab,ot.
55	or/52-54
56	or/47,51,55
57	42 and 56

Pubmed

Letzte Recherche 07.07.2009

#	Most Recent Queries
1	Search glargin*[TIAB]
2	Search Gly*A21[TIAB] OR A21Gly*[TIAB] OR (gly*[TIAB] AND A21[TIAB])
3	Search Arg*B31[TIAB] OR B31Arg*[TIAB] OR (arg*[TIAB] AND B31[TIAB])
4	Search Arg*B32[TIAB] OR B32Arg*[TIAB] OR (arg*[TIAB] AND B32[TIAB])
5	Search HOE-901[TIAB] OR HOE901[TIAB]
6	Search Lantus*[TIAB]
11	Search glargine [Substance Name]
12	Search #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #11
13	Search detemir*[TIAB]
14	Search Lys*B29[TIAB] OR B29Lys*[TIAB] OR (lys*[TIAB] AND B29[TIAB])
15	Search Ala*B30[TIAB] OR B30Ala*[TIAB] OR (ala*[TIAB] AND B30[TIAB])
16	Search NN-304[TIAB] OR NN304[TIAB]
17	Search Levemir*[TIAB]
19	Search insulin detemir [Substance Name]
20	Search #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #19
21	Search #12 OR #20
22	Search insulin* [TIAB] AND (analog*[TIAB] OR derivat*[TIAB])
23	Search longacting [TIAB] AND insulin*[TIAB]
24	Search (long*[TIAB] OR delayed*[TIAB] OR slow*[TIAB] OR ultralong*[TIAB]) AND (acting[TIAB] OR action [TIAB]) AND (insulin*[TIAB])
25	Search (novel[TIAB] OR new [TIAB]) AND insulin*[TIAB]
26	Search #22 OR #23 OR #24 OR #25

#	Most Recent Queries
27	Search diabet*[TIAB]
28	Search mellitu*[TIAB]
29	Search IDDM[TIAB]
30	Search MODY[TIAB]
31	Search NIDDM[TIAB]
32	Search T1DM[TIAB] OR T2DM[TIAB] OR ((T1[TIAB] OR T2) AND DM[TIAB])
33	Search (insulin*[TIAB] AND depend*[TIAB]) OR noninsulin*[TIAB]
34	Search (matury[TIAB] OR late[TIAB]) AND (onset* [TIAB]) AND (diabet*[TIAB])
35	Search typ* [TIAB] AND diabet*[TIAB]
36	Search #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35
37	Search search[TIAB]
38	Search MEDLINE[TIAB]
39	Search systematic[TIAB] AND review[TIAB]
40	Search #37 OR #38 OR #39
41	Search in process[sb] OR publisher [sb]
42	Search #21 OR (#26 AND #40)
43	Search #42 AND #36 AND #41

CRD-Database

- DARE
- HTA
- NHS EED

Letzte Recherche 07.07.2009

#	Search
1	MeSH Insulin QUALIFIERS AA EXPLODE 1 2 3
2	(insulin* AND (analog* OR derivat*))
4	(glargin* OR lantus* OR detemir* OR levemir*)
5	((long* OR delayed* OR slow* OR ultralong*) AND acting)

#	Search
6	longacting
7	insulin*
8	#5 or #6
9	#7 AND #8
10	#1 or #2 or #4 or #9

Cochrane Library

- Cochrane Database of Systematic Reviews

Letzte Recherche 07.07.2009

#	Search
1	(glargin*)
2	(HOE-901 or HOE901)
3	(Lantus*)
4	(#1 OR #2 OR #3)
5	detemir*
6	Levemir*
7	(#5 OR #6)
8	insulin* NEAR/6 (analog* or derivat*)
9	(long* or delayed* or slow* or ultralong*) NEAR/6 (acting)
10	insulin*
11	(#9 AND #10)
12	(novel or new) NEAR/6 insulin*
13	(#8 OR #11 OR #12)
14	(#4 OR #7 OR #13)
15	(#14), from 2007 to 2009

Anhang B: Liste der im Volltext überprüften, aber ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgründen**E 1 – Keine Patienten mit manifestem Diabetes mellitus Typ 1 wie unter 4.1.1 definiert**

Basal-bolus insulin regimen is effective for hospitalized patients with type 2 diabetes. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2007; 3(12): 791-792.

Freemantle N, Stella P, Munro V. Comment and reply on: relative efficacy/effectiveness and relative costs of treatment with insulin glargine and insulin detemir. *Curr Med Res Opin* 2007; 23(8): 1761-1762.

Schooff MD, Gupta L. Are long-acting insulin analogues better than isophane insulin? *Am Fam Physician* 2008; 77(4): 447-450.

E 2 – Keine Intervention: Insulin Detemir oder Insulin Glargin wie unter 4.1.2 definiert

Cherubini V, Iannilli A, Iafusco D, Cardella F, Giamprini MS, Fanelli C et al. Premeal insulin treatment during basal-bolus regimen in young children with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29(10): 2311-2312.

De Leeuw I, Vague P, Selam JL, Skeie S, Lang H, Draeger E et al. Insulin detemir used in basal-bolus therapy in people with type 1 diabetes is associated with a lower risk of nocturnal hypoglycaemia and less weight gain over 12 months in comparison to NPH insulin. *Diabetes Obes Metab* 2005; 7(1): 73-82.

Standl E, Lang H, Roberts A. The 12-month efficacy and safety of insulin detemir and NPH insulin in basal-bolus therapy for the treatment of type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2004; 6(5): 579-588.

Vague P, Selam JL, Skeie S, De Leeuw I, Elte JW, Haahr H et al. Insulin detemir is associated with more predictable glycemic control and reduced risk of hypoglycemia than NPH insulin in patients with type 1 diabetes on a basal-bolus regimen with premeal insulin aspart. *Diabetes Care* 2003; 26(3): 590-596.

E 3 – Keine Vergleichsbehandlung: auf Humaninsulin basierendes Verzögerungsinsulin oder anderes langwirksames Insulinanalogon wie unter 4.1.2 definiert

Insulin glargine is effective in prepubertal children with type 1 diabetes. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2008; 4(4): 184-185.

Mianowska B, Szadkowska A, Czerniawska E, Pietrzak I, Bodalski J. Insulin glargine improves fasting blood glucose levels in prepubertal children with unsatisfactorily controlled

type 1 diabetes [Polnisch]. *Endokrynol Diabetol Chor Przemiany Materii Wieku Rozw* 2007; 13(4): 189-193.

E 5 – Keine randomisierte kontrollierte Studie

Albright ES, Desmond R, Bell DS. Efficacy of conversion from bedtime NPH insulin injection to once- or twice-daily injections of insulin glargine in type 1 diabetic patients using basal/bolus therapy. *Diabetes Care* 2004; 27(2): 632-633.

Banarer S. Comparison of pharmacokinetics and dynamics of the long-acting insulin analogs glargine and detemir at steady state in type 1 diabetes: a double-blind, randomized, crossover study; response to Porcellati et al. *Diabetes Care* [online] 2008; 31(3): e16.

Bin-Abbas BS, Al-Agha AE, Sakati NA, Al-Ashwal AA. Multiple daily insulin regimen using insulin glargine in type 1 diabetic Saudi children. *Saudi Med J* 2006; 27(2): 262-264.

Cerutti F. Gli analoghi dell'insulina in pediatria . *Giornale Italiano di Diabetologia et Metabolismo* 2010; 27(4): 197-201.

DeVries JH, Natrass M, Pieber TR. Refining basal insulin therapy: what have we learned in the age of analogues? *Diabetes/Metabolism Research Reviews* 2007; 23(6): 441-454.

Garber AJ. Benefits of combination therapy of insulin and oral hypoglycemic agents. *Arch Intern Med* 2003; 163(15): 1781-1782.

Garg SK, Paul JM, Karsten JI, Menditto L, Gottlieb PA. Reduced severe hypoglycemia with insulin glargine in intensively treated adults with type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2004; 6(5): 589-595.

Herwig J, Scholl-Schilling G, Bohles H. Glycaemic control and hypoglycaemia in children, adolescents and young adults with unstable type 1 diabetes mellitus treated with insulin glargine or intermediate-acting insulin. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2007; 20(4): 517-525.

Nakhmanovich Y, Belenkaya R, Rozenfeld V. Insulin glargine in the management of diabetes mellitus. *J Clin Pharm Ther* 2001; 26(4): 176-181.

E 6: Behandlungsdauer < 24 Wochen (bei Cross-over Studien je Periode)

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.

Mohn A, Strang S, Wernicke-Panten K, Lang AM, Edge JA, Dunger DB. Nocturnal glucose control and free insulin levels in children with type 1 diabetes by use of the long-acting insulin HOE 901 as part of a three-injection regimen. *Diabetes Care* 2000; 23(4): 557-559.

Pieber TR, Eugene-Jolchine I, Derobert E. Efficacy and safety of HOE 901 versus NPH insulin in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23(2): 157-162.

Porcellati F, Rossetti P, Busciantella NR, Marzotti S, Lucidi P, Luzio S et al. Comparison of pharmacokinetics and dynamics of the long-acting insulin analogs glargine and detemir at steady state in type 1 diabetes: a double-blind, randomized, crossover study. *Diabetes Care* 2007; 30(10): 2447-2452.

Rosak C, Jung R, Hofmann U. Insulin glargine maintains equivalent glycemic control and better lipometabolic control than NPH insulin in type 1 diabetes patients who missed a meal. *Horm Metab Res* 2008; 40(8): 544-548.

Anhang C: Liste der gescreenten systematischen Übersichten

Barnett AH, Owens DR. Insulin analogues. *Lancet* 1997; 349(9044): 47-51.

Bolli GB, Di Marchi RD, Park GD, Pramming S, Koivisto VA. Insulin analogues and their potential in the management of diabetes mellitus. *Diabetologia* 1999; 42(10): 1151-1167.

Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment. Insulin detemir for diabetes mellitus [Online]. 07.2004 [Zugriff am 18.06.2009]. (Emerging Drug List; Band 59). URL: http://www.cadth.ca/media/pdf/108_No59_insulin_detemir_edrug_e.pdf.

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.

Clarke W, Jones T, Rewers A, Dunger D, Klingensmith GJ. Assessment and management of hypoglycemia in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes* 2008; 9(2): 165-174.

DeWitt DE, Hirsch IB. Outpatient insulin therapy in type 1 and type 2 diabetes mellitus: scientific review. *JAMA* 2003; 289(17): 2254-2264.

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.

Garces K. Insulin glargine: a long-acting insulin for diabetes mellitus [Online]. 17.11.2003 [Zugriff am 18.06.2009]. (Issues in Emerging Health Technologies; Band 52). URL: http://www.cadth.ca/media/pdf/259_insulin_glargine_cetap_e.pdf.

Hagemeyer EG, Schädlich PK, Köster AD, Dippel FW, Häussler B. Lebensqualität und Behandlungszufriedenheit unter Therapie mit langwirksamen Analoginsulinen. *Dtsch Med Wochenschr* 2009; 134(12): 565-570.

Hirsch IB. Insulin analogues. *N Engl J Med* 2005; 352(2): 174-183.

Lehnert H, Klose S, Kerner W. Kurz- und langwirksame Insulinanaloga: Vor- und Nachteile gegenüber den herkömmlichen Insulinen. *Internist (Berl)* 2001; 42(Suppl 1): S29-S42.

Monami M, Marchionni N, Mannucci E. Long-acting insulin analogues vs. NPH human insulin in type 1 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2009; 11(4): 372-378.

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.

National Institute for Clinical Excellence. Guidance on the use of long-acting insulin analogues for the treatment of diabetes: insulin glargine. London: NICE; 2002. (NICE Technology Appraisal Guidance; Band 53). URL: http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/53_Insulin_analogues_full_guidance.pdf.

Palmer AJ, Roze S, Valentine WJ, Smith I, Wittrup-Jensen KU. Cost-effectiveness of detemir-based basal/bolus therapy versus NPH-based basal/bolus therapy for type 1 diabetes in a UK setting: an economic analysis based on meta-analysis results of four clinical trials. *Curr Med Res Opin* 2004; 20(11): 1729-1746.

Singh SR, Ahmad F, Lal A, Yu C, Bai Z, Bennett H. Efficacy and safety of insulin analogues for the management of diabetes mellitus: a meta-analysis. *CMAJ* 2009; 180(4): 385-397.

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.

Vardi M, Jacobson E, Nini A, Bitterman H. Intermediate acting versus long acting insulin for type 1 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; (3): CD006297.

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. Systematic review and economic evaluation of a long-acting insulin analogue, insulin glargine. *Health Technol Assess* 2004; 8(45): 1-72.

Anhang D: Anfragen an Autoren und sonstige an Studien beteiligte Personen und deren Antworten

Publikation	Angeschriebene Person, Datum	Inhalt der Anfrage	Antwort (Inhalt/Datum)
Porcellati 2004	G. Bolli; 06.10.2006	Anfragen zur Therapie, zum primären Endpunkt und Nachfrage zur Bereitstellung des Studienprotokolls	22.10.2006: Angaben zur Anzahl der Patienten, die Pens und Spritzen verwendeten; Angaben zum HbA1c am Studienende; Studienprotokoll könne nicht bereitgestellt werden, jedoch Einzelanfragen beantwortet werden.
	G. Bolli; 11.12.2006 / 08.01.2007 (wiederholte Anfrage)	Anfragen zum primären Endpunkt, zu weiteren Endpunkten, zum Zeitpunkt der Durchführung der Studie, zu Unterschieden der Daten in der Vollpublikation zum Abstract	16.01.2007: Angaben zum primären Endpunkt und zu weiteren Endpunkten; Zeitpunkt der Durchführung der Studie; Angabe, welche der Daten in den Publikationen korrekt sind.
Ishi 2008	H. Ishi; 12.11.2009	Anfrage zur Validierung, Reliabilität, Richtung der Skalen, Minimum und Maximum und zum MID des ITR-QoLN	16.11.2009: Angaben zur Validierung, Reliabilität, Richtung der Skalen, Minimum und Maximum und zum MID des ITR-QoLN.

Anhang E: 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 1. Nur Patienten mit Insulintherapie unter Verwendung von NPH-Insulin wurden eingeschlossen. Die Daten umfassen keine Pumpentherapie und keine Behandlungen mit langwirkenden Insulinanaloga.

Tabelle 103: Häufigkeit der täglichen NPH-Insulin-Gabe bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 (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	21,1	54,6	20,7	3,7	9889
18–40 Jahre	29,6	54,2	14,0	2,1	655
> 40 Jahre	40,9	50,9	7,0	1,1	357

Anhang F: Insulindosierungen zu Studienende

Tabelle 104: Insulindosierungen zu Studienende: Insulin Glargin vs. NPH-Insulin

Studie	Behandlungs- gruppe	Verzögerungsinsulin		kurzwirksames Insulin		Gesamttagesdosis	
		Einheiten/Tag MW [SD]	Einheiten/Tag/kg MW [SD]	Einheiten/Tag MW [SD]	Einheiten/Tag/kg MW [SD]	Einheiten/Tag MW [SD]	Einheiten/Tag/kg MW [SD]
Studien mit Erwachsenen							
3001	Glargin	19 (8)	k.A.	28 (12)	k.A.	47 (16)	k.A.
	NPH-Insulin	23 (11)	k.A.	29 (14)	k.A.	52 (20)	k.A.
3004	Glargin	25 (12)	k.A.	26 (15)	k.A.	50 (22)	k.A.
	NPH-Insulin	31 (20)	k.A.	23 (16)	k.A.	55 (26)	k.A.
3101	Glargin	12 (6)	k.A.	28 (11)	k.A.	40 (14)	k.A.
	NPH-Insulin	14 (7)	k.A.	29 (12)	k.A.	43 (16)	k.A.
4010	Glargin	35 (21)	0,4 (0,2)	32 (17)	k.A.	67 (33)	k.A.
	NPH-Insulin	35 (16)	0,5 (0,2)	37 (16)	k.A.	72 (29)	k.A.
4019	Glargin	19 (6)	k.A.	23 (10)	k.A.	k.A.	k.A.
	NPH-Insulin	22 (7)	k.A.	25 (8)	k.A.	k.A.	k.A.
Porcellati 2004	Glargin	k.A.	0,4 (0,02) ^a	k.A.	0,3 (0,02) ^a	k.A.	0,7 (0,04) ^a
	NPH-Insulin	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	0,6 (0,04) ^a

(Fortsetzung)

Tabelle 104 (Fortsetzung): Insulindosierungen zu Studienende: Insulin Glargin vs. NPH-Insulin

Studie	Behandlungs- gruppe	Verzögerungsinsulin		kurzwirksames Insulin		Gesamttagesdosis	
		Einheiten/Tag MW [SD]	Einheiten/Tag/kg MW [SD]	Einheiten/Tag MW [SD]	Einheiten/Tag/kg MW [SD]	Einheiten/Tag MW [SD]	Einheiten/Tag/kg MW [SD]
Studien mit Kindern und Jugendlichen							
3003	Glargin	18 (11)	k.A.	27 (13)	k.A.	45 (20)	1,0 (0,3)
	NPH-Insulin	21 (12)	k.A.	25 (13)	k.A.	46 (20)	1,0 (0,3)
4030	Glargin	42 (2) ^a	k.A.	29 (3) ^a	k.A.	72 (5) ^a	k.A.
	NPH-Insulin	51 (2) ^a	k.A.	27 (3) ^a	k.A.	79 (5) ^a	k.A.
a: Standardfehler.							
MW: Mittelwert. SD: Standardabweichung. kg: Kilogramm Körpergewicht. k. A.: keine Angaben.							
<i>kursiv</i> : Angaben laut jeweiligem Studienbericht; in öffentlich zugänglichen Publikationen keine oder unzureichende Angaben.							

Tabelle 105: Insulindosierungen zu Studienende: Insulin Detemir vs. NPH-Insulin

Studie	Behandlungs- gruppe	Verzögerungsinsulin		kurzwirksames Insulin		Gesamttagesdosis	
		Einheiten/Tag MW [SD]	Einheiten/Tag/kg MW [SD]	Einheiten/Tag MW [SD]	Einheiten/Tag/kg MW [SD]	Einheiten/Tag MW [SD]	Einheiten/Tag/kg MW [SD]
Studien mit Erwachsenen							
1335	Detemir	21 (11)	0,3 (0,1)	36 (14)	0,5 (0,2)	k.A.	k.A.
	NPH-Insulin	26 (12)	0,3 (0,1)	34 (13)	0,4 (0,2)	k.A.	k.A.
1476	Detemir	16 (9)	0,3 (0,2)	32 (15)	0,6 (0,2)	48 (20)	0,8 (0,3)
	NPH-Insulin	19 (9)	0,3 (0,1)	32 (12)	0,5 (0,1)	51 (17)	0,8 (0,2)
1582	Detemir	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
	NPH-Insulin	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
1595	Detemir	49 (30)	0,7 (0,4)	35 (19)	0,5 (0,3)	k.A.	k.A.
	NPH-Insulin	39 (20)	0,5 (0,3)	30 (14)	0,4 (0,2)	k.A.	k.A.
Studien mit Kindern und Jugendlichen							
1379	Detemir	32 (18)	0,7 (0,3)	26 (14)	0,5 (0,2)	k.A.	k.A.
	NPH-Insulin	31 (15)	0,6 (0,3)	26 (15)	0,5 (0,2)	k.A.	k.A.
1604	Detemir	k.A.	0,4 (0,2)	k.A.	0,9 (0,2)	k.A.	1,2 (0,3)
	NPH-Insulin	k.A.	0,4 (0,2)	k.A.	0,8 (0,2)	k.A.	1,2 (0,3)

(Fortsetzung)

Tabelle 105 (Fortsetzung): Insulindosierungen zu Studienende: Insulin Detemir vs. NPH-Insulin

Studie	Behandlungs- gruppe	Verzögerungsinsulin		kurzwirksames Insulin		Gesamttagesdosis	
		Einheiten/Tag MW [SD]	Einheiten/Tag/kg MW [SD]	Einheiten/Tag MW [SD]	Einheiten/Tag/kg MW [SD]	Einheiten/Tag MW [SD]	Einheiten/Tag/kg MW [SD]
Studien mit Kindern und Jugendlichen							
1689 ^a	Detemir	k.A.	0,7 (0,2)	k.A.	0,5 (0,2)	k.A.	k.A.
6-12	NPH-Insulin	k.A.	0,6 (0,2)	k.A.	0,4 (0,2)	k.A.	k.A.
<p>a: Angabe nur für die Altersgruppe 6-12 Jahre. Für die Altersgruppe 13-16 Jahre lagen die Insulindosierungen zu Studienende in einer ähnlichen Größenordnung.</p> <p>MW: Mittelwert. SD: Standardabweichung. kg: Kilogramm Körpergewicht. k. A.: keine Angaben.</p> <p><i>kursiv</i>: Angaben laut jeweiligem Studienbericht; in öffentlich zugänglichen Publikationen keine oder unzureichende Angaben.</p>							

Tabelle 106: Insulindosierungen zu Studienende: Insulin Detemir vs. Insulin Glargin

Studie	Behandlungs- gruppe	Verzögerungsinsulin		kurzwirksames Insulin		Gesamttagedosierung	
		Einheiten/Tag MW [SD]	Einheiten/Tag/kg MW [SD]	Einheiten/Tag MW [SD]	Einheiten/Tag/kg MW [SD]	Einheiten/Tag MW [SD]	Einheiten/Tag/kg MW [SD]
Studien mit Erwachsenen							
1372	Detemir	<i>37 (18)</i>	<i>0,5 (0,2)</i>	<i>29 (20)</i>	<i>0,4 (0,2)</i>	k.A.	k.A.
	Glargin	<i>27 (12)</i>	<i>0,4 (0,1)</i>	<i>29 (13)</i>	<i>0,4 (0,7)</i>	k.A.	k.A.
1430	Detemir	<i>40 (24)</i>	<i>0,5 (0,3)</i>	<i>30 (18)</i>	<i>0,4 (0,2)</i>	k.A.	k.A.
	Glargin	<i>30 (16)</i>	<i>0,4 (0,2)</i>	<i>28 (15)</i>	<i>0,4 (0,2)</i>	k.A.	k.A.
MW: Mittelwert. SD: Standardabweichung. kg: Kilogramm Körpergewicht. k. A.: keine Angaben. <i>kursiv</i> : Angaben laut jeweiligem Studienbericht; in öffentlich zugänglichen Publikationen keine oder unzureichende Angaben.							

Anhang G: Kurzbeschreibungen bislang unveröffentlichter Studien

Kurzbeschreibung der Studie 1430

Die Studie 1430 war eine multizentrische, randomisierte, offene, parallele Phase-IIIb-Studie, in der Insulin Detemir ein- oder zweimal täglich mit Insulin Glargin einmal täglich abends, jeweils kombiniert mit Insulin Aspart zu den Mahlzeiten, bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 verglichen wurde. Die Dosierung des Verzögerungsinsulins wurde während der Studie so titriert, dass ein Nüchternblutglukosezielwert von ≤ 108 mg/dl vor dem Frühstück und dem Abendessen ohne signifikante Hypoglykämien erreicht wurde.

Primäres Ziel der Studie war es, die Nichtunterlegenheit von Insulin Detemir gegenüber Insulin Glargin in Bezug auf den HbA1c-Wert zu Studienende zu zeigen. Sekundäre Ziele waren u. a. die Untersuchung des Effekts der Testpräparate auf das Auftreten von Hypoglykämien (gesamt, schwere, schwerwiegende, nächtliche), Körpergewicht, Behandlungszufriedenheit, Funduskopie / Fundusfotografie und unerwünschte Ereignisse. Die benötigte Fallzahl wurde berechnet für einen zweiseitigen t-Test mit $\alpha = 2,5$ % und einer Power von 95 %, wobei eine Nichtunterlegenheitsschranke von 0,4 % festgelegt und eine Standardabweichung von 1,0 sowie eine Drop-out-Rate von 15 % angenommen wurden.

Die Patienten wurden den Behandlungsgruppen im Verhältnis 2:1 (Detemir:Glargin) mittels einer zentralen, automatisierten Telefonrandomisierung (Interactive Voice Response System) zugeteilt. Die Gruppenteilung erfolgte mittels Blockrandomisierung für jedes Zentrum. Sowohl dem Patienten als auch dem Prüfarzt war die Behandlung, die der Patient erhielt, bekannt.

Die Studie bestand aus einer bis zu 2-wöchigen 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. Fest eingeplante Visiten am Studienzentrum fanden zu Beginn und Ende der Run-in Phase sowie 2, 4, 6, 8, 12, 18, 24, 30, 36, 44 und 52 Wochen nach der Randomisierung statt. Zusätzlich waren 16 Telefonkontakte eingeplant. 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. Untersuchungen des Augenhintergrundes mittels Funduskopie fanden zum Screening und 52 Wochen nach Randomisierung statt. Während der übrigen Visiten wurden klinische Untersuchungen durchgeführt. Die Erfassung unerwünschter Ereignisse und des Auftretens von Hypoglykämien erfolgte während der gesamten Studiendauer.

Die wichtigsten Einschlusskriterien der Studie waren: Mindestalter 18 Jahre bei einer Diabetesdauer von ≥ 1 Jahr, Basal-Bolus-Insulintherapie seit mindestens 3 Monaten; HbA1c-Wert ≤ 11 %. Die wichtigsten Ausschlusskriterien der Studie waren: proliferative

Retinopathie oder Makulopathie mit akutem Therapiebedarf innerhalb der 6 Monate vor Studieneinschluss; wiederkehrende schwere Hypoglykämien oder gestörte Hypoglykämiewahrnehmung; gestörte Leber- oder Nierenfunktion; kardiale Probleme; behandelte oder unbehandelte unkontrollierte Bluthochdruck.

Die Auswertung des primären Endpunkts erfolgte auf Basis derjenigen Patienten, die randomisiert und behandelt wurden und einen Messwert mindestens 3 Monate nach Randomisierung haben mussten. Alle anderen Wirksamkeits- und Sicherheitsauswertungen wurden auf Basis der modifizierten ITT-Population durchgeführt. Diese war definiert als alle Patienten, die randomisiert und behandelt wurden.

Die Auswertung des primären Endpunkts und der Behandlungszufriedenheit erfolgte mittels ANCOVA, adjustiert für Studienland und korrespondierenden Baselinewert. Die Auswertung der Hypoglykämien als wiederkehrende Ereignisse erfolgte in einem Cox-Modell mit Gamma-Frailty-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 1582

Die Studie 1582 war eine multizentrische, randomisierte, offene, parallele Phase IIIb Studie, in der Insulin Detemir mit NPH Insulin, jeweils morgens und abends und in Kombination mit Insulin Aspart zu den Mahlzeiten bei erwachsenen Patienten mit Typ-1-Diabetes-mellitus verglichen wurde.

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 die Lebensqualität, die Änderung der Körpermasse und das Auftreten von Hypoglykämien sowie sonstiger unerwünschter Ereignisse. Die benötigte Fallzahl wurde berechnet für einen t-Test mit zweiseitigem $\alpha = 5\%$ und einer Power von 80 %, wobei 0,5 % als klinisch relevanter Unterschied festgelegt und eine Standardabweichung von 0,8 sowie eine Drop-out-Rate von 8 % angenommen wurden.

Die Zuteilung der Patienten zu den Behandlungsgruppen erfolgte im Verhältnis 2:1 (Insulin Detemir:NPH Insulin) mittels Blockrandomisierung bei einer Blockgröße von 3. Die Behandlungsnummer (und damit die Behandlung) neu in die Studie eingeschlossener Patienten befand sich in versiegelten Umschlägen. Es handelte sich um eine offene Studie; sowohl Patient als auch Prüfarzt war die Behandlung, die der Patient erhielt, bekannt.

Die Studie bestand aus einer 2-wöchigen Run-in Phase, in der die Patienten die Medikation, die sie vor der Studie erhalten hatten, fortsetzten, einer 6-wöchigen Titrierungsphase, in der die Insulindosierung optimiert wurde, und einer 24-wöchigen Behandlungsphase, in der die

Patienten die Testinterventionen erhielten. Die Randomisierung wurde am Ende der Run-in-Phase vorgenommen. Fest eingeplante Visiten am Studienzentrum fanden zu Beginn und am Ende der Run-in-Phase sowie 2, 4, 6, 10, 16 und 26 Wochen nach Randomisierung statt. Telefonischer Kontakt mit den Patienten erfolgte 1, 3, 5, 8, 13 und 21 Wochen nach Randomisierung. Der HbA1c-Wert wurde zu Beginn der Run-in-Phase und zum Ende der Behandlungsphase (Woche 26) gemessen. Während der Visiten, außer 4 Wochen nach Randomisierung, wurden klinische Untersuchungen durchgeführt und die Körpermasse bestimmt. Bei allen Kontakten wurden Hypoglykämien sowie unerwünschte Ereignisse dokumentiert.

Die wichtigsten Einschlusskriterien der Studie waren: Alter ≥ 18 Jahre bei einer Diabetesdauer von ≥ 1 Jahr, $BMI \leq 35 \text{ kg/m}^2$; $7,0 \% \leq \text{HbA1c} \leq 12,0 \%$; laufende Behandlung mit Mahlzeiteninsulin und NPH Insulin für über 6 Monate. 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 Zentrum und korrespondierenden HbA1c-Baselinewert ausgewertet. Optional wurde noch für Alter, Geschlecht, Häufigkeit der Insulininjektionen und weitere Faktoren adjustiert, sofern angemessen.

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 1604

Die Studie 1604 war eine multizentrische, randomisierte, offene, parallele Phase-IIIa-Studie, in der Insulin Detemir mit NPH Insulin, jeweils in Kombination mit Insulin Aspart / Humaninsulin vor den Mahlzeiten bei Kindern mit Diabetes mellitus Typ 1 verglichen wurde. Insulin Detemir und NPH-Insulin wurden einmal täglich (abends vor dem Schlafen) oder zweimal täglich (morgens vor dem Frühstück und abends vor dem Schlafen) – gemäß dem Therapieschema vor der Studie – verabreicht. Die Dosierung des Verzögerungsinsulins wurde während der Studie so titriert, dass ein Nüchternblutglukosezielwert zwischen 80 und 150 mg/dl bei 7 bis 12-Jährigen bzw. zwischen 80 und 140 mg/dl bei 13-Jährigen oder älteren Patienten erreicht wurde und unter Berücksichtigung der Hypo- / Hyperglykämien und anderer Ereignisse.

Primäres Ziel der Studie war es, die Sicherheit von Insulin Detemir im Vergleich zu NPH-Insulin bezüglich des Auftretens von Hypoglykämien (milde, schwere, symptomatische, asymptomatische, nächtliche) und unerwünschte Ereignisse, der Änderung des Körpergewichts und der Funduskopie / Fundusfotografie zu untersuchen. Andere Ziele waren u. a. die Änderung des HbA1c von Studienbeginn bis -ende. Es wurde kein primäres Zielkriterium genannt. Eine Fallzahlplanung wurde nicht vorgenommen. Insgesamt wurde 86 Patienten (mit einer 2:1-Zuteilung in die Detemir- bzw. NPH-Gruppe) eingeschlossen.

Die Patienten wurden den Behandlungsgruppen stratifiziert nach dem Typ des kurzwirksamen Insulins (dreimal täglich Insulin Aspart / Humaninsulin / eine Kombination aus beiden) zugeteilt. Die Randomisierung wurde zentral von einem Registrierungszentrum per Fax durchgeführt. Neu in die Studie eingeschlossenen Patienten wurde die Behandlungsnummer fortlaufend, beginnend mit der kleinsten Nummer, zugewiesen. Sowohl dem Patienten als auch dem Prüfarzt war die Behandlung, die der Patient erhielt, bekannt.

Die Studie bestand aus einer bis zu 6-wöchigen Screeningphase, in der die Patienten die Medikation, die sie vor der Studie erhalten hatten, fortsetzten, und einer 24-wöchigen Behandlungsphase, in der die Patienten die Testinterventionen erhielten. Die Patienten in der Detemir Gruppe bekamen am Anfang 70 % der Verzögerungsinsulindosis, die sie vor der Studie erhielten, während die Patienten in der NPH-Gruppe die Insulindosis vor der Studie beibehielten. Eine Anpassung der Dosierung um den Nüchternblutglukosezielwert zu erreichen, erfolgte in beiden Gruppen in den ersten 6 Behandlungswochen. Die Patienten mit einmal täglich Verzögerungsinsulin konnten bei zu hohen Plasmaglukosewerten nach der Anpassung zweimal täglich spritzen. Die Randomisierung fand am Ende der Screeningphase statt. Fest eingeplante Visiten im Studienzentrum fanden nach 4, 8, 12, 16, 20 und 24 Wochen nach Randomisierung statt. Zwischen den Visiten gab es Telefonkontakte nach 1, 2, 3, 6, 10, 14, 18 und 22 Wochen nach Randomisierung. Die Erfassung unerwünschter Ereignisse und des Auftretens von Hypoglykämien erfolgte während der gesamten Studiendauer. Während der Visiten wurden klinische Untersuchungen durchgeführt.

Die wichtigsten Einschlusskriterien der Studie waren: Alter von 7 bis 18 Jahren; Diabetesdauer von mindestens 1 Jahr; HbA1c < 11 % zum Screening; laufende Behandlung mit Verzögerungsinsulin (mittel- oder langwirksames Humaninsulin ein- oder zweimal täglich) und kurzwirksamem Insulin (Aspart oder Humaninsulin dreimal täglich vor den Mahlzeiten) \geq 12 Wochen; Fähigkeit und Bereitschaft, den Blutzuckerspiegel regelmäßig zu messen und Maßnahmen im Fall von Hypoglykämien durchzuführen. Die wichtigsten Ausschlusskriterien der Studie waren: proliferative Retinopathie oder Makulopathie mit akutem Therapiebedarf, wiederkehrende schwere Hypoglykämien oder gestörte Hypoglykämiewahrnehmung, gestörte Leber- oder Nierenfunktion, behandelte oder unbehandelte unkontrollierte Bluthochdruck, Behandlung mit oralen Antidiabetika 12 Wochen vor Studienanfang, aktuelle Insulindosis > 2,00 IU/kg.

Die Sicherheitsauswertungen wurden für alle behandelten Patienten durchgeführt. Die Wirksamkeitsendpunkte wurden auf Basis der „Full Analysis Set“-Population ausgewertet. Diese war definiert als alle randomisierten Patienten, die mindestens einen Messwert nach Behandlungsbeginn für einen Wirksamkeitsendpunkt hatten. Die Wirksamkeitsauswertung wurde außerdem für die Per Protokoll Population durchgeführt, welche diejenigen Patienten ausschloss, die Ein / Ausschlusskriterien verletzten, die falsche Behandlungen bekamen, weniger als 22 Wochen behandelt wurden, oder verbotene Komedikation einnahmen.

Die Auswertung der HbA1c- und BMI-Änderung erfolgte mittels ANOVA, adjustiert für den Typ des kurzwirksamen Insulins und den korrespondierenden Baselinewert. Die Auswertung der Hypoglykämien als wiederkehrende Ereignisse erfolgte in einem Cox-Modell mit Gamma-Frailty-Modell.

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 1689

Die Studie 1689 war eine multizentrische, randomisierte, offene, parallele Phase-IIIb-Studie, in der Insulin Detemir mit NPH-Insulin, jeweils in Kombination mit Insulin Aspart vor den Mahlzeiten bei Kindern mit Diabetes mellitus Typ 1 verglichen wurde. Insulin Detemir und NPH-Insulin wurden einmal täglich (abends) oder zweimal täglich (morgens und abends) – gemäß dem Therapieschema vor der Studie – verabreicht. Die Dosierung des Verzögerungsinsulins wurde während der Studie so titriert, dass ein Nüchternblutglukosezielwert zwischen 72 und 126 mg/dl erreicht wurde.

Primäres Ziel der Studie war es, die Nichtunterlegenheit von Insulin Detemir bezüglich des HbA1c-Werts am Studienende zu zeigen. Sekundäre Zielkriterien waren: die HbA1c-Änderung zwischen Studienbeginn und -ende, das Auftreten von Hypoglykämien (milde, schwere, schwerwiegende, nächtliche), diabetische Ketoazidosen mit Hospitalisierungsbedarf und unerwünschten Ereignissen, die Änderung des Körpergewichts / BMI, Funduskopie / Fundusfotografie. Die geplante Fallzahl von insgesamt 344 Patienten wurde berechnet mit $\alpha = 5\%$ und einer Power von 85 % für einen HbA1c-Gruppenunterschied von 0,4 % mit einer Standardabweichung von 1,1 sowie eine Drop-out-Rate von 20 %.

Die Patienten wurden den Behandlungsgruppen stratifiziert nach Altersstratum (2 bis 5 und 6 bis 16 Jahre) gemäß einer vor der Studie erstellten Randomisierungsliste mittels IVRS- / IWRS-Systems (telefon- und webbasiertes System) zugeteilt. Neu in die Studie eingeschlossene Patienten wurde die Behandlungsnummer 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 bis zu 2-wöchigen Screeningphase, 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 Patienten in den beiden Gruppen bekamen am Anfang die gleiche Dosis des Verzögerungsinsulins- und des kurzwirksamen Insulins wie vor der Studie. Eine Anpassung der Dosierung um den Nüchternblutglukosezielwert zu erreichen sollte fortlaufend in beiden Gruppen erfolgen. Die Patienten mit einmal täglich Verzögerungsinsulin konnten während der Studie auf eine zweimal tägliche Gabe wechseln, oder umgekehrt. Die Randomisierung fand am Ende der Screeningphase statt. Fest eingeplante Visiten im Studienzentrum fanden nach 2, 4, 8, 12, 18,

26, 38 und 52 Wochen nach Randomisierung statt. Zwischen den Visiten gab es 8 Telefonkontakte (genauer Zeitpunkt war nicht festgelegt). Die Erfassung unerwünschter Ereignisse und des Auftretens von Hypoglykämien erfolgte während der gesamten Studiendauer. Während der Visiten wurden klinische Untersuchungen durchgeführt.

Die wichtigsten Einschlusskriterien der Studie waren: Alter zwischen 2 und 16 Jahren; Diabetesdauer von mindestens 1 Jahr; HbA1c < 11 % zum Screening; keine Vorbehandlung mit Insulin Detemir, aktuelle Gesamtinsulindosis $\leq 2,00$ IU/kg; BMI unter bestimmten Werten, abhängig von der Altersklasse und vom Geschlecht (zwischen 20 kg/m^2 für die jüngste Altersklasse und 25 bis 27 kg/m^2 für die älteste Altersklasse); Fähigkeit und Bereitschaft, den Blutzuckerspiegel regelmäßig zu messen und ein Plasmaglukoseprofil zu erstellen. Die wichtigsten Ausschlusskriterien der Studie waren: wiederkehrende schwere Hypoglykämien oder gestörte Hypoglykämiewahrnehmung; klinisch relevante Begleiterkrankungen.

Die Auswertungen des HbA1c wurden auf Basis der „Full Analysis Set“- Population durchgeführt. Diese war definiert als alle randomisierten Patienten, die behandelt wurden und für welche mindestens ein Messwert für den primären Endpunkt nach der Randomisierung vorlag. Sicherheitsdaten (Hypoglykämierate und unerwünschte Ereignisse) wurden für alle Patienten ausgewertet, die mindestens eine Dosis Studienmedikation erhielten. Die Wirksamkeitsauswertung wurde außerdem für die Per Protokoll Population durchgeführt, welche diejenige Patienten ausschloss, die die Ein-/ Ausschlusskriterien oder das Protokoll verletzt hatten.

Der primäre Endpunkt wurde mittels ANCOVA, adjustiert für Behandlung, pubertärer Status bei Baseline, Land und Altersstratum als Faktoren und HbA1c-Wert bei Baseline als Kovariate ausgewertet. Das relative Risiko für Hypoglykämien wurde analysiert unter der Annahme eines binomialen Modells mit Behandlung und Altersstratum als Faktoren und dem Expositionlogarithmus als Offset.

Daten und Studieninformationen, die in die vorliegende Nutzenbewertung eingegangen sind, finden sich in den Tabellen und im Text des Berichts zur Nutzenbewertung.

Anhang H: 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

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7	Frage 8
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

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Richter, Bernd, Priv. Doz. Dr.	nein	nein	nein	nein	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ wurden folgende 6 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einem Interessenverband im Gesundheitswesen oder einem vergleichbaren Interessenvertreter⁵ abhängig (angestellt) beschäftigt? Falls ja, wo und in welcher Position?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor einen Interessenverband im Gesundheitswesen oder einen vergleichbaren Interessenvertreter direkt oder indirekt beraten? Falls ja, wen und wie hoch ist / war die Zuwendung / das Honorar?

Frage 3: Haben Sie abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb des laufenden Jahres oder der 3 Kalenderjahre davor im Auftrag eines Interessenverbands im Gesundheitswesen oder eines vergleichbaren Interessenvertreters 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? Falls ja, von wem, für welche Tätigkeiten und wie hoch war die Zuwendung / das Honorar?

Frage 4: Haben Sie abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit und / oder hat die Institution⁶, bei der Sie angestellt sind bzw. die Sie vertreten, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Interessenverband im Gesundheitswesen oder einem vergleichbaren Interessenvertreter finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten? Falls ja, von wem, für welche Tätigkeit und in welcher Höhe?

Frage 5: Haben Sie und / oder hat die Institution, bei der Sie angestellt sind bzw. die Sie vertreten, innerhalb des laufenden Jahres oder der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Reisekostenunterstützung ohne wissenschaftliche Gegenleistungen) von einem Interessenverband im Gesundheitswesen oder einem vergleichbaren Interessenvertreter erhalten? Falls ja, von wem, aus welchem Anlass und in welcher Höhe?

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile (auch in Fonds) von einer Firma oder Institution, die zu einem Interessenverband im Gesundheitswesen oder einem vergleichbaren Interessenvertreter gehört? Falls ja, von wem und welchen Wert haben diese aktuell?

⁵ Dieses Formblatt erfasst finanzielle Beziehungen zu Interessenverbänden im Gesundheitswesen oder vergleichbaren Interessenvertretern, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie.

⁶ Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, ist es ausreichend, die geforderten Angaben auf Ihre Arbeitseinheit (z. B.: Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.) zu beziehen.

Im „Formblatt zur Darlegung potenzieller Interessenkonflikte“ (Stand 12/2006) wurden folgende 8 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb der letzten 3 Jahre bei einer Person, Institution oder Firma⁷ abhängig (angestellt) beschäftigt, die von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut⁸ finanziell profitieren könnte?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb der letzten 3 Jahre eine Person, Institution oder Firma direkt oder indirekt⁹ 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?¹⁰

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?

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionscheine oder sonstige Geschäftsanteile (auch in Fonds) von einer Firma oder Institution, welche von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut finanziell profitieren könnte?

⁷ 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.

⁸ 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.

⁹ „Indirekt“ heißt in diesem Zusammenhang z.B. im Auftrag eines Institutes, das wiederum für eine entsprechende Person, Institution oder Firma tätig wird.

¹⁰ 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 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?