

IQWiG-Berichte - Jahr: 2009 Nr. 48

Glinide zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2

Abschlussbericht

Auftrag A05-05C
Version 1.0
Stand: 06.04.2009

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Glinide zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

22.02.2005

Interne Auftragsnummer:

A05-05C

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 und des externen Reviewers zu potenziellen Interessenkonflikten sind in Anhang G dargestellt. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden.

1. Externe Sachverständige, an der Berichterstellung unmittelbar beteiligt

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

2. Externes Review des Vorberichts

- Prof. Dr. med. Ulrich Alfons Müller
Klinik für Innere Medizin III
Universitätsklinikum Jena

Zu allen Dokumenten, auf die via Internet zugegriffen wurde und die entsprechend zitiert sind, ist das jeweilige Zugriffsdatum angegeben. Sofern diese Dokumente zukünftig nicht mehr über die genannte Zugriffsadresse verfügbar sein sollten, können sie im Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen eingesehen werden.

Kurzfassung

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat mit Schreiben vom 22.02.2005 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen mit der Nutzenbewertung verschiedener in Deutschland zugelassener oraler Antidiabetika zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 beauftragt. Darunter fällt auch die Nutzenbewertung der Glinide.

Fragestellung

Ziele der vorliegenden Untersuchung waren

- die vergleichende Nutzenbewertung einer langfristigen Behandlung mit Nateglinid bzw. Repaglinid jeweils vs. Placebo bzw. keine Behandlung,
- die vergleichende Nutzenbewertung einer langfristigen Behandlung mit Nateglinid bzw. Repaglinid jeweils vs. eine andere blutzuckersenkende medikamentöse oder nichtmedikamentöse Behandlung und
- die vergleichende Nutzenbewertung einer langfristigen Behandlung mit Nateglinid oder Repaglinid untereinander

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

Methoden

Die Bewertung wurde auf Grundlage randomisierter kontrollierter Studien zu den oben genannten Fragestellungen durchgeführt. Hierzu wurde eine systematische Literaturrecherche in den folgenden Datenbanken durchgeführt: MEDLINE, EMBASE, CENTRAL, BIOSIS. Die Suche nach relevanten Sekundärpublikationen erfolgte in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE parallel zur Suche nach relevanter Primärliteratur. Zusätzlich wurde eine Suche in den spezialisierten Datenbanken Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR), Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE) und Health Technology Assessment Database (HTA Database) vorgenommen. Erfasst wurde der Zeitraum bis Januar 2009. Darüber hinaus wurden Studienregister und öffentlich zugängliche Zulassungsunterlagen durchsucht sowie die Hersteller von Repaglinid (Novo Nordisk) und Nateglinid (Novartis) bezüglich relevanter veröffentlichter oder unveröffentlichter Studien angefragt. Eingeschlossen wurden randomisierte kontrollierte Studien mit einer Laufzeit von mindestens 24 Wochen, in denen mindestens 1 der 2 genannten Glinide im Rahmen der gültigen europäischen Zulassung (Stand Juli 2008 bzw. Juli 2006) untersucht wurde. Das Literaturscreening wurde von 2 Reviewern unabhängig voneinander durchgeführt. Nach einer Bewertung des Verzerrungspotenzials wurden die Ergebnisse der einzelnen Studien, nach Therapieansätzen geordnet, mit den jeweiligen Therapiezielen und Zielgrößen

gegenübergestellt und beschrieben. Die vorläufige Nutzenbewertung des IQWiG, der Vorbericht, wurde im Internet veröffentlicht und zur Stellungnahme freigegeben (Anhörung).

Unklare Aspekte aus den schriftlichen Stellungnahmen wurden am 10.02.2009 im Rahmen einer wissenschaftlichen Erörterung diskutiert. Im Anschluss wurde unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen der vorliegende Abschlussbericht erstellt.

Ergebnisse

Insgesamt wurden 8 Studien für die Bewertung von Repaglinid und 2 Studien für die Bewertung von Nateglinid identifiziert. Keine dieser Studien war darauf ausgerichtet, den langfristigen Nutzen der Glinide zu untersuchen.

Zwei der eingeschlossenen Studien waren placebokontrolliert (jeweils eine zu Repaglinid und zu Nateglinid). In den aktivkontrollierten Studien wurden die folgenden Therapieoptionen verglichen:

- Repaglinid vs. Metformin (2 Studien)
- Repaglinid vs. Sulfonylharnstoffe (5 Studien)
- Nateglinid + Metformin vs. Sulfonylharnstoffe + Metformin (1 Studie)

Die Studien hatten eine Behandlungsdauer von 24 Wochen bis 14 Monate. Die Aussagen des Berichts basieren daher ausschließlich auf Ergebnissen aus Studien mit einer vergleichsweise kurzen Laufzeit. Zu weiteren Therapieoptionen wurden keine Vergleichsstudien identifiziert.

Nicht berichtete Zielgrößen

Zu der Mehrzahl der vorab definierten Zielgrößen lagen keine relevanten Studien vor. Dies galt insbesondere für die folgenden Endpunkte: Mortalität, Folgekomplikationen, stationäre Behandlungen, hyperosmolare bzw. ketoazidotische Komata, durch chronische Hyperglykämie bedingte Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Therapiezufriedenheit.

Zu Todesfällen und Folgekomplikationen fanden sich für die meisten Studien Angaben im Rahmen der Auswertungen zu unerwünschten Ereignissen. Aufgrund der vergleichsweise geringen Patientenzahlen und der kurzen Dauer der eingeschlossenen Studien traten allerdings kaum entsprechende Ereignisse auf. Aufgrund der unzureichenden Datenlage bleibt der Nutzen (bzw. Schaden) der Glinide bezüglich Folgekomplikationen und der Mortalität daher unklar.

Berichtete Zielgrößen

Nur zu Hypoglykämien unter Berücksichtigung der Blutzuckerkontrolle, zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen sowie zu sonstigen unerwünschten Ereignissen wie bspw. der Änderung des Körpergewichts bzw. des BMI fanden sich zumindest für einige der Therapievergleiche Informationen. Selbst für diese Zielgrößen waren die Ergebnisdarstellungen aber weitestgehend unzureichend. Dies galt teilweise auch für Studien, zu denen vom jeweiligen Studiensponsor der Studienbericht bereit gestellt wurde.

Hypoglykämien unter Berücksichtigung der langfristigen Blutzuckerkontrolle

Die Datenlage für die gemeinsame Betrachtung der langfristigen Blutzuckersenkung und der Hypoglykämien war in den Studien zu allen Wirkstoffgruppenvergleichen unzureichend.

Hinsichtlich der schweren und schwerwiegenden Hypoglykämien unter Berücksichtigung der Blutzuckersenkung ergab sich für beide Glinide kein Beleg für einen Unterschied im Schadenpotenzial im Vergleich zu den jeweiligen Behandlungsoptionen. Die Datenlage war allerdings unzureichend, da in den Studien keine bzw. kaum Ereignisse auftraten.

Bezogen auf die nicht schweren, bestätigten Hypoglykämien blieb für den Vergleich von Repaglinid mit Sulfonylharnstoffen die Beurteilung unter Berücksichtigung der Blutzuckersenkung insgesamt unklar, da die Datenlage unzureichend war. Für die anderen untersuchten Behandlungsoptionen ergab sich kein Beleg für Unterschiede hinsichtlich des Auftretens nicht schwerer bestätigter Hypoglykämien. Für diese Beurteilungen lag allerdings – mit Ausnahme des Vergleichs von Repaglinid mit Metformin – jeweils nur eine Studie vor.

Schadenpotenzial (schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Studienabbrucher wegen unerwünschter Ereignisse)

Keine der relevanten Studien hatte das Ziel, die Langzeitsicherheit der Glinide zu untersuchen. Zur übergeordneten Bewertung des Schadenpotenzials wurden die Daten zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen und zu Studienabbruchern wegen unerwünschter Ereignisse aus den identifizierten Studien herangezogen. Die Ergebnisse sind aufgrund der Größe und Dauer der Studien nur von begrenzter Aussagekraft.

Die Auswertung der Ergebnisse zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen zeigte hinsichtlich des Auftretens solcher Ereignisse keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Repaglinid bzw. Nateglinid und den untersuchten Therapiealternativen.

Hinsichtlich der Studienabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse zeigte sich in der placebokontrollierten Repaglinidstudie (065) und in der Studie zum Vergleich von Nateglinid mit Sulfonylharnstoffen (jeweils in Kombination mit Metformin; Studie 2308) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Interventions- und Vergleichsgruppen. In der Studie 065 traten in der Repaglinidgruppe (niedrige Dosierung) statistisch signifikant weniger

Studienabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse auf als unter der Placebogabe. Gemäß den Angaben im Studienbericht können die aufgetretenen Abbrüche unter Placebo allerdings insbesondere als Therapieversagen interpretiert werden. In der Nateglinid-Studie 2308 brachen signifikant mehr Patienten aus der Gliclazid / Metformin-Gruppe die Studie wegen unerwünschter Ereignisse ab als aus der Nateglinid / Metformin-Gruppe. In Anbetracht der vergleichbaren Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen in den beiden Behandlungsgruppen lässt sich daraus allerdings kein Hinweis auf ein geringeres Schadenpotenzial von Nateglinid gegenüber Sulfonylharnstoffen ableiten.

In der Gesamtschau der Ergebnisse zu den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen und den Studienabbrüchern wegen unerwünschter Ereignisse ergab sich weder für Repaglinid noch für Nateglinid ein Hinweis auf einen höheren oder niedrigeren Schaden gegenüber einer der untersuchten Therapieoptionen.

Körpergewicht und BMI

In den beiden placebokontrollierten Studien zu Repaglinid und Nateglinid zeigte sich jeweils eine stärkere Gewichtszunahme unter der Glinidgabe als unter Placebo. Für Nateglinid in einer Dosierung von 180 mg/Tag war dieser Unterschied statistisch signifikant. Die Relevanz des Effekts von 1 kg ist unklar. Für die Repaglinidstudie wurde kein Test auf statistische Signifikanz durchgeführt.

In den beiden Studien zum Vergleich von Repaglinid mit Metformin traten in der Repaglinidgruppe lediglich marginale Gewichtsveränderungen auf, während die Patienten unter Metformingabe im Mittel 2 kg abnahmen. Der Gewichtsunterschied war in einer der beiden Studien statistisch signifikant, die zweite Studie enthielt keine Angaben zur Signifikanz. Insgesamt zeigte sich ein Hinweis auf eine stärkere Gewichtsabnahme unter Metformin. Die Relevanz des Effekts von 2 kg ist allerdings unklar.

Für die Vergleiche von Repaglinid (Monotherapie) bzw. Nateglinid (Kombinationstherapie mit Metformin) mit Sulfonylharnstoffen zeigte sich in den jeweiligen Studien kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich der Gewichtsveränderungen zwischen den Behandlungsgruppen. Für Nateglinid beruhte diese Bewertung allerdings auf lediglich einer Studie.

Fazit

Sowohl zu Repaglinid als auch zu Nateglinid liegen ausschließlich Kurzzeitstudien vor. Aus diesen Studien ergibt sich kein Beleg für einen Nutzen der Glinide. Es ist ebenfalls kein Beleg für einen Zusatznutzen gegenüber anderen Therapieoptionen vorhanden. Es liegen allerdings nur Vergleichsstudien gegenüber Metformin oder Sulfonylharnstoffen vor. Im Vergleich zu diesen Therapieoptionen gibt es auch keinen Beleg für einen höheren oder geringeren Schaden der Glinide.

Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zur Therapiezufriedenheit fehlten in den Studien vollständig. Bezogen auf die Gewichtsveränderung zeigte sich ein Hinweis auf eine stärkere Gewichtsabnahme (2 kg) unter Metformin im Vergleich zu Repaglinid. Die Relevanz des Effekts ist unklar.

Weder zu Repaglinid noch zu Nateglinid lagen Langzeitstudien vor, die auf die Untersuchung von mikro- oder makrovaskulären Folgeerkrankungen ausgerichtet waren.

Insgesamt gibt es keinen Beleg für einen Nutzen oder Zusatznutzen der Glinide.

Schlüsselwörter: Repaglinid, Nateglinid, Glinide, orale Antidiabetika, Diabetes mellitus Typ 2, systematische Übersicht

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Kurzfassung	iii
Tabellenverzeichnis	xii
Abbildungsverzeichnis	xvi
Abkürzungsverzeichnis	xvii
1 Hintergrund	1
2 Ziele der Untersuchung	4
3 Projektablauf	5
3.1 Verlauf des Projektes	5
3.2 Zusammenfassung der Änderungen im Vergleich zum Vorbericht	5
4 Methoden	7
4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung	7
4.1.1 Population.....	7
4.1.2 Intervention und Vergleichsbehandlung	7
4.1.2.1 Allgemeine Bedingungen	7
4.1.2.2 Zusätzliche Bedingungen für den bestimmungsgemäßen Gebrauch gemäß den Angaben in den Fachinformationen.....	7
4.1.3 Zielgrößen	9
4.1.4 Studientypen.....	10
4.1.5 Behandlungsdauer	10
4.1.6 Tabellarische Übersicht der Einschlusskriterien	11
4.2 Vorgehen im Falle einer Zulassungsänderung im Projektverlauf	11
4.3 Umgang mit Studien mit einer Teilerfüllung einzelner Einschlusskriterien der Nutzenbewertung	11
4.4 Umgang mit Studien, die den Zulassungsstatus nicht erfüllen	12
4.5 Informationsbeschaffung	13
4.5.1 Literaturrecherche	14
4.5.2 Suche nach weiteren publizierten und nicht publizierten Studien	14
4.5.3 Identifizierung relevanter Studien	15
4.5.4 Suche nach zusätzlichen Informationen zu relevanten Studien	16
4.5.5 Informationen aus der Anhörung zum Vorbericht	17

4.6	Informationsbewertung	17
4.7	Informationssynthese und -analyse	19
4.7.1	Charakterisierung der Studien	19
4.7.2	Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien	19
4.7.3	Meta-Analyse	21
4.7.4	Sensitivitätsanalyse	21
4.7.5	Subgruppenanalyse für patientenabhängige Merkmale	21
4.8	Änderungen im Vergleich zum Berichtsplan.....	22
5	Ergebnisse	23
5.1	Ergebnisse der Informationsbeschaffung	23
5.1.1	Ergebnis der Suche nach relevanten Studien	23
5.1.1.1	Bibliografische Literaturrecherche	23
5.1.1.2	Unterlagen der Hersteller	26
5.1.1.3	Suche in Studienregistern	28
5.1.1.4	Suche in öffentlich zugänglichen Zulassungsunterlagen	28
5.1.1.5	Informationen aus der Anhörung zum Vorbericht	29
5.1.1.6	Zusammenfassende Übersicht der identifizierten Studien	30
5.1.2	Weiterführende Anfrage von Daten	32
5.1.2.1	Anfrage an die Firma Novo Nordisk (Repaglinid) und Informationsübermittlung	32
5.1.2.2	Anfrage an die Firma Novartis (Nateglinid) und Informationsübermittlung	33
5.1.2.3	Anfrage an Autoren und Informationsübermittlung	34
5.1.3	Konsequenzen der weiterführenden Übermittlung von Daten und Informationen	35
5.1.3.1	Resultierender Studienpool	39
5.2	Charakteristika der in die Bewertung eingeflossenen Studien	41
5.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen	41
5.2.2	Studien- und Publikationsqualität	59
5.3	Ergebnisse zu Zielgrößen.....	65
5.3.1	Folgekomplikationen und Mortalität.....	65
5.3.2	Stationäre Behandlungen.....	65
5.3.3	Hyperosmolare bzw. ketoazidotische Komata und Symptomatik bedingt durch chronische Hyperglykämie.....	65
5.3.4	Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Therapiezufriedenheit	66

5.3.5	Hypoglykämien unter Berücksichtigung des HbA1c-Werts, insbesondere schwerwiegende Hypoglykämien	66
5.3.5.1	Ausmaß der Blutzuckersenkung.....	66
5.3.5.2	Hypoglykämien	77
5.3.5.3	Gemeinsame Betrachtung der langfristigen Blutzuckersenkung und der Hypoglykämien	101
5.3.6	Sonstige unerwünschte Arzneimittelwirkungen.....	104
5.3.6.1	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Studienabbrecher.....	104
5.3.6.2	Todesfälle	115
5.3.6.3	Ergebnisse zur Morbidität	118
5.3.6.4	BMI und Körpergewicht	122
5.4	Sensitivitätsanalysen	134
5.5	Subgruppenanalysen.....	134
5.6	Zusammenfassung.....	134
6	Diskussion	138
6.1	Informationsbasis für die Nutzenbewertung	138
6.1.1	Relevante Studien und deren Ergebnissicherheit.....	138
6.1.2	Studien zu kardiovaskulären Ereignissen.....	139
6.1.3	Studien zur Lebensqualität	139
6.1.4	Studien außerhalb der Zulassung	140
6.1.5	Fehlende Studien und Zielgrößen	141
6.2	Behandlung von Patienten mit Niereninsuffizienz.....	142
6.2.1	Feststellung des Zusatznutzens durch die Zulassungsbehörden	146
6.2.2	Studie AGEE-1096 bei Patienten mit Niereninsuffizienz.....	146
6.2.3	Glitazone als Therapiealternative bei Patienten mit Niereninsuffizienz.....	147
6.3	Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht	148
6.3.1	Relevante Komparatoren.....	149
6.3.1.1	Standardtherapie bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2	149
6.3.1.2	Humaninsulin als therapeutische Alternative.....	151
6.3.2	Potenzielle Senkung des Hypoglykämierisikos für Patienten mit unregelmäßiger Nahrungsaufnahme	151
6.3.3	Sonstige Stellungnahmen zur Berichtsmethodik.....	151
7	Fazit	154
8	Liste der eingeschlossenen Studien.....	155
8.1	Repaglinid vs. Placebo	155

8.2	Repaglinid vs. Metformin	155
8.3	Repaglinid vs. Sulfonylharnstoffe	155
8.4	Nateglinid plus Metformin vs. Placebo plus Metformin.....	156
8.5	Nateglinid plus Metformin vs. Sulfonylharnstoffe plus Metformin	157
9	Literatur	158
	Anhang A: Suchstrategien.....	168
	Anhang B: Liste der ausgeschlossenen Dokumente zum Thema mit Ausschlussgründen.....	172
	Anhang C: Liste der gescreenten systematischen Übersichten.....	203
	Anhang D: Bisher unveröffentlichte Informationen pharmazeutischer Unternehmen	206
	Anhang E: Allein aufgrund des Zulassungsstatus ausgeschlossene Studien	209
	Anhang E 1: Charakteristika, Qualität und Ergebnisse der Studien mit unklarer Anwendbarkeit	211
	Anhang F: Anfragen an die Autoren und sonstige an Studien beteiligte Personen.....	215
	Anhang G: Darlegung potenzieller Interessenkonflikte der externen Sachverständigen und Reviewer	217

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht der Einschlusskriterien	11
Tabelle 2: Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	20
Tabelle 3: Übersicht der potenziell relevanten Studien zu Repaglinid	30
Tabelle 4: Übersicht der potenziell relevanten Studien zu Nateglinid.....	31
Tabelle 5: Konsequenz der Übermittlung von Daten und Informationen zu Studien mit Repaglinid.....	36
Tabelle 6: Konsequenz der Übermittlung von Daten und Informationen zu Studien mit Nateglinid	38
Tabelle 7: Studienpool	40
Tabelle 8: Bewertete Studien – Übersicht (Repaglinid vs. Placebo oder Metformin).....	45
Tabelle 9: Bewertete Studien – Übersicht (Repaglinid vs. Sulfonylharnstoffe).....	46
Tabelle 10: Ein- / Ausschlusskriterien für Patienten (Repaglinid vs. Placebo oder Metformin)	47
Tabelle 11: Diabetes bezogene Ein- / Ausschlusskriterien für Patienten in den Studien (Repaglinid vs. Sulfonylharnstoffe)	48
Tabelle 12: Blutzuckersenkende Therapie in den eingeschlossenen Studien (Repaglinid vs. Placebo oder Metformin)	49
Tabelle 13: Blutzuckersenkende Therapie in den eingeschlossenen Studien (Repaglinid vs. Sulfonylharnstoffe)	50
Tabelle 14: Charakterisierung der Studienpopulation (Repaglinid vs. Placebo oder Metformin)	52
Tabelle 15: Charakterisierung der Studienpopulation (Repaglinid vs. Sulfonylharnstoffe).....	53
Tabelle 16: Bewertete Studien – Übersicht (Studien mit Nateglinid).....	55
Tabelle 17: Ein- / Ausschlusskriterien für Patienten – Zusammenfassung (Studien mit Nateglinid).....	56
Tabelle 18: Blutzuckersenkende Therapie in den eingeschlossenen Studien (Studien mit Nateglinid).....	57
Tabelle 19: Charakterisierung der Studienpopulation (Studien mit Nateglinid).....	58
Tabelle 20: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene (Repaglinid vs. Placebo oder Metformin).....	61

Tabelle 21: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene (Repaglinid vs. Sulfonylharnstoffe).....	62
Tabelle 22: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene (Studien mit Nateglinid).....	63
Tabelle 23: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene.....	64
Tabelle 24: Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse zum HbA1c.....	68
Tabelle 25: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: HbA1c (Repaglinid vs. Sulfonylharnstoffe)	69
Tabelle 26: HbA1c (Repaglinid vs. Placebo oder Metformin)	71
Tabelle 27: HbA1c (Repaglinid vs. Sulfonylharnstoffe)	73
Tabelle 28: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: HbA1c (Studien mit Nateglinid).....	75
Tabelle 29: HbA1c (Studien mit Nateglinid)	76
Tabelle 30: Messsicherheit des Endpunkts „schwere Hypoglykämien“	78
Tabelle 31: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: schwere Hypoglykämien (Repaglinid vs. Placebo oder Metformin)	81
Tabelle 32: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: schwere Hypoglykämien (Repaglinid vs. Sulfonylharnstoffe).....	82
Tabelle 33: Rate schwerwiegender und schwerer Hypoglykämien (Repaglinid vs. Placebo oder Metformin).....	84
Tabelle 34: Rate schwerwiegender und schwerer Hypoglykämien (Repaglinid vs. Sulfonylharnstoffe).....	85
Tabelle 35: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: schwere Hypoglykämien (Studien mit Nateglinid)	86
Tabelle 36: Rate schwerwiegender und schwerer Hypoglykämien (Studien mit Nateglinid).....	88
Tabelle 37: Messsicherheit des Endpunkts „nicht schwere, bestätigte Hypoglykämien“	90
Tabelle 38: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: nicht schwere, bestätigte Hypoglykämien (Repaglinid vs. Placebo oder Metformin)	92
Tabelle 39: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: nicht schwere, bestätigte Hypoglykämien (Repaglinid vs. Sulfonylharnstoffe)	93
Tabelle 40: Nicht schwere Hypoglykämien (Repaglinid vs. Placebo oder Metformin)	96
Tabelle 41: Nicht schwere Hypoglykämien (Repaglinid vs. Sulfonylharnstoffe)	97

Tabelle 42: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: nicht schwere, bestätigte Hypoglykämien (Studien mit Nateglinid).....	98
Tabelle 43: Nicht schwere Hypoglykämien (Studien mit Nateglinid).....	100
Tabelle 44: Gemeinsame Betrachtung der langfristigen Blutzuckersenkung und der Hypoglykämien	103
Tabelle 45: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse inklusive Todesfälle, Morbidität und schwerwiegender Hypoglykämien (Repaglinid vs. Placebo oder Metformin)	106
Tabelle 46: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse inklusive Todesfälle, Morbidität und schwerwiegender Hypoglykämien (Repaglinid vs. Sulfonylharnstoffe).....	107
Tabelle 47: Unerwünschte Ereignisse (Repaglinid vs. Placebo oder Metformin).....	109
Tabelle 48: Unerwünschte Ereignisse (Repaglinid vs. Sulfonylharnstoffe)	110
Tabelle 49: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse inklusive Todesfälle, Morbidität und schwerwiegender Hypoglykämien (Studien mit Nateglinid)	112
Tabelle 50: Unerwünschte Ereignisse (Studien mit Nateglinid).....	114
Tabelle 51: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse: Todesfälle (Repaglinid vs. Placebo oder Metformin).....	115
Tabelle 52: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse: Todesfälle (Repaglinid vs. Sulfonylharnstoffe).....	116
Tabelle 53: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse: Todesfälle (Studien mit Nateglinid).....	117
Tabelle 54: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse: kardiovaskuläre und zerebrovaskulären Ereignisse (Repaglinid vs. Placebo oder Metformin)	118
Tabelle 55: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse: kardiovaskuläre und zerebrovaskulären Ereignisse (Repaglinid vs. Sulfonylharnstoffe)	119
Tabelle 56: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse: kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Ereignisse (Studien mit Nateglinid).....	120
Tabelle 57: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: BMI, Körpergewicht (Repaglinid vs. Placebo oder Metformin)	124
Tabelle 58: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: BMI, Körpergewicht (Repaglinid vs. Sulfonylharnstoffe)	125

Tabelle 59: Unerwünschte Ereignisse: BMI, Körpergewicht (Repaglinid vs. Placebo oder Metformin)	128
Tabelle 60: Unerwünschte Ereignisse: BMI, Körpergewicht (Repaglinid vs. Sulfonylharnstoffe).....	129
Tabelle 61: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: BMI, Körpergewicht (Studien mit Nateglinid).....	131
Tabelle 62: Unerwünschte Ereignisse: BMI, Körpergewicht (Studien mit Nateglinid)	133
Tabelle 63: Landkarte der Beleglage für Glinide bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 in Bezug auf die präspezifizierten patientenrelevanten Zielgrößen	137
Tabelle 64: Anwendbarkeit blutzuckersenkender Medikamente bei Patienten mit Niereninsuffizienz	143
Tabelle 65: Unerwünschte Ereignisse während der Behandlung mit Repaglinid – Studie AGEE-1096	147
Tabelle 66: Allein aufgrund des Zulassungsstatus ausgeschlossene Studien	210
Tabelle 67: Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Studiencharakteristika und Studienqualität.....	212
Tabelle 68: Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Ergebnisse zum HbA1c	213
Tabelle 69: Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Ergebnisse zu schweren Hypoglykämien	214
Tabelle 70: Übersicht über Autorenanfragen – Anfrage zu nicht industriegesponserten Studien, die als Vollpublikationen vorlagen	215
Tabelle 71: Übersicht über Autorenanfragen – Anfrage zu nicht industriegesponserten Studien, die als Abstract vorlagen	216

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Ergebnis der Suche in bibliografischen Datenbanken einschließlich des Selektionsprozesses im Detail	24
Abbildung 2: Zusammenfassung des Selektionsprozesses der bibliografischen Literaturrecherche.....	25
Abbildung 3: Studienpool zur Nutzenbewertung der Glinide bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2.....	39
Abbildung 4: Meta-Analyse zum Vergleich von Repaglinid mit Sulfonylharnstoffen: HbA1c-Änderung im Vergleich zu Baseline.....	72
Abbildung 5: Meta-Analyse zum Vergleich von Repaglinid mit Sulfonylharnstoffen: schwere Hypoglykämien	83
Abbildung 6: Meta-Analyse zum Vergleich von Repaglinid mit Sulfonylharnstoffen: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse.....	111
Abbildung 7: Meta-Analyse zum Vergleich von Repaglinid mit Sulfonylharnstoffen: Studienabbrecher wegen unerwünschter Ereignisse.....	111
Abbildung 8: Meta-Analyse („best case“) zum Vergleich von Repaglinid mit Sulfonylharnstoffen: Anzahl der Patienten mit kardiovaskulären Ereignissen	121
Abbildung 9: Meta-Analyse („worst case“) zum Vergleich von Repaglinid mit Sulfonylharnstoffen: Anzahl der Patienten mit kardiovaskulären Ereignissen	122
Abbildung 10: Meta-Analyse zum Vergleich von Repaglinid mit Sulfonylharnstoffen: Veränderung des Körpergewichts	127

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADA	American Diabetes Association
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
ITT	Intention-to-Treat
KI	Konfidenzintervall
M	männlich
Max	maximal
N	Patientenzahl
RCT	Randomised controlled trial (Randomisierte kontrollierte Studie)
RR	Relatives Risiko
SD	Standardabweichung
SE	Standardfehler
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	Unerwünschtes Ereignis
W	weiblich
WHO	World Health Organization

1 Hintergrund

Diabetes mellitus

Diabetes mellitus ist die Bezeichnung für eine Gruppe von Stoffwechselerkrankungen, die durch Hyperglykämie infolge von Störungen der Insulinsekretion oder der Insulinwirkung oder durch beides gekennzeichnet ist. Je nach Ursache unterscheidet man unterschiedliche Typen der Erkrankung. 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 einem zwingenden 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 2

Die Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 wird zumeist mit einer nichtmedikamentösen Therapie begonnen, die eine Ernährungsumstellung, Gewichtsreduktion und Bewegung umfasst. Bei nicht ausreichender Blutzuckersenkung kann zusätzlich eine Pharmakotherapie eingeleitet werden. Für die pharmakologische Behandlung der chronischen Hyperglykämie stehen sowohl orale Antidiabetika (OAD) als auch Insulin zur Verfügung. Zudem werden fortlaufend Arzneimittel mit neuen Wirkmechanismen (z. B. Inkretine) sowie mit neuen Applikationswegen (z. B. inhalatives Insulin) in den Markt eingeführt.

Orale Antidiabetika umfassen Substanzen mit verschiedenen Wirkmechanismen. Sulfonylharnstoffe und Glinide beispielsweise stimulieren die Freisetzung von Insulin aus den pankreatischen Betazellen, Metformin vermindert die hepatische Glukoneogenese und steigert die Glukoseaufnahme im Fettgewebe, Glitazone fördern die Insulinsensitivität im Fettgewebe, der Skelettmuskulatur und der Leber und Alpha-Glukosidase-Inhibitoren hemmen reversibel die Spaltung von Mehrfachzuckern im Dünndarm. Im Rahmen der Insulintherapie werden zurzeit im Wesentlichen strukturell unverändertes Insulin (Humaninsulin) und Insulinanaloga, die auf Basis der Molekülstruktur des Humaninsulins durch Modifikationen der Aminosäuresequenzen entwickelt wurden, angewandt.

Gegenstand des vorliegenden Berichts ist die Nutzenbewertung der Wirkstoffgruppe der Glinide, aus der in Deutschland zurzeit die 2 Substanzen Repaglinid, ein Benzoesäurederivat, und Nateglinid, ein Phenylalanin-Abkömmling, zugelassen sind. Sie stellen neben der Anwendung von anderen oralen Antidiabetika (bspw. Metformin oder Sulfonylharnstoffe) oder von Insulin eine von mehreren Therapieoptionen dar, die nach der Ausschöpfung von nichtmedikamentösen Maßnahmen empfohlen werden [1].

Der Wirkmechanismus zur Stimulation der Insulinsekretion ähnelt dem der Sulfonylharnstoffe, jedoch binden die Glinide an einer anderen Stelle an die Betazellmembran. Aufgrund der pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Eigenschaften in Form eines raschen Wirkeintritts mit initial hoher Wirkung und einer insgesamt kurzen Wirkdauer, wird den Gliniden vor allem ein Effekt auf die postprandiale Blutzuckerkontrolle zugeschrieben [2-4]. Insgesamt lassen sich für die Glinide daraus potenzielle Vorteile hypothetisch ableiten, z. B. eine geringere Hypoglykämierate und eine flexible mahlzeitenbezogene Therapie. Dies wiederum könnte mit einer gesteigerten Lebensqualität und höheren Behandlungszufriedenheit der Patienten einhergehen.

Therapiemöglichkeiten für Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen

Aufgrund der Schädigung der kleinen und großen Blutgefäße können im Krankheitsverlauf des Diabetes mellitus Typ 2 verschiedene Begleit- und Folgeerkrankungen auftreten. Für Patienten, die im Rahmen der Erkrankung eine schwere Nierenfunktionsstörung entwickeln, sind dadurch die Therapiemöglichkeiten eingeschränkt. Dies hängt damit zusammen, dass durch die Beeinträchtigung der Nierenfunktion die pharmakokinetischen Eigenschaften sowie die Wirksamkeit vieler Stoffe aus der Gruppe der oralen Antidiabetika modifiziert sind. Je nach Stadium der Nierenerkrankung kann bei diesen Patienten mit einer Akkumulation der angewandten Antidiabetika sowie deren Abbauprodukte im Körper gerechnet werden, was je nach Wirkstoff mit verschiedenen Nebenwirkungen (Hypoglykämien, Laktatazidose) einhergehen kann [5,6]. Die Anwendung von Sulfonylharnstoffen, Biguaniden und Alpha-Glukosidase-Hemmern ist daher, abhängig vom Grad der Niereninsuffizienz, bei dieser Patientensubpopulation gemäß der jeweiligen Fachinformation kontraindiziert. Dies gilt unabhängig von der zugrunde liegenden Ursache der Nierenfunktionsstörung.

Die pharmakokinetischen bzw. -dynamischen Eigenschaften der Glinide sowie der Glitazone (Pioglitazon, Rosiglitazon) sind bei Vorliegen einer schweren Niereninsuffizienz nur gering beeinträchtigt [7-10], sodass diese Substanzen ggf. unter Anpassung der Dosierung bei diesem speziellen Patientenkollektiv angewandt werden können. Darüber hinaus stellt auch Insulin bei diesen Patienten eine zugelassene Therapiealternative dar.

Langfristige Komplikationen des Diabetes mellitus Typ 2

Höhere Blutzuckerwerte, auch postprandial, sind in epidemiologischen Untersuchungen mit dem Risiko für das Erleiden mikro- und makrovaskulärer Folgekomplikationen assoziiert [11,12]. Dies bedeutet jedoch nicht zwangsläufig, dass die Senkung erhöhter postprandialer Blutzuckerwerte auch zu einer Senkung des Risikos für Diabetes-Folgekomplikationen führt. Unterschiedliche, d. h. mit unterschiedlichen Wirkstoffen durchgeführte medikamentöse Strategien, die zumeist auf die Senkung der Nüchternblutzuckerkonzentrationen ausgerichtet waren, bei denen aber unvermeidbarerweise auch postprandiale Blutzuckerwerte gesenkt wurden, haben in der Vergangenheit diesbezüglich zu unterschiedlichen Ergebnissen geführt: von einer Risikosenkung hinsichtlich mikrovaskulärer Komplikationen bei deutlicher

Blutzuckersenkung [13] über eine deutliche Risikominderung bezüglich makrovaskulärer Ereignisse trotz fehlender Blutzuckerunterschiede zwischen den Therapiearmen [14] bis hin zu einer numerischen [15] oder sogar statistisch signifikanten [14] Risikosteigerung in Bezug auf makrovaskuläre Komplikationen bei stärkerer Blutzuckersenkung. Für Rosiglitazon, einen Vertreter aus der Wirkstoffgruppe der Glitazone, ergab sich in einer vor Kurzem veröffentlichten Meta-Analyse ein Hinweis darauf, dass trotz Blutzuckersenkung das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse erhöht wird [16].

Derart unterschiedliche Ergebnisse, bezogen auf diese patientenrelevanten Endpunkte, lassen auf substanzspezifische nützliche und schädliche Effekte schließen. Das Ausmaß der Blutzuckersenkung stellt für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 daher keinen validen Surrogatparameter dar: Der Nutzen hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte lässt sich aus dem Ausmaß der Blutzuckersenkung allein, auch postprandial, nicht direkt ableiten, sondern muss für die einzelnen Substanzen in entsprechenden Studien individuell geprüft werden.

2 Ziele der Untersuchung

Ziele der vorliegenden Untersuchung waren

- die vergleichende Nutzenbewertung einer langfristigen Behandlung mit Nateglinid bzw. Repaglinid jeweils vs. Placebo bzw. keine Behandlung,
- die vergleichende Nutzenbewertung einer langfristigen Behandlung mit Nateglinid bzw. Repaglinid jeweils vs. eine andere blutzuckersenkende, medikamentöse oder nichtmedikamentöse Behandlung und
- die vergleichende Nutzenbewertung einer langfristigen Behandlung mit Nateglinid oder Repaglinid untereinander

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

3 Projektablauf

3.1 Verlauf des Projektes

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat mit Schreiben vom 22.02.2005 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung oraler Antidiabetika der Wirkstoffgruppe Glinide beauftragt. Die Auftragskonkretisierung erfolgte mit dem G-BA vorab 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 vorläufige Berichtsplan in der Version 0.1 vom 20.08.2007 wurde am 27.08.2007 im Internet veröffentlicht. Zu dieser Version konnten bis zum 24.09.2007 Stellungnahmen eingereicht werden. Unklare Aspekte aus den schriftlichen Stellungnahmen zum Berichtsplan wurden am 30.10.2007 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 [18]. Im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren wurde ein überarbeiteter Berichtsplan (Version 1.0 vom 24.04.2008) publiziert [17].

Die vorläufige Bewertung, der Vorbericht, wurde am 02.12.2008 im Internet publiziert. Zu diesem Vorbericht konnten bis einschließlich 09.01.2009 Stellungnahmen von allen interessierten Personen, Institutionen und Gesellschaften einschließlich Privatpersonen, Fachgesellschaften und Industrieunternehmen abgegeben werden. Unklare Aspekte aus den Stellungnahmen wurden dann am 10.02.2009 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 Stellungnahmen zum Vorbericht“ zeitgleich mit dem Abschlussbericht im Internet bereitgestellt.

3.2 Zusammenfassung der Änderungen im Vergleich zum Vorbericht

- Im Januar 2009 wurde eine weitere Nachrecherche durchgeführt. Dabei wurden keine für die Nutzenbewertung der Glinide relevanten Studien identifiziert. Es wurde eine zusätzliche Publikation zur PRESERVE- β -Studie [19] identifiziert, deren Ergebnisse bereits in Anhang E1 dargestellt sind.

- Auf Anfrage wurde im Dezember 2008 der Studienbericht zur Studie NN440-1794 von der Firma Novo Nordisk bereitgestellt. Die Studie erfüllt die Zulassungskriterien nicht und wird daher in Anhang E1 unter den Studien mit „unklarer Anwendbarkeit“ dargestellt.
- Auf Seite 97 des Vorberichtes (Tabelle 42) wurde die Angabe gemacht, dass in der Studie 354 keine hohen oder unterschiedlichen Ausfallraten in den Behandlungsgruppen für nicht schwere bestätigte Hypoglykämien auftraten. Tatsächlich waren die Ausfallraten in den Behandlungsgruppen hoch. Diese falsche Angabe wurde korrigiert.

4 Methoden

4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung

Nachfolgend sind die Kriterien genannt, die Voraussetzung für den Einschluss einer Studie in die Nutzenbewertung waren (Einschlusskriterien).

4.1.1 Population

Aus dem Thema der Nutzenbewertung selbst ergab sich die ausschließliche Einbeziehung von Studien mit Patienten mit manifestem Diabetes mellitus Typ 2. Dabei galten die dazu vorhandenen Angaben in der jeweiligen Studie, z. B. nach Definition der WHO [20].

Aus dem Zulassungsstatus der beiden Glinide [21,22] ergaben sich darüber hinaus folgende zusätzliche Charakterisierungen der Population:

- Repaglinid ist laut Fachinformation nicht zugelassen bzw. kontraindiziert während der Schwangerschaft und Stillzeit, bei Kindern unter 12 Jahren und bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen.
- Nateglinid ist laut Fachinformation nicht zugelassen bzw. kontraindiziert während der Schwangerschaft und Stillzeit und bei Patienten mit schwerer Lebererkrankung.

4.1.2 Intervention und Vergleichsbehandlung

4.1.2.1 Allgemeine Bedingungen

Die zu prüfenden Interventionen waren die beiden oralen Antidiabetika der Wirkstoffgruppe der Glinide (Repaglinid und Nateglinid). Als Vergleichsbehandlung galt jegliche andere blutzuckersenkende Behandlung, medikamentös oder nichtmedikamentös, sowie eine Placebogabe bzw. keine Behandlung.

Im Falle einer Kombinationsbehandlung der Prüflintervention mit einer anderen blutzuckersenkenden Behandlung musste diese zusätzliche blutzuckersenkende Behandlung auch Bestandteil der Vergleichsbehandlung sein.

Die Anwendung der in den Studien verwendeten Medikamente musste im Rahmen des für Deutschland gültigen Zulassungsstatus erfolgen.

4.1.2.2 Zusätzliche Bedingungen für den bestimmungsgemäßen Gebrauch gemäß den Angaben in den Fachinformationen

Die Nutzenbewertung von Repaglinid und Nateglinid erfolgte gemäß dem Auftrag des G-BA im Rahmen des jeweiligen Zulassungsstatus. Diejenigen Kriterien des bestimmungsgemäßen Gebrauchs, die Populationsmerkmale betrafen (z. B. Alter), sind in Abschnitt 4.1.1

aufgeführt. Darüber hinaus fanden sich in den Fachinformationen Kriterien, die die Therapiesituationen, wie bspw. die Kombination mit anderen Antidiabetika oder die antidiabetische Vorbehandlung, sowie die Art der Anwendung des jeweiligen Präparats betrafen. Diese zusätzlichen, für den Studieneinschluss relevanten Angaben werden im Folgenden dargestellt.

Konkretisierung der Kombinationspartner

Repaglinid ist sowohl für die Monotherapie als auch für die Kombinationstherapie mit Metformin zugelassen. Die Zulassung für Nateglinid ist auf die Kombinationstherapie mit Metformin beschränkt. Die Kombination mit einem anderen Antidiabetikum außer Metformin ist für keines der beiden Präparate zugelassen. Dies gilt auch für die Kombination mit Insulin.

Konkretisierung der Vorbehandlung

Als Voraussetzung für den Einsatz der Glinide ist in den Fachinformationen die unzureichende Blutzuckereinstellung nach Vorbehandlung mit den folgenden nicht-medikamentösen bzw. medikamentösen Vorbehandlungen angegeben:

- Diät, Gewichtsreduktion und körperliche Aktivität für die Monotherapie mit Repaglinid,
- die Gabe von Metformin allein für die Kombinationstherapie von Repaglinid mit Metformin,
- die Gabe einer maximal tolerierbaren Metformindosis für die Kombinationstherapie von Nateglinid mit Metformin.

Der Komplex „unzureichende Blutzuckereinstellung“ wurde in der Nutzenbewertung wie folgt geprüft: Von einer unzureichenden Blutzuckereinstellung wurde ausgegangen, wenn diese ein Einschlusskriterium der jeweiligen Studie war oder wenn für den HbA1c-Wert (als Maß der langfristigen Blutzuckereinstellung) oder andere Blutzuckermaße eine außerhalb des Normbereichs liegende untere Grenze für den Einschluss vorgegeben war (z. B. $> 7,5\%$ HbA1c).

Von einer der geforderten Vorbehandlungen wurde ausgegangen, wenn dies ein Einschlusskriterium der jeweiligen Studie war. Im Falle der Forderung einer nicht-medikamentösen Vorbehandlung (bei der Monotherapie mit Repaglinid) wurde auch dann von der Erfüllung dieses Kriteriums ausgegangen, wenn bereits eine medikamentöse Vorbehandlung durchgeführt worden war (nächste Stufe der Therapieeskalation).

Im Falle einer Vorbehandlung mit Metformin wurde davon ausgegangen, dass dies mit einer maximal tolerierbaren Metformindosierung erfolgte, es sei denn, in die Studien waren explizit nur Patienten mit geringen Dosierungen eingeschlossen, Patienten mit maximal tolerierbaren

oder hohen Dosierungen waren ausgeschlossen oder im Rahmen der Studie erfolgte eine Titrierung auf eine höhere Dosierung.

Konkretisierung der Begleitbehandlung

Repaglinid ist laut Fachinformation bei gleichzeitiger Einnahme von Gemfibrozil kontraindiziert.

Konkretisierung der Anwendungsmodalitäten

Zusätzlich zu den in den Fachinformationen zu Repaglinid und Nateglinid angegebenen üblichen Bestimmungen zur Therapieeinstellung, wie bspw. der individuellen Dosisanpassung auf Basis von regelmäßigen HbA1c-Messungen, galten die folgenden weiteren Anwendungsmodalitäten:

- Für Repaglinid: Bei der Kombinationstherapie mit Metformin ist die Dosierung von Metformin unverändert fortzuführen und Repaglinid gleichzeitig zu verabreichen.
- Für Nateglinid: Nateglinid muss laut Angaben in der Fachinformation innerhalb von 1 bis 30 Minuten vor den Mahlzeiten (üblicherweise Frühstück, Mittagessen und Abendessen) eingenommen werden.

4.1.3 Zielgrößen

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

- Gesamtmortalität
- kardiale Morbidität und Mortalität
- zerebrale Morbidität und Mortalität
- gefäßbedingte nichtkardiale und nichtzerebrale Morbidität und Mortalität
- Erblindung / Visusverschlechterung
- terminale Niereninsuffizienz mit Dialysenotwendigkeit
- Amputationen (Minor- und Majoramputationen)
- stationäre Behandlungen jeglicher Ursache
- hyperosmolare bzw. ketoazidotische Komata
- Symptomatik bedingt durch chronische Hyperglykämie

- Hypoglykämien, insbesondere schwerwiegende Hypoglykämien
- unerwünschte Arzneimittelwirkungen
- gesundheitsbezogene Lebensqualität (einschließlich Berufsunfähigkeit und sonstiger Aktivitäten des täglichen Lebens) und Therapiezufriedenheit

Darüber hinaus wurden aus Studien, denen Angaben zu den oben genannten Therapiezielen zu entnehmen waren, auch Angaben zum HbA1c-Wert als Maß für die langfristige Blutzuckersenkung zur Interpretation der Ergebnisse, insbesondere auch bez. des Auftretens von Hypoglykämien, extrahiert.

4.1.4 Studientypen

Randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) liefern für die Bewertung des Nutzens einer medizinischen Intervention die zuverlässigsten Ergebnisse, weil sie, sofern methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet sind.

Für alle unter 4.1.3 genannten Zielgrößen und alle unter 4.1.2 genannten Interventionen ist eine Evaluation im Rahmen von randomisierten kontrollierten Studien möglich und praktisch durchführbar.

Für den zu erstellenden Bericht gingen daher ausschließlich RCTs als relevante wissenschaftliche Literatur in die Nutzenbewertung ein.

4.1.5 Behandlungsdauer

Die vorliegende Untersuchung soll dem Versorgungsalltag folgend explizit den Nutzen einer Langzeitbehandlung mit Gliniden darlegen. Bezüglich der vaskulären Morbidität und Mortalität sind hierfür insbesondere mehrjährige Studien relevant. Hinsichtlich einer Beurteilung der Therapiequalität sind evtl. auch kürzere Studien aussagekräftig, sofern die blutzuckersenkende 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. Unter Berücksichtigung einer unter Umständen mehrmonatigen Einstellungsphase bei der Anwendung eines neuen oralen Antidiabetikums gewährleistet der Einschluss von Studien mit einer Behandlungsdauer von mindestens 24 Wochen darüber hinaus einen ausreichend langen Beobachtungszeitraum einer *stabilen* Einstellung. In die vorliegende Untersuchung gehen daher ausschließlich Studien mit einer minimalen Behandlungsdauer von 24 Wochen ein. Dies gilt bei Cross-over-Studien für jede Periode. Die Mindeststudiendauer von 24 Wochen für den Studieneinschluss geht auch mit den Anforderungen der European Medicines Agency (EMA) konform, die bei aktiv kontrollierten Studien eine Studiendauer von mindestens 6 bis 12 Monaten einschließlich

einer Erhaltungsphase von mindestens 4 Monaten für konfirmatorische Studien mit oralen Antidiabetika fordert [23].

4.1.6 Tabellarische Übersicht der Einschlusskriterien

In die Nutzenbewertung wurden alle Studien einbezogen, die alle nachfolgenden Einschlusskriterien erfüllen.

Tabelle 1: Übersicht der Einschlusskriterien

Einschlusskriterien	
E1	Patienten mit manifestem Diabetes mellitus Typ 2, die keine der angegebenen Kontraindikationen aufweisen, wie unter 4.1.1 definiert
E2	Intervention: Repaglinid oder Nateglinid wie unter 4.1.2 definiert
E3	Vergleichsbehandlung: jegliche andere in Deutschland zugelassene und verfügbare blutzuckersenkende medikamentöse oder nichtmedikamentöse Behandlung sowie Placebo bzw. keine Behandlung (siehe auch 4.1.2)
E4	Mindestens eine der in 4.1.3 aufgeführten Zielgrößen
E5	Randomisierte kontrollierte Studie (siehe auch 4.1.4)
E6	Behandlungsdauer \geq 24 Wochen (siehe auch 4.1.5)
E7	Vollpublikation verfügbar ^a
a: Als Vollpublikation galt in diesem Zusammenhang auch die nicht vertrauliche Weitergabe eines Studienberichts an das Institut oder die nicht vertrauliche Bereitstellung eines Berichts über die Studie, der den Kriterien des CONSORT-Statements [24] genügte und eine Bewertung der Studie ermöglichte.	

4.2 Vorgehen im Falle einer Zulassungsänderung im Projektverlauf

Sofern sich im Projektverlauf Änderungen im Zulassungsstatus der Glinide sowie der Vergleichsbehandlung ergaben, sollten die Kriterien, die sich aus dem geänderten Zulassungsstatus für den Studieneinschluss ergaben (vgl. 4.1.1, 4.1.2 sowie Tabelle 1), entsprechend aktualisiert und an die neuen Zulassungsbedingungen angepasst werden. Die jeweils vorgenommenen Änderungen sollten im Vorbericht bzw. im Abschlussbericht explizit vermerkt werden. Im bisherigen Projektverlauf traten keine relevanten Änderungen des Zulassungsstatus auf.

4.3 Umgang mit Studien mit einer Teilerfüllung einzelner Einschlusskriterien der Nutzenbewertung

Bei Studien, deren populationsbezogene Ein- / Ausschlusskriterien bzw. Vorgaben für die Behandlung der Patienten die Einschlusskriterien der Nutzenbewertung nicht explizit abbildeten (z. B. keine Vorgabe einer Altersgrenze in der Studie), wurden die innerhalb der

Studie beschriebenen Angaben zur Population und Behandlung betrachtet (z. B. Anteil an Patienten, die außerhalb der für die Nutzenbewertung geforderten Altersgrenze liegen). Studien, bei denen diese Einschlusskriterien der Nutzenbewertung nur zum Teil erfüllt waren, wurden dann in den Bericht eingeschlossen, wenn nicht davon auszugehen war, dass durch die unvollständige Erfüllung der entsprechenden Kriterien die Ergebnisse der Studie relevant beeinflusst wurden. Dies kann bspw. in Studien vorliegen, in denen ein geringer Anteil an Patienten eingeschlossen ist, die nicht die geforderte Vorbehandlung erhalten haben. Der Ein- bzw. Ausschluss solcher Studien wurde jeweils begründet.

4.4 Umgang mit Studien, die den Zulassungsstatus nicht erfüllen

Dem Auftrag des G-BA folgend wurde der Bericht auf der Basis des im Projektverlauf gültigen Zulassungsstatus von Repaglinid und Nateglinid sowie der Vergleichsbehandlung in den Studien erstellt. Der Zulassungsstatus ergab sich dabei aus der gültigen Fachinformation des jeweiligen Arzneimittels. Aktuelle Änderungen des Zulassungsstatus wurden, wie in Abschnitt 4.2 beschrieben, während der Erstellung der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Grundsätzlich ist denkbar, dass Studien, in denen Arzneimittel außerhalb des in den Fachinformationen beschriebenen bestimmungsgemäßen Gebrauchs angewandt werden, den Nutzen und / oder Schaden des Arzneimittels über- oder unterschätzen. Dies kann zu einer Fehleinschätzung des Nutzens und Schadens für Patienten, die innerhalb der Zulassung behandelt werden, führen. Ist für solche Studien allerdings nachgewiesen, dass die in diesen Studien gewonnenen Ergebnisse auf die bestimmungsgemäße Anwendung des Arzneimittels anwendbar sind, können die Ergebnisse dieser Studien in die Nutzenbewertung einbezogen werden.

Daher wurde für Studien, die allein deshalb ausgeschlossen wurden, weil sie nicht den aktuellen Zulassungsstatus widerspiegeln bzw. weil die Erfüllung des Zulassungsstatus unklar war, jeweils geprüft, inwieweit die Studienergebnisse auf Patienten anwendbar sind, die innerhalb der Zulassungsbedingungen behandelt werden.

Als „anwendbar“ wurden die Ergebnisse von Studien außerhalb des Zulassungsstatus dann angesehen, wenn nachgewiesen war, dass die Effektschätzer patientenrelevanter Endpunkte nicht wesentlich durch das betreffende Merkmal des bestimmungsgemäßen Gebrauchs (z. B. geforderte Vorbehandlung) beeinflusst waren. Die Gleichwertigkeit der Effekte war mit adäquaten wissenschaftlichen Untersuchungen zu belegen. Diese Untersuchungen mussten auf den Nachweis der Gleichwertigkeit des Effekts zwischen der Gruppe mit und derjenigen ohne Merkmal ausgerichtet sein.

Als „nicht anwendbar“ wurden die Ergebnisse aus Studien angesehen, wenn der Nachweis der Anwendbarkeit fehlte und wenn plausible Gründe gegen die Anwendbarkeit der Ergebnisse sprachen. Als in der Regel nicht anwendbar wurden Studienergebnisse bspw. dann angesehen, wenn die behandelte Altersgruppe außerhalb der Zulassung lag, nicht zugelassene

Kombinationen mit einem anderen Wirkstoff angewandt wurden oder Studien mit Patienten mit einer Kontraindikation gegen die untersuchte Intervention durchgeführt wurden. Die Ergebnisse dieser Studien wurden im Bericht nicht dargestellt, da sie für die Bewertung des Arzneimittels nicht herangezogen werden konnten.

Als „unklar anwendbar“ wurden die Ergebnisse aus Studien angesehen, wenn der Nachweis der Anwendbarkeit fehlte und keine plausiblen Gründe vorhanden waren, die gegen die Anwendbarkeit der Ergebnisse sprachen. Dazu gehörten Studien, in denen Repaglinid oder Nateglinid in der Kombinationstherapie mit Metformin als Initialtherapie und nicht, wie es laut Zulassung angegeben ist, nach Metformin-Vorbehandlung angewandt wurde. Die Ergebnisse dieser Studien wurden im Bericht ergänzend dargestellt, flossen jedoch nicht primär in die Nutzenbewertung ein.

Im vorliegenden Projekt wurden für keinen weiteren Zulassungsaspekt (siehe auch Abschnitt 4.1.1 oder 4.1.2) im Rahmen einer Umfeldrecherche entsprechende Belege der Anwendbarkeit gemäß der oben angegebenen Definition identifiziert.

Darstellung von Studien außerhalb des Zulassungsstatus

Insgesamt wurden im Bericht die Studien, die allein aufgrund des Zulassungsstatus nicht in die Nutzenbewertung eingeschlossen wurden, tabellarisch in Anhang E aufgelistet. Sofern Studienergebnisse als „unklar anwendbar“ eingestuft waren, erfolgte ergänzend zur separaten Auflistung dieser Studien eine gesonderte Darstellung der wesentlichen Studiencharakteristika sowie der Studienqualität und der Studienergebnisse im Bericht.

Diese Darstellung erfolgte ausschließlich für vollständig publizierte Studien. Zusätzliche Informationen aus öffentlich zugänglichen Studienregistern konnten dabei ergänzend hinzugezogen werden. Nicht publizierte Studien wurden nicht berücksichtigt, es sei denn, die entsprechenden Studienberichte bzw. Studienregisterberichte lagen vor. In diesen Fällen wurden lediglich die wichtigsten Studiencharakteristika tabellarisch gelistet.

Insgesamt wurden nur Studien dargestellt, die wesentliche Informationen über patientenrelevante Endpunkte beinhalteten. Nicht berücksichtigt wurden Studien, die ein Glinid gegenüber einem Placebo verglichen, wenn Studien mit einer aktiven Vergleichsmedikation vorlagen. Eine Ausnahme waren Placebostudien, die über zusätzliche patientenrelevante Endpunkte berichteten, die anhand der aktiv kontrollierten Studien nicht bewertet werden konnten.

4.5 Informationsbeschaffung

Ziel der Informationsbeschaffung war es, vollständig publizierte und nicht publizierte klinische Studien zu identifizieren, die für die Frage des Nutzens einer Langzeitbehandlung mit Gliniden wesentliche Informationen liefern.

4.5.1 Literaturrecherche

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

- bibliografische Datenbanken: MEDLINE; EMBASE; CENTRAL; BIOSIS
- Literaturverzeichnisse relevanter Sekundärpublikationen (systematische Übersichten, HTA-Berichte)

Die Suche nach relevanten Sekundärpublikationen erfolgte in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE parallel zur Suche nach relevanter Primärliteratur. Zusätzlich wurde eine Suche in den spezialisierten Datenbanken Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR), Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE) und Health Technology Assessment Database (HTA Database) vorgenommen.

Die Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken finden sich in Anhang A. Insgesamt wurden 3 Recherchen durchgeführt, die Erstrecherche am 22.08.2007 sowie 2 Nachrecherchen am 27.03.2008 bzw. 13.01.2009.

4.5.2 Suche nach weiteren publizierten und nicht publizierten Studien

Ziel des Instituts ist es, die Nutzenbewertung auf einer möglichst vollständigen Datenbasis vorzunehmen. Deshalb wurden zusätzlich zur Suche in bibliografischen Datenbanken folgende weitere Schritte zur Identifizierung publizierter und nicht publizierter Studien unternommen:

- Schriftliche Anfrage an die Herstellerfirmen von in Deutschland zugelassenen Glinid-Präparaten:
 - Novo Nordisk Pharma GmbH, Mainz (NovoNorm)
 - Novartis Pharma GmbH, Nürnberg (Starlix)

Das Ziel der Anfrage bei den Herstellern der in Deutschland zugelassenen Präparate war es, einen Überblick über alle durchgeführten Studien zu bekommen und so alle relevanten Studien unabhängig vom Publikationsstatus zu identifizieren. Um die Übermittlung und Vertraulichkeit der dafür notwendigen Dokumente zu regeln und die Veröffentlichung der in die Nutzenbewertung einfließenden Informationen und Daten zu gewährleisten, wurden die Unternehmen bereits während der Erarbeitung des Berichtsplans (vorläufige Version) um den Abschluss einer Vereinbarung zur vollständigen und geregelten Informationsübermittlung gebeten [25]. Für die vorliegende Nutzenbewertung wurde diese Vereinbarung von beiden Firmen unterschrieben. Auf Anfrage wurden bereits Unterlagen zur Stufe 1 der Vertraulichkeitsvereinbarung übermittelt (zur Erläuterung der Stufe 1 der Vertraulichkeitsvereinbarung siehe <http://www.iqwig.de/download/IQWiG-VFA-Mustervertrag.pdf>).

- Suche in folgenden via Internet öffentlich zugänglichen Studienregistern:
 - Studienregister der Hersteller (<http://www.novartisclinicaltrials.com> und <http://www.novonordisk-trials.com>)
 - Metasuchmaschine der International Federation of Pharmaceutical Manufacturers & Associations (IFPMA) zu Studienregistern (<http://clinicaltrials-dev.ifpma.org>)
 - Studienregister ClinicalTrials.gov (<http://www.clinicaltrials.gov>)
 - Studienregister Current Controlled Trials (<http://www.controlled-trials.com>)
 - Australian Clinical Trials Registry (<http://www.actr.org.au>)
 - Netherlands Trial Registry (<http://trialregister.nl>)
- Suche in öffentlich zugänglichen Dokumenten von Zulassungsbehörden:
 - Dokumente der European Medicines Agency (EMA, <http://www.emea.europa.eu>)
 - Dokumente der U. S. Food and Drug Administration (FDA, <http://www.fda.gov>)

4.5.3 Identifizierung relevanter Studien

Selektion relevanter Publikationen aus den in der bibliografischen Literaturrecherche identifizierten Literaturzitationen

Die Selektion wurde von 2 Reviewern unabhängig voneinander vorgenommen. Diskrepanzen im Selektionsprozess zwischen den Reviewern wurden durch Diskussion aufgelöst.

Im Selektionsprozess wurden die Suchergebnisse zunächst 3 Kategorien zugeordnet:

1. Dokumente zum Thema

Dies sind Dokumente, die folgende minimale Einschlusskriterien erfüllen:

- a) Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2
- b) Studie mit Gliniden
- c) Humanstudie (Beobachtung am Menschen, Originalarbeit)

2. Sekundärpublikationen (systematische Übersichten, HTA-Berichte) zur Fragestellung der Bewertung

3. Dokumente, die nicht themenrelevant sind, da sie nicht die minimalen Einschlusskriterien erfüllen bzw. keine Sekundärpublikationen zur vorliegenden Fragestellung sind

Innerhalb der Dokumente zum Thema wurden dann die Studien selektiert, die die Einschlusskriterien für die Bewertung erfüllten (siehe 4.1).

Im ersten Selektionsschritt wurden auf Basis des Titels und, sofern vorhanden, Abstracts alle sicher nicht themenrelevanten Zitate aussortiert. Im zweiten Selektionsschritt wurden ebenfalls auf Basis des Titels und ggf. Abstracts alle Zitate aussortiert, die sicher als nicht für die Bewertung relevante Dokumente zum Thema klassifiziert werden konnten. Alle verbleibenden Dokumente wurden im dritten Selektionsschritt im Volltext gesichtet und abschließend einer der oben genannten 3 Kategorien bzw. dem für die Bewertung relevanten Studienpool zugeordnet.

Suche in Literaturverzeichnissen von systematischen Übersichten / HTA-Berichten

Die Literaturverzeichnisse der im oben beschriebenen Selektionsprozess identifizierten systematischen Übersichten / HTA-Berichte wurden von einem Reviewer nach weiteren relevanten Primärpublikationen durchsucht. Die Volltexte dieser aus den Übersichtsarbeiten identifizierten Publikationen wurden von 2 Reviewern unabhängig voneinander bezüglich ihrer Relevanz bewertet. Diskrepanzen zwischen den Reviewern wurden durch Diskussion aufgelöst.

Suche in Herstellerunterlagen

Die Suche nach zusätzlichen relevanten Studien in den in Abschnitt 4.5.2 beschriebenen Herstellerunterlagen erfolgte durch 2 Reviewer unabhängig voneinander. Diskrepanzen zwischen den Reviewern wurden durch Diskussion aufgelöst.

Suche in Studienregistern und öffentlich zugänglichen Dokumenten von Zulassungsbehörden

Die Suche nach zusätzlichen relevanten Studien in den in Abschnitt 4.5.2 beschriebenen Studienregistern und Dokumenten von Zulassungsbehörden erfolgte durch einen Reviewer.

4.5.4 Suche nach zusätzlichen Informationen zu relevanten Studien

In den gemäß Abschnitt 4.5.2 erhaltenen Dokumenten wurde nach zusätzlichen Informationen zu bereits identifizierten publizierten Studien gesucht.

Sofern in den vorhandenen Informationen (Publikationen) zu einer Studie wesentliche, für die Nutzenbewertung relevante Aspekte offenblieben, wurden die zusätzlichen Informationen angefragt. Dabei wurde wie folgt vorgegangen:

- Informationen zu Studien, die von einem der beiden Hersteller (Novo Nordisk bzw. Novartis) gesponsert bzw. durchgeführt wurden, wurden bei dem jeweiligen Hersteller nachgefragt. Voraussetzung hierfür waren der Abschluss einer

Vertraulichkeitsvereinbarung und die Erfüllung der Stufe 1 der Vertraulichkeitsvereinbarung (siehe auch 4.5.2).

- Informationen zu Studien, die nicht von einem der beiden Hersteller unterstützt bzw. durchgeführt wurden, wurden bei den Autoren der Publikationen angefragt.

4.5.5 Informationen aus der Anhörung zum Vorbericht

Im Anschluss an die Veröffentlichung des Vorberichtes erfolgte eine Anhörung mittels schriftlicher Stellungnahmen. In diesem Rahmen konnten die Stellungnehmenden auf zusätzliche relevante Daten verweisen.

4.6 Informationsbewertung

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

Die Bewertung erfolgte in 3 Schritten:

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

Datenextraktion

Die Extraktion der Daten wurde anhand von standardisierten Datenextraktionstabellen vorgenommen. Ein Reviewer führte die Datenextraktion durch. Ein zweiter Reviewer überprüfte die Extraktion. Bei diskrepanten Angaben zwischen dem Studienbericht und der Publikation wurden die Daten des Studienberichts in den Tabellen dargestellt. Sofern es sich dabei um relevante Diskrepanzen handelte, wurde dies vermerkt. Etwaige Diskrepanzen in der Bewertung wurden durch Diskussion zwischen den Reviewern, ggf. unter Hinzuziehung einer dritten Person, aufgelöst.

Überprüfung der Datenkonsistenz

An die Datenextraktion schloss sich ggf. ein Abgleich mit Informationen, die durch die in den Abschnitten 4.5.2 und 4.5.4 beschriebene weiterführende Suche nach publizierten Studien (Anfragen an die Hersteller, sonstige Quellen) 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 des Berichts dargestellt.

Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studien- und Endpunktebene

Um darzustellen, mit welcher Sicherheit sich ein Effekt oder das Fehlen eines Effekts aus einer Studie ableiten lässt, erfolgte für die in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien eine Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse.

Diese erfolgte sowohl für die Studie insgesamt als auch für die einzelnen Endpunkte. Zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene wurden die folgenden Angaben zum Studiendesign und der Studiendurchführung systematisch extrahiert:

- Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuweisung
- Patientenfluss
- Verblindungsmethodik des Patienten sowie des Behandlers
- Umsetzung der prospektiven Planung
- Spezielle Aspekte, die Bias verursachen können (bspw. Dateninkonsistenzen)

Zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse der Endpunkte wurden die folgenden Angaben systematisch extrahiert:

- Angaben zum Endpunkt für die daraus folgende Bewertung der Anfälligkeit für systematische Verzerrung (Messsicherheit)
- Verblindungsmethodik des Endpunkterhebers
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- Relevante Dateninkonsistenz
- Statistische Auswertung
- Ergebnisdarstellung

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 Auswertungen unberücksichtigt gebliebenen Patienten bei über 10 % (insgesamt) oder der

Unterschied in den Nichtberücksichtigungsraten zwischen den verschiedenen Behandlungsgruppen betrug mehr als 5 Prozentpunkte.

Anhand der Bewertungen der oben genannten Aspekte wurde das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse der Studien in die Ausprägungen „hoch“ und „niedrig“ eingeteilt.

Die Ausprägungen wurden vorab wie folgt definiert: Ein „niedriges Verzerrungspotenzial“ liegt vor, wenn davon ausgegangen wird, dass das Ergebnis (des Endpunktes bzw. der Studie insgesamt) durch die möglicherweise aufgezeigten Defizite im Studiendesign bzw. der Studiendurchführung nicht wesentlich verzerrt bzw. beeinflusst wird. Ein „hohes Verzerrungspotenzial“ liegt vor, wenn davon ausgegangen wird, dass das Ergebnis (des Endpunktes bzw. der Studie insgesamt) infrage gestellt ist.

4.7 Informationssynthese und -analyse

Die Informationen wurden einer Informationssynthese und -analyse, wenn möglich unter Zuhilfenahme der unten beschriebenen Werkzeuge, unterzogen. Eine abschließende zusammenfassende Bewertung der Informationen erfolgte darüber hinaus in jedem Fall.

4.7.1 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 krankheitsspezifische Therapie 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 antidiabetische Behandlungen während der Studie – dargestellt. Die Studienpopulationen wurden durch demografische Daten (Alter, Geschlecht), durch Charakteristika der diabetischen Erkrankung (Dauer der Erkrankung) und durch die Zahl der Studienabbrecher beschrieben. Die Studienpopulationen in den einzelnen Studien sowie die Behandlungsgruppen innerhalb der einzelnen Studien wurden deskriptiv verglichen. Unterschiede bezüglich der Studienpopulationen oder Behandlungsgruppen wurden im Bericht beschrieben.

4.7.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der jeweiligen Behandlungsgruppen zu den in den Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten wurden im Bericht vergleichend beschrieben. Dazu wurden zunächst die in den Studien berichteten jeweiligen Endpunkte den im Berichtsplan definierten patientenrelevanten Zielgrößen (s. 4.1.3) zugeordnet. Endpunkte aus Studien, die keiner vordefinierten Zielgröße gemäß Abschnitt 4.1.3 zugeordnet werden konnten, wurden als nicht patientenrelevant angesehen und daher in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt. Die folgenden Zielgrößen wurden berücksichtigt:

Tabelle 2: Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Zielgrößen der Nutzenbewertung	Operationalisierung der Zielgrößen in den Studien
Gesamtmortalität	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Todesfälle
kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität	<ul style="list-style-type: none"> ▪ in den Studien lediglich im Rahmen der Sicherheitsauswertungen erfasst
zerebrovaskuläre Morbidität und Mortalität	<ul style="list-style-type: none"> ▪ in den Studien lediglich im Rahmen der Sicherheitsauswertungen erfasst
gefäßbedingte nicht kardiovaskuläre und nicht zerebrovaskuläre Morbidität und Mortalität	<ul style="list-style-type: none"> ▪ in den Studien lediglich im Rahmen der Sicherheitsauswertungen erfasst
Erblindung / Visusverschlechterung	<ul style="list-style-type: none"> ▪ keine relevanten Daten verfügbar
terminale Niereninsuffizienz mit Dialysenotwendigkeit	<ul style="list-style-type: none"> ▪ keine relevanten Daten verfügbar
Amputationen (Minor- und Majoramputationen)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ keine relevanten Daten verfügbar
stationäre Behandlungen jeglicher Ursache	<ul style="list-style-type: none"> ▪ keine relevanten Daten verfügbar
hyperosmolare bzw. ketoazidotische Komata	<ul style="list-style-type: none"> ▪ keine relevanten Daten verfügbar
Symptomatik bedingt durch chronische Hyperglykämie	<ul style="list-style-type: none"> ▪ keine relevanten Daten verfügbar
Hypoglykämien, insbesondere schwere Hypoglykämien, unter Berücksichtigung des HbA1c	<ul style="list-style-type: none"> ▪ schwere bzw. schwerwiegende Hypoglykämien ▪ Hypoglykämien insgesamt ▪ HbA1c ergänzend als Maß der Blutzuckereinstellung
unerwünschte Arzneimittelwirkungen	<ul style="list-style-type: none"> ▪ schwerwiegende unerwünschte Ereignisse ▪ Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse ▪ Gesamtrate unerwünschter Ereignisse ▪ Körpergewicht / BMI
gesundheitsbezogene Lebensqualität (einschließlich der Berufsunfähigkeit und sonstiger Aktivitäten des alltäglichen Lebens)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ keine relevanten Daten verfügbar
Therapiezufriedenheit	<ul style="list-style-type: none"> ▪ keine relevanten Daten verfügbar

4.7.3 Meta-Analyse

Sofern die Studienlage es inhaltlich und methodisch als sinnvoll erscheinen ließ, erfolgten quantitative Zusammenfassungen der Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen gemäß den Methoden des IQWiG. Für die statistische Auswertung wurden primär die Ergebnisse aus Intention-to-Treat-Analysen, so wie sie in den Publikationen beschrieben sind, verwendet. Die Meta-Analysen erfolgten auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Methode von DerSimonian und Laird.

Für kontinuierliche Variablen wurde die gewichtete Mittelwertdifferenz als Effektmaß eingesetzt. Bei binären Variablen wurden Meta-Analysen mit dem relativen Risiko sowie dem Odds Ratio durchgeführt. Im Bericht wurden die Meta-Analysen mit dem relativen Risiko gezeigt. Das Odds Ratio wurde nicht präsentiert, da die Ergebnisse der Analyse von den Ergebnissen der Analyse des relativen Risikos nicht nennenswert abwichen.

Die Darstellung der Ergebnisse der Meta-Analyse erfolgte mittels eines Forest-Plots, in dem die Effektschätzer der einzelnen Studien und des Gesamteffekts inklusive Konfidenzintervallen grafisch aufgetragen wurden.

Für die Untersuchung der Heterogenität zwischen den Studien wurde primär das I^2 -Maß verwendet, das eine grobe Einschätzung des Ausmaßes der Heterogenität zulässt.

4.7.4 Sensitivitätsanalyse

Sensitivitätsanalysen zur Robustheit der Ergebnisse waren hinsichtlich der Studiencharakteristika geplant und konnten ggf. auch zu einer Erklärung einer eventuell vorliegenden Heterogenität führen. Sie waren insbesondere für die endpunktbezogene Bewertung des Verzerrungspotenzials („hoch“ oder „niedrig“) vorgesehen.

4.7.5 Subgruppenanalyse für patientenabhängige Merkmale

Analysen für Patientensubgruppen waren – soweit durchführbar – für die folgenden Merkmale vorgesehen:

- Geschlecht
- Alter
- Begleiterkrankungen (insbesondere schwere Nierenfunktionsstörungen)
- Begleitbehandlung

Falls bei einer eventuell durchgeführten Meta-Analyse eine bedeutsame Heterogenität beobachtet wurde, wurde geprüft, ob eine Subgruppenanalyse für möglicherweise die Heterogenität erzeugende Patientenmerkmale sinnvoll und möglich war.

4.8 Änderungen im Vergleich zum Berichtsplan

Im Lauf der Bearbeitung des Projekts ergaben sich keine Änderungen und Ergänzungen des Vorgehens bei der Nutzenbewertung im Vergleich zu der im Berichtsplan Version 1.0 vom 24.04.2008 dargestellten Methodik.

5 Ergebnisse

Im Folgenden werden zunächst die Ergebnisse der Informationsbeschaffung, also der Suche nach publizierten und nicht publizierten Studien, sowie zusätzlichen Informationen aus verschiedenen Quellen zu diesen Studien dargestellt. Daran schließt sich die Darstellung der relevanten Studien einschließlich Meta-Analysen an. Es folgen Angaben dazu, ob und inwieweit vorab geplante Sensitivitäts- und Subgruppenanalysen durchgeführt wurden, und eine Zusammenfassung der wesentlichen Ergebnisse.

5.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung

In den folgenden Abschnitten wird dargestellt: 1. welche (potenziell) relevanten Studien durch die Suche in den unterschiedlichen Informationsquellen identifiziert wurden; 2. für welche dieser Studien aufgrund unzureichender Informationen Anfragen an die Studienverantwortlichen bezüglich der Übermittlung von weiterführenden Informationen und Dokumenten gestellt wurden; 3. welche Konsequenzen sich für die Bewertung der Relevanz der Studien aus diesen ggf. bereitgestellten weiterführenden Informationen und Dokumenten ergeben haben; 4. eine Auflistung derjenigen Studien, die nach Abschluss dieser Schritte der Informationsbeschaffung als relevant für die Nutzenbewertung angesehen wurden (Studienpool).

5.1.1 Ergebnis der Suche nach relevanten Studien

5.1.1.1 Bibliografische Literaturrecherche

Abbildung 1 zeigt das Ergebnis der systematischen Literaturrecherche nach Studien in den bibliografischen Datenbanken und das Literaturscreening gemäß den Einschlusskriterien (vgl. Tabelle 1). Studien, die auf Basis der Publikation als potenziell relevant erschienen, später jedoch aufgrund weiterführender Informationen (Anfragen an Hersteller bzw. Autoren) aus der Nutzenbewertung ausgeschlossen wurden (siehe 5.1.3), sind im Flowchart unter „Dokumente zum Thema, die für die Bewertung nicht relevant sind“ erfasst.

Wie in Abschnitt 4.5.1 erwähnt, erfolgten Recherchen zu verschiedenen Zeitpunkten. Im Folgenden werden die zusammengefassten Ergebnisse aller Recherchen dargestellt.

Nach Ausschluss von 647 Duplikaten ergaben sich insgesamt 1911 Treffer. Von diesen wurden 1309 im ersten Selektionsschritt auf Basis des Titels und ggf. Abstracts als sicher nicht themenrelevant aussortiert. Von den verbleibenden 602 Zitaten wurden weitere 178 Treffer aussortiert, da diese – ebenfalls auf Basis des Titels und ggf. Abstracts – sicher als nicht für die Bewertung relevante Dokumente zum Thema klassifiziert werden konnten. Zu den verbleibenden 424 Zitaten wurde der Volltext besorgt. Dabei wurden 8 Vollpublikationen zu 8 relevanten Studien und 38 systematische Übersichten / HTA-Berichte identifiziert. Von

den übrigen 378 Zitaten waren 227 Zitate nicht themenrelevant und 151 Publikationen waren Dokumente zum Thema, die für die Bewertung nicht relevant waren.

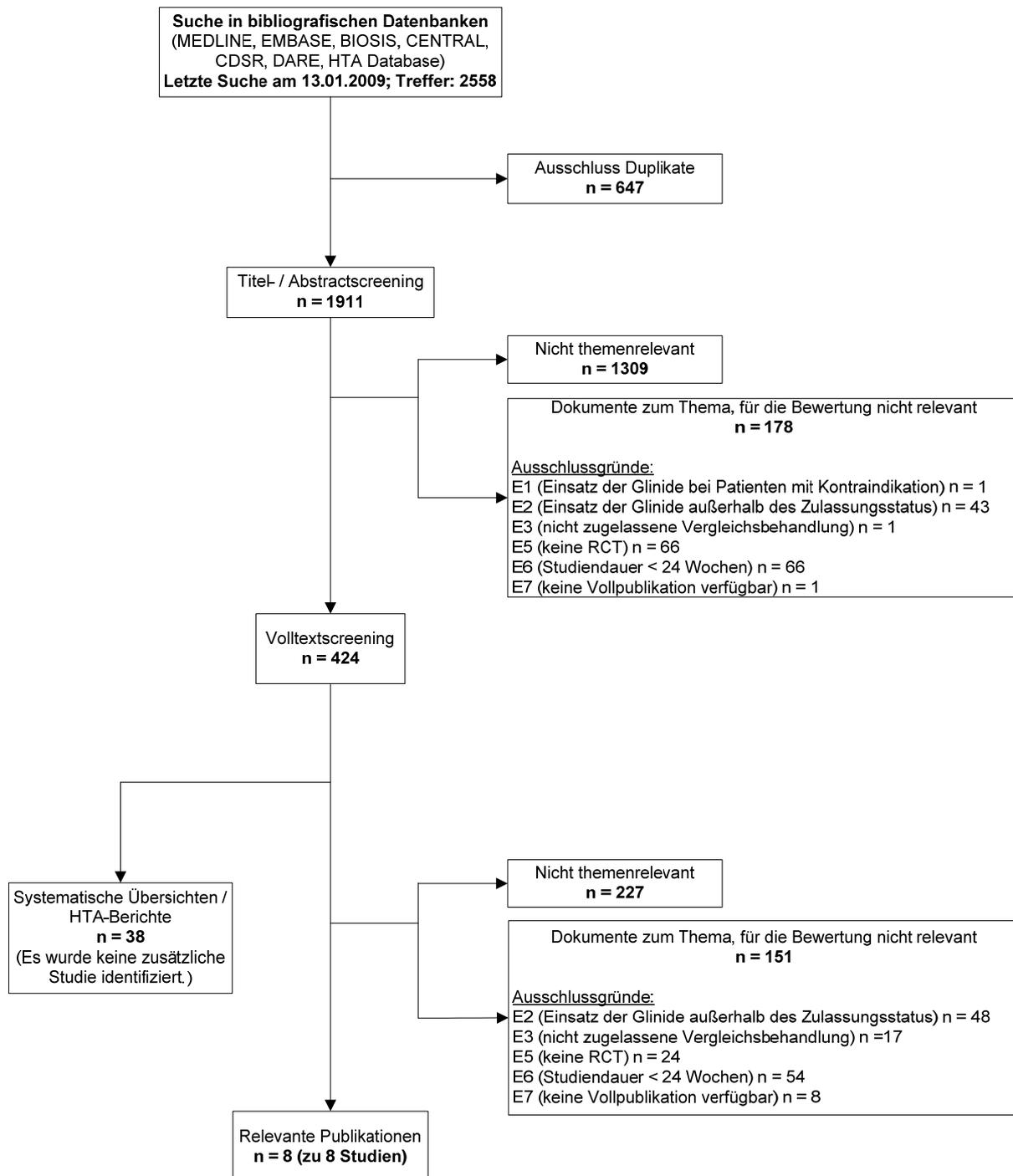


Abbildung 1: Ergebnis der Suche in bibliografischen Datenbanken einschließlich des Selektionsprozesses im Detail

Abbildung 2 zeigt die Zusammenfassung des Selektionsprozesses und die Zuordnung der 1911 Treffer (ohne Duplikate) zu den in Abschnitt 4.5.3 genannten Kategorien. Von den 1911 Treffern handelte es sich bei 337 (18 %) um Dokumente zum Thema (Publikationen von Originalstudien mit einem Glinid bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2), 1536 der 1911 Treffern waren nicht themenrelevant (80 %) und 38 Treffer (2 %) waren systematische Übersichten zum Thema. Von den 337 Dokumenten zum Thema waren 329 Zitate (17 % der Gesamttreffer) nicht für die Bewertung relevant, weil sie die Ein- / Ausschlusskriterien der Bewertung nicht erfüllten.

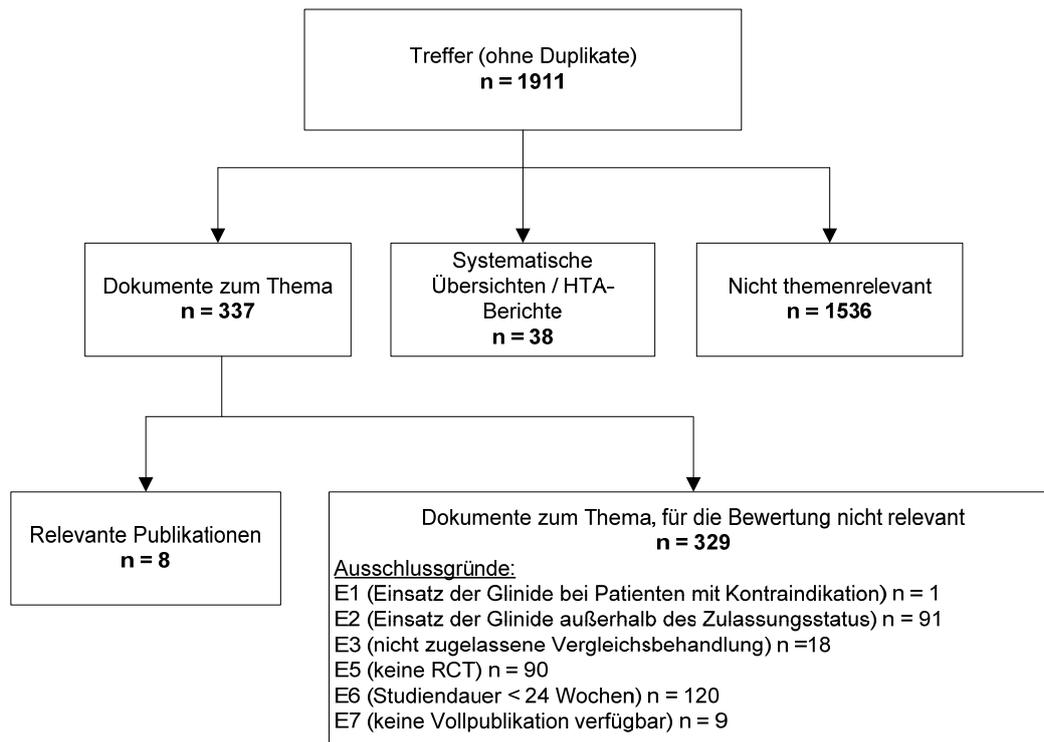


Abbildung 2: Zusammenfassung des Selektionsprozesses der bibliografischen Literaturrecherche

Studien außerhalb der Zulassung

Unter den 329 Dokumenten zum Thema, die für die Bewertung nicht relevant waren, befanden sich 91 Zitate, die aufgrund des Kriteriums „Einsatz außerhalb des Zulassungstatus“ ausgeschlossen wurden. Bei 8 dieser Dokumente (6 Studien) handelte es sich dabei um Studien, die *allein* aufgrund des Zulassungstatus ausgeschlossen wurden, d. h. alle anderen Einschlusskriterien waren erfüllt. Die Darstellung dieser Studien befindet sich in Anhang E.

Abstractpublikationen

Die folgenden 9 Abstractpublikationen wurden im Verlauf des Selektionsprozesses identifiziert und 5 (potenziell) relevanten Repaglinidstudien und 3 (potenziell) relevanten Nateglinidstudien zugeordnet: Ciccarelli 2003 / Mugellini 2003 (berichten dieselbe Studie), Cheatham 1998, Wolffenbuttel 1998, Chuang 1999, Rhee 2008 (Repaglinidstudien) [26-31] sowie Inukai 2006, Ishida 2001, Marre 2000 (Nateglinidstudien) [32-34]. Alle Studien wurden auch über andere Wege der Informationsbeschaffung identifiziert.

Literaturverzeichnisse relevanter Sekundärpublikationen

Durch die bibliografische Literaturrecherche wurden 38 systematische Übersichten / HTA-Berichte zum Thema identifiziert. Darunter fanden sich keine Meta-Analysen mit individuellen Patientendaten. Die Sichtung der systematischen Übersichten / HTA-Berichte ergab keine Hinweise auf zusätzliche relevante Studien. Es fand sich jedoch eine Vollpublikation zu der Studie Chuang 1999 [35], zu der in der bibliografischen Literaturrecherche ausschließlich das Kongressabstract identifiziert wurde [30]. Diese Studie war für die Bewertung nicht relevant.

In Anhang C findet sich die Liste der identifizierten systematischen Übersichten / HTA-Berichte. In Anhang B sind die Dokumente zum Thema, die nicht für die Bewertung relevant sind, aufgeführt, unterteilt nach dem jeweiligen Grund für den Ausschluss aus der vorliegenden Bewertung.

5.1.1.2 Unterlagen der Hersteller

Im Verlauf des Projekts wurden die Hersteller der in Deutschland zugelassenen Glinide angeschrieben und um Informationen zu Studien mit ihren Präparaten gebeten. Für die Übermittlung von Informationen durch die Hersteller ist ein zweistufiger Prozess vorgesehen. In einer ersten Stufe stellt das Unternehmen eine vollständige Übersicht der Studien mit dem zu bewertenden Präparat zur Verfügung. Aus diesen Übersichten identifiziert das IQWiG die für die Nutzenbewertung relevanten Studien. In einer zweiten Stufe fragt das IQWiG dann dem CONSORT-Statement entsprechende Detailinformationen zu den relevanten Studien an. Voraussetzung für die Verwendung von Informationen der Hersteller in der Nutzenbewertung ist der Abschluss einer Vereinbarung zur Übermittlung und Veröffentlichung von Studieninformationen.

A) Novo Nordisk Pharma GmbH, Mainz (Repaglinid)

Die Firma Novo Nordisk Pharma GmbH, Mainz (Repaglinid) stellte im Juni 2007 eine Liste publizierter und unpublizierter Studien sowie den Clinical Expert Report zu Repaglinid zur Verfügung. Bei der Sichtung dieser Unterlagen wurden 11 potenziell relevante Studien identifiziert.

- AGEE/DCD/046/UK [36]; im Weiteren „046“ genannt
- AGEE/DCD/047/B/F/I [37]; im Weiteren „047“ genannt
- AGEE/DCD/048/DK/S/N/SF [38]; im Weiteren „048“ genannt
- AGEE/DCD/049/USA [39]; im Weiteren „049“ genannt
- AGEE/DCD/050/D/NL [40]; im Weiteren „050“ genannt
- AGEE/DCD/065/USA [41]; im Weiteren „065“ genannt
- AGEE-1411 [42]; im Weiteren „1411“ genannt
- AGEE-1655 [43]; im Weiteren „1655“ genannt
- Derosa 2003b [44]
- Jibran 2006 [45]
- Ciccarelli 2003 [26]

B) Novartis Pharma GmbH, Nürnberg (Nateglinid)

Die Firma Novartis Pharma GmbH stellte im Juni 2007 einen Clinical Expert Report und im September 2007 eine vollständige Liste publizierter und unpublizierter Studien zur Verfügung. Bei der Sichtung dieser Unterlagen wurden 12 potenziell relevante Studien identifiziert.

- CDJN608B351-E-00 [46]; im Weiteren „351“ genannt
- CDJN608B351-E-01 [47]; im Weiteren „351E“ genannt
- CDJN608A2308 [48]; im Weiteren „2308“ genannt
- CDJN608B354 [49]; im Weiteren „354“ genannt
- CDJN608A2404 [50]; im Weiteren „2404“ genannt
- CDJN608A2417 [51]; im Weiteren „2417“ genannt
- CDJN6080105 [52]; im Weiteren „105“ genannt
- Harada 2006 [53]
- Horton 2000a [54], Horton 2000b [55] und Horton 2000c [56]; im Weiteren „351“ genannt

- Inukai 2006 [32]
- Ishida 2001 [33]
- Testa 2000 [57]; im Weiteren „302-QoL“ genannt

5.1.1.3 Suche in Studienregistern

Über die Literaturrecherche in bibliografischen Datenbanken sowie die Suche in den Unterlagen der Hersteller hinaus wurde in über das Internet verfügbaren Studienregistern der Hersteller von Gliniden und anderen verfügbaren allgemeinen Studienregistern nach zusätzlichen für die Nutzenbewertung relevanten veröffentlichten und unveröffentlichten Studien gesucht (vgl. Abschnitt 4.5.2).

Im Rahmen der Erstellung des Abschlussberichtes „Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2“ [58] wurde die Studie NN4440-1794 mit dem Vergleich von Repaglinid / Metformin vs. Rosiglitazon / Metformin im Studienregister ClinicalTrials.gov identifiziert. Diese Studie wurde als potenziell relevant für die Nutzenbewertung der Glinide eingestuft und der Studienbericht bei der Firma Novo Nordisk angefragt. Der Studienbericht wurde am 15.12.2008 zur Verfügung gestellt. Anhand der Einschlusskriterien der vorliegenden Nutzenbewertung wurde überprüft, ob diese Studie relevant ist. Die Studie NN440-1794 wurde als Studie mit „unklarer Anwendbarkeit“ eingestuft, da unklar war, inwieweit die Patienten mit einer maximalen Metformindosis vorbehandelt waren, bzw. ca. 16 % der Patienten nicht mit Metformin vorbehandelt wurden. Die Darstellung dieser Studie findet sich in Anhang E1. Zu Nateglinid fanden sich keine zusätzlichen potenziell relevanten Studien.

5.1.1.4 Suche in öffentlich zugänglichen Zulassungsunterlagen

Zur Identifikation relevanter Studien wurden ergänzend die Zulassungsunterlagen der EMEA (*Scientific Discussion*) und FDA (*Medical Reviews* und *Statistical Reviews*), soweit öffentlich zugänglich, überprüft. Nachfolgend sind alle Studien aufgeführt, die in diesen Dokumenten zusätzlich identifiziert und als potenziell relevant eingestuft wurden.

European Medicines Agency (EMA)

Repaglinid

In der *Scientific Discussion* zu NovoNorm[®] von 2004 (EMA) [59] fanden sich Hinweise auf die folgenden zusätzlichen potenziell relevanten Studien:

- Studie mit 281 Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und Nierenschädigung (Seite 7 der *Scientific Discussion*); keine Angabe einer Studiennummer; aufgrund der von der Firma

Novo Nordisk übermittelten Informationen im Weiteren „AGEE-1096“ genannt (siehe 5.1.2.1)

- Hinweis auf den Beginn einer Langzeitstudie mit 6000 Patienten (Seite 9 der *Scientific Discussion*); keine Angabe einer Studiennummer; aufgrund der von der Firma Novo Nordisk übermittelten Informationen im Weiteren „Velentgas 2005“ genannt (siehe 5.1.2.1)

Zu beiden Studien wurde jeweils keine Studiennummer angegeben. Daher war eine Zuordnung zu den in den Unterlagen des Herstellers aufgeführten Studien nicht möglich.

Nateglinid

In der *Scientific Discussion* zu Starlix[®] von 2004 (EMA) [60] fanden sich keine Hinweise auf zusätzliche potenziell relevante Studien.

Food and Drug Administration (FDA)

Repaglinid

Auf der Internetseite <http://www.fda.gov> (letzter Zugriff am 06.09.2007) fanden sich keine relevanten Dokumente zur Identifizierung von zusätzlichen potenziell relevanten Studien.

Nateglinid

Im *Medical Review* und *Statistical Review* zum Zulassungsantrag 21-204 (FDA) [61,62] fanden sich keine Hinweise auf zusätzliche potenziell relevante Studien.

5.1.1.5 Informationen aus der Anhörung zum Vorbericht

Von den Stellungnehmenden wurden keine zusätzlichen relevanten Studien im Rahmen des Anhörungsverfahrens eingereicht.

5.1.1.6 Zusammenfassende Übersicht der identifizierten Studien

Tabelle 3: Übersicht der potenziell relevanten Studien zu Repaglinid

Identifikationsort	Studienbezeichnung
Unterlagen der Firma Novo Nordisk	AGEE/DCD/046/UK [36]; im Weiteren „046“ genannt AGEE/DCD/047/B/F/I [37]; im Weiteren „047“ genannt AGEE/DCD/048/DK/S/N/SF [38]; im Weiteren „048“ genannt AGEE/DCD/049/USA [39]; im Weiteren „049“ genannt AGEE/DCD/050/D/NL [40]; im Weiteren „050“ genannt AGEE/DCD/065/USA [41]; im Weiteren „065“ genannt AGEE-1411 [42]; im Weiteren „1411“ genannt AGEE-1655 [43]; im Weiteren „1655“ genannt Derosa 2003b [44]; Vollpublikation Jibran 2006 [45]; Vollpublikation Ciccarelli 2003 [26]; Abstractpublikation
Zusätzliche Studien aus der bibliografischen Recherche	Abbatecola 2006 [63] Chuang 1999 [35] Derosa 2003a [64] Esposito 2004 [65] Li 2002 [66] Rhee 2008 [31]
Zusätzliche Studien aus den Studienregistern	-
Zusätzliche Studien aus den Zulassungsunterlagen	Velentgas 2005 [67] AGEE-1096 [9]
Zusätzliche Studien aus der Anhörung zum Berichtsplan	-
Im Rahmen eines anderen IQWiG-Berichtes (A05-05A) identifiziert [58]	NN4440-1794 [68]; im Weiteren „1794“ genannt

Tabelle 4: Übersicht der potenziell relevanten Studien zu Nateglinid

Identifikationsort	Studienbezeichnung
Unterlagen der Firma Novartis	<p>CDJN608B351-E-00 [46]; im Weiteren „351“ genannt CDJN608B351-E-01 [47]; im Weiteren „351E“ genannt CDJN608A2308 [48]; im Weiteren „2308“ genannt CDJN608B354 [49]; im Weiteren „354“ genannt CDJN608A2404 [50]; im Weiteren „2404“ genannt CDJN608A2417 [51]; im Weiteren „2417“ genannt CDJN6080105 [52]; im Weiteren „105“ genannt Harada 2006 [53]; Vollpublikation Abstractpublikationen: Horton 2000a [54] Horton 2000b [55] Horton 2000c [56] im Weiteren „351“ genannt Inukai 2006 [32]; Abstractpublikation Ishida 2001 [33]; Abstractpublikation Testa 2000 [57]; im Weiteren „302-QOL“ genannt; Abstractpublikation</p>
Zusätzliche Studien aus der bibliografischen Recherche	-
Zusätzliche Studien aus den Studienregistern	-
Zusätzliche Studien aus den Zulassungsunterlagen	-
Zusätzliche Studien aus der Anhörung zum Berichtsplan	-

5.1.2 Weiterführende Anfrage von Daten

5.1.2.1 Anfrage an die Firma Novo Nordisk (Repaglinid) und Informationsübermittlung

Anfrage

Zu allen in Tabelle 3 aufgeführten Studien potenzieller Relevanz wurden Informationen und / oder Dokumente bei der Firma Novo Nordisk angefragt. Im Folgenden ist der Inhalt der Anfrage dargestellt:

Weder zu den Studien 046, 047, 1411, 1655 und 1794 noch zu den 2 in den öffentlich zugänglichen Zulassungsdokumenten identifizierten, potenziell relevanten Studien waren in den jeweiligen Unterlagen Angaben zu Publikationen vorhanden. Daher wurde zu diesen Studien der Studienbericht angefragt.

Die zu den Studien 048, 049, 050, 065, Derosa 2003b und Jibrán 2006 in den Unterlagen des Herstellers genannten Vollpublikationen ließen relevante Fragen offen. Daher wurden die Studienberichte zu diesen Studien angefragt.

Die anhand der Suche in den Literaturverzeichnissen der Sekundärliteratur identifizierte Vollpublikation zur Studie Chuang 1999 ließ ebenfalls wesentliche Fragen offen. Auch zu dieser Studie wurde der Studienbericht angefragt.

Für die in Ciccarelli 2003 beschriebene Studie wurde in den Unterlagen des Herstellers ausschließlich eine Abstractpublikation aufgeführt. Diese war für eine Studienbewertung nicht ausreichend. Daher wurde ebenfalls der Studienbericht angefragt.

Insgesamt wurden somit zu 15 Studien die Studienberichte angefragt, entweder, weil die Studien bislang nicht bzw. nicht vollständig publiziert waren (8 Studien), oder, weil die Publikationen wesentliche Fragen offenließen (7 Studien).

Darüber hinaus wurde für 4 weitere im Rahmen der bibliografischen Literatursuche identifizierte, nicht aber in den Unterlagen des Herstellers aufgeführte potenziell relevante Studien (Abbatecola 2006, Derosa 2003a, Esposito 2004, Li 2002 [63-66]) angefragt, ob es sich bei diesen Artikeln um Publikationen zu in den Herstellerunterlagen aufgeführten Studien handelt.

Informationsübermittlung

Folgende Dokumente und Informationen wurden von der Firma Novo Nordisk übermittelt:

- Studienberichte für die Studien 046, 047, 048, 049, 050, 065, 1411, 1655 und 1794 sowie für die anhand der Zulassungsunterlagen identifizierte Studie mit 281 Patienten mit

Diabetes mellitus Typ 2 und Nierenschädigung (Studiennummer laut Novo Nordisk AGEE-1096) und die in Chuang 1999 beschriebene Studie (Studiennummer laut Novo Nordisk AGEE/FER/2/TAI)

- Information, dass es sich bei der in den Zulassungsunterlagen identifizierten Langzeitstudie mit 6000 Patienten um eine „Matched Cohort“-Studie handelt; Übermittlung des „Final Reports“, des „Expert Statements“ sowie der Abstractpublikation (Velentgas 2005), in der Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen in dieser Studie publiziert sind; Information darüber, dass die Studienergebnisse zu einer Änderung der Produktinformation durch die EMEA und die deutsche Fachinformation geführt haben
- Information darüber, dass die in den Herstellerunterlagen aufgeführten Studien Ciccarelli 2003, Derosa 2003b und Jibrán 2006 nicht von Novo Nordisk durchgeführt wurden und somit keine Informationen zur Verfügung gestellt werden können
- Information darüber, dass die nicht in den Herstellerunterlagen aufgeführten Studien Abbatecola 2006, Derosa 2003a, Esposito 2004 und Li 2002 nicht von Novo Nordisk durchgeführt wurden und somit keine Informationen zur Verfügung gestellt werden können.

Zusammenfassend wurden somit zu 12 Studien die Studienberichte übermittelt. Bei den weiteren 7 angefragten Studien bzw. Publikationen handelte es sich nicht um von Novo Nordisk gesponserte Studien.

5.1.2.2 Anfrage an die Firma Novartis (Nateglinid) und Informationsübermittlung

Anfrage

Zu allen in Tabelle 4 aufgeführten potenziell relevanten Studien wurden Informationen und / oder Dokumente bei der Firma Novartis angefragt. Im Folgenden ist der Inhalt der Anfrage dargestellt:

Für die Studien 351E, 2404, 2417 und 105 waren in den Unterlagen des Herstellers keine Publikationen angegeben. Daher wurden für diese Studien die Studienberichte angefragt.

Die zu den Studien 351, 2308, 354 und Harada 2006 angegebenen Vollpublikationen ließen relevante Fragen offen. Deshalb wurden auch zu diesen Studien die Studienberichte angefragt.

Für die in Horton 2000a, Horton 2000b und Horton 2000c sowie die in Inukai 2006, Ishida 2001 und Testa 2000 beschriebenen Studien wurde in den Herstellerunterlagen jeweils lediglich auf die angegebenen Abstractpublikationen verwiesen. Diese waren für eine Studienbewertung nicht ausreichend. Daher wurden ebenfalls die Studienberichte angefragt.

Insgesamt wurden somit zu allen 12 in den Herstellerunterlagen identifizierten potenziell relevanten Studien zu Nateglinid die Studienberichte angefordert, entweder weil die Studien bislang nicht bzw. nicht vollständig publiziert waren (8 Studien) oder weil die vorliegenden Publikationen wesentliche Fragen offenließen (4 Studien).

Informationsübermittlung

Folgende Dokumente wurden von der Firma Novartis übermittelt:

- Studienberichte für die Studien 351, 351E, 2308, 354, 2404, 2417 und 105
- Information darüber, dass es sich bei den in der Studienliste aufgeführten Publikationen Harada 2006, Inukai 2006 und Ishida 2001 nicht um Novartis-Studien, sondern um vermutlich von der Firma Ajinomoto Co. Inc. durchgeführte Studien handelt, die Starlix[®] einlizenzieren ließ
- Information, dass es sich bei den Abstractpublikationen Horton 2000a, b und c um Veröffentlichungen zur Studie 351 handelt
- Übermittlung der in Testa 2000 beschriebenen Auswertung der Daten zur Lebensqualität (QoL) der Studie CDJN608B302 (im Weiteren „302-QoL“ genannt); diese Auswertung wurde laut Novartis unabhängig von der Firma Novartis durchgeführt

Zusammenfassend wurden somit Studienberichte zu 7 angefragten Studien übermittelt. Bei den weiteren 5 angefragten Studien handelte es sich entweder nicht um Novartis-Studien (3 Studien) oder um eine unabhängig von Novartis durchgeführte Auswertung der QoL-Daten einer Novartis-Studie (1 Studie) sowie um eine Doppelnennung (Horton 2000 a, b, c).

5.1.2.3 Anfrage an Autoren und Informationsübermittlung

Anfragen an Autoren nach Zusatzinformationen identifizierter Vollpublikationen zu nicht industriegesponserten Studien

Die in den Vollpublikationen Abbatecola 2006, Derosa 2003a, Derosa 2003b, Esposito 2004, Jibrán 2006 und Li 2002 beschriebenen Studien zu Repaglinid sowie die in Harada 2006 beschriebene Studie zu Nateglinid ließen relevante Fragen offen. Da es sich bei diesen Studien nicht um Novo Nordisk- bzw. Novartis-Studien handelte, wurden die entsprechenden Autoren angefragt, ob diese generell zur Übermittlung von Studieninformationen bereit seien.

Nach der Zusage der Autorin Abbatecola wurden wichtige Angaben zur maximal möglichen Glibenclamiddosierung in der Studie übermittelt, was zum Einschluss dieser potenziell relevanten Studie in die Nutzenbewertung geführt hat.

Vom Autor Li wurde ein Abstract zu der Studie übermittelt, das keine zusätzlichen Informationen zu der vorliegenden Vollpublikation enthielt.

Von den weiteren Autoren wurde bis zur Fertigstellung des vorliegenden Berichts keine Antwort übermittelt. Daraus ergaben sich die folgenden Konsequenzen: Für Esposito 2004 und Jibrán 2006 blieben relevante Fragen bez. der tatsächlich in den Studien verabreichten maximalen Dosierungen von Glibenclamid offen. Da in beiden Studien die laut Angaben in der Vollpublikation maximal möglichen Glibenclamiddosierungen oberhalb der gemäß Fachinformation zugelassenen Maximaldosis lagen, wurden diese Studien nicht in die Nutzenbewertung eingeschlossen. Für die in Derosa 2003a und Derosa 2003b publizierten Studien konnten aufgrund fehlender Studieninformationen u. a. zu den Safetyaspekten der Studie keine Aussagen getroffen werden.

Anfragen an Autoren von Abstractpublikationen nicht industriegesponserter Studien bezüglich der Übermittlung der Vollpublikation

Die Autoren der Abstractpublikationen Ciccarelli 2003 und Mugellini 2003 (Repaglinid) sowie Inukai 2006 und Ishida 2001 (Nateglinid) wurden bez. der Übermittlung der ggf. vorhandenen Vollpublikation sowie des Studienberichts angefragt.

In den Publikationen Ciccarelli 2003 und Mugellini 2003 wird die gleiche Studie beschrieben. Da von beiden Erstautoren in den Abstracts nur unzureichende Kontaktadressen angegeben waren, wurde stellvertretend der Koautor Derosa kontaktiert. Es wurde bis zur Fertigstellung des vorliegenden Berichts keine Antwort übermittelt.

Vom Autor Inukai wurde die Information übermittelt, dass in dem Abstract die 3-Jahres-Ergebnisse der auf 5 Jahre angelegten Studie präsentiert sind. Eine Vollpublikation der Studienergebnisse sei für das Jahr 2009 vorgesehen. Auf die spezifische Anfrage nach Informationen zur Anwendung von Nateglinid als Mono- oder Kombinationstherapie in der Studie wurde bis zur Fertigstellung des vorliegenden Berichts nicht geantwortet.

Vom Autor Ishida wurde bis zur Fertigstellung des vorliegenden Berichts keine Antwort übermittelt.

5.1.3 Konsequenzen der weiterführenden Übermittlung von Daten und Informationen

Anhand der Informationen und Unterlagen, die seitens der Hersteller und Autoren zu den angefragten Studien übermittelt wurden, wurden diese entweder in die Nutzenbewertung eingeschlossen, als Studien unklarer Anwendbarkeit eingestuft (siehe Anhang E) oder aus der Nutzenbewertung ausgeschlossen. In Tabelle 5 und Tabelle 6 sind die identifizierten Studien unter Angabe des Ein- / Ausschlussgrundes bzw. unter Angabe der weiteren Konsequenz aus der übermittelten Information aufgeführt.

A) Repaglinid

Tabelle 5: Konsequenz der Übermittlung von Daten und Informationen zu Studien mit Repaglinid

Studien- bezeichnung	Konsequenz
047	Einschluss in die Nutzenbewertung
050	Einschluss in die Nutzenbewertung
065	Einschluss in die Nutzenbewertung
1411	Einschluss von 2 Therapiearmen dieser Studie in die Nutzenbewertung. Der dritte Therapiearm dieser Studie (= Kombinationstherapie von Repaglinid mit Metformin) wurde nicht in die Nutzenbewertung eingeschlossen, da die Patienten laut Angaben im Studienbericht nicht die gemäß Fachinformation bei Durchführung einer Repaglinid-Metformin-Kombinationstherapie geforderte Metformin-Vorbehandlung erhalten haben. Dieser Therapiearm ist in Anhang E als Studie unklarer Anwendbarkeit aufgeführt.
Abbatecola 2006	Einschluss in die Nutzenbewertung
Derosa 2003a	Einschluss in die Nutzenbewertung
Derosa 2003b	Einschluss in die Nutzenbewertung
Li 2002	Einschluss in die Nutzenbewertung
046	Kein Einschluss in die Nutzenbewertung, da die Glibenclamiddosierung in der Vergleichsgruppe nicht der gemäß Fachinformation zugelassenen maximalen Tagesdosis von Glibenclamid entspricht.
048	Kein Einschluss in die Nutzenbewertung, da in der Studie eine in Deutschland nicht zugelassene Vergleichsintervention (Glipizid) angewandt wurde.
049	Kein Einschluss in die Nutzenbewertung, da die Glibenclamiddosierung in der Vergleichsgruppe nicht der gemäß Fachinformation zugelassenen maximalen Tagesdosis von Glibenclamid entspricht.
1655	Kein Einschluss in die Nutzenbewertung, da es sich um eine nicht-randomisierte Studie handelt. Zudem beträgt die Studiendauer 18 Wochen.

(Fortsetzung)

Tabelle 5 (Fortsetzung): Konsequenz der Übermittlung von Daten und Informationen zu Studien mit Repaglinid

Studien- bezeichnung	Konsequenz
AGEE/FER/2/TAI (Chuang 1999)	Kein Einschluss in die Nutzenbewertung: Obwohl laut den Einschlusskriterien dieser Studie ausschließlich Patienten mit einer Diät- oder Sulfonylharnstoff-Vorbehandlung eingeschlossen wurden, geht aus den Auswertungen hervor, dass ein beträchtlicher Anteil der Patienten (ca. 60 % in den jeweiligen Gruppen) während der Studie Metformin erhalten hat. Somit kann diese Studie weder als „Monotherapiestudie“ noch als „Kombinationstherapiestudie“ sicher eingestuft werden. Eine separate Auswertung für die beiden „Kollektive“ ist nur für den HbA1c-Wert vorhanden, ansonsten für keinen weiteren für die Nutzenbewertung relevanten Endpunkt.
AGEE-1096	Kein Einschluss in die Nutzenbewertung, da es sich um eine nicht-randomisierte Studie handelt. Zudem beträgt die Studiendauer ca. 4 Monate.
„Matched-Cohort“- Studie (Velentgas 2005)	Kein Einschluss in die Nutzenbewertung, da es sich um eine nicht-randomisierte Studie handelt.
Cicarelli 2003 Mugellini 2003	Kein Einschluss in die Nutzenbewertung, da keine Vollpublikation vorliegt.
Esposito 2004	Kein Einschluss in die Nutzenbewertung, da die maximal mögliche Glibenclamiddosierung in der Vergleichsgruppe nicht der gemäß Fachinformation zugelassenen maximalen Tagesdosis von Glibenclamid entspricht.
Jibran 2006	Kein Einschluss in die Nutzenbewertung, da die maximal mögliche Glibenclamiddosierung in der Vergleichsgruppe nicht der gemäß Fachinformation zugelassenen maximalen Tagesdosis von Glibenclamid entspricht.
NN4440-1794 (Rhee 2008)	Kein Einschluss in die Nutzenbewertung, da unklar blieb, inwieweit die Patienten mit einer maximal verträglichen Metformindosis vorbehandelt wurden, in den ersten 4 Wochen der Studie eine Hochtitrierung auf 2000 – 2500 mg Metformin erfolgte bzw. ca. 16 % der Patienten nicht mit Metformin vorbehandelt waren.

B) Nateglinid

Tabelle 6: Konsequenz der Übermittlung von Daten und Informationen zu Studien mit Nateglinid

Studien- bezeichnung	Konsequenz
2308	Einschluss in die Nutzenbewertung
354	Einschluss in die Nutzenbewertung
351	Kein Einschluss in die Nutzenbewertung, da die Patienten entweder eine Nateglinid-Monotherapie erhielten oder Nateglinid in Kombination mit Metformin als Primärtherapie angewandt wurde. Die Ergebnisse des Arms „Nateglinid + Metformin“ dieser placebokontrollierten Studie wurden als „unklar anwendbar“ eingestuft. Die Studiencharakteristika und -ergebnisse wurden allerdings nicht in Anhang E („Studien unklarer Anwendbarkeit“) aufgeführt, da placebokontrollierte Studien gemäß Abschnitt 4.4 des Berichts nur dann berücksichtigt werden, wenn keine Studie mit einer aktiven Vergleichssubstanz vorliegt oder wenn zusätzliche patientenrelevante Endpunkte berichtet werden. Beide Kriterien waren für die Studie 351 nicht erfüllt (vgl. auch Anhang E).
351E	Kein Einschluss in die Nutzenbewertung, da es sich um die Extensionsstudie zur Studie 351 handelt, die aufgrund des oben angegebenen Ausschlussgrunds nicht in die Nutzenbewertung eingeschlossen wurde. Zudem nahmen 43 % der ursprünglich randomisierten Patienten nicht an der Extensionsstudie teil. Für die Extensionsphase kann somit nicht von einer Vergleichbarkeit der Gruppen durch Randomisierung ausgegangen werden.
302-QoL	Kein Einschluss in die Nutzenbewertung, da die Studie 302, für die in diesem Dokument die QoL-Daten ausgewertet wurden, mit Patienten durchgeführt wurde, die keine medikamentöse Vorbehandlung erhielten. Weder aus den von der Firma Novartis zugesandten Unterlagen noch aus dem Abstract zu der Studie (Testa 2000) geht hervor, ob Nateglinid in Kombination mit Metformin verabreicht wurde.
2404	Kein Einschluss in die Nutzenbewertung, da laut Studienbericht mehr als 70 % der eingeschlossenen Patienten eine Nateglinid-Monotherapie erhielten (nicht zulassungskonform).
2417	Kein Einschluss in die Nutzenbewertung, da es sich laut Studienbericht um eine Crossover-Studie mit einer Dauer von 2 x 4 Wochen (plus 3 Wochen Wash-out-Phase) handelt.
105	Kein Einschluss in die Nutzenbewertung, da die Glibenclamiddosierung in der Vergleichsgruppe nicht der gemäß Fachinformation zugelassenen maximalen Tagesdosis von Glibenclamid entspricht.

(Fortsetzung)

Tabelle 6 (Fortsetzung): Konsequenz der Übermittlung von Daten und Informationen zu Studien mit Nateglinid

Studienbezeichnung	Konsequenz
Harada 2006	Kein Einschluss in die Nutzenbewertung. Aus der Vollpublikation geht nicht hervor, ob es sich um eine randomisierte Studie handelt. Vom Autor wurde bis zur Fertigstellung des vorliegenden Berichts keine Antwort übermittelt.
Inukai 2006	Kein Einschluss in die Nutzenbewertung, da keine Vollpublikation vorliegt. Ein Studienbericht wurde vom Autor nicht übermittelt.
Ishida 2001	Kein Einschluss in die Nutzenbewertung, da keine Vollpublikation vorliegt. Vom Autor wurde bis zur Fertigstellung des vorliegenden Berichts keine Antwort übermittelt.

5.1.3.1 Resultierender Studienpool

Die Recherche in bibliografischen Datenbanken und Studienregistern sowie die Anfragen an Hersteller ergaben insgesamt 10 Studien mit sicherer Relevanz. Für weitere 3 Studien war die Relevanz auf Basis der Informationen nicht abschließend zu klären. Eine zusammenfassende Übersicht über den Studienpool ist in Tabelle 7 dargestellt. Abbildung 3 zeigt zuvor, wie sich die 10 Studien sicherer Relevanz auf die beiden untersuchten Glinide aufteilen.

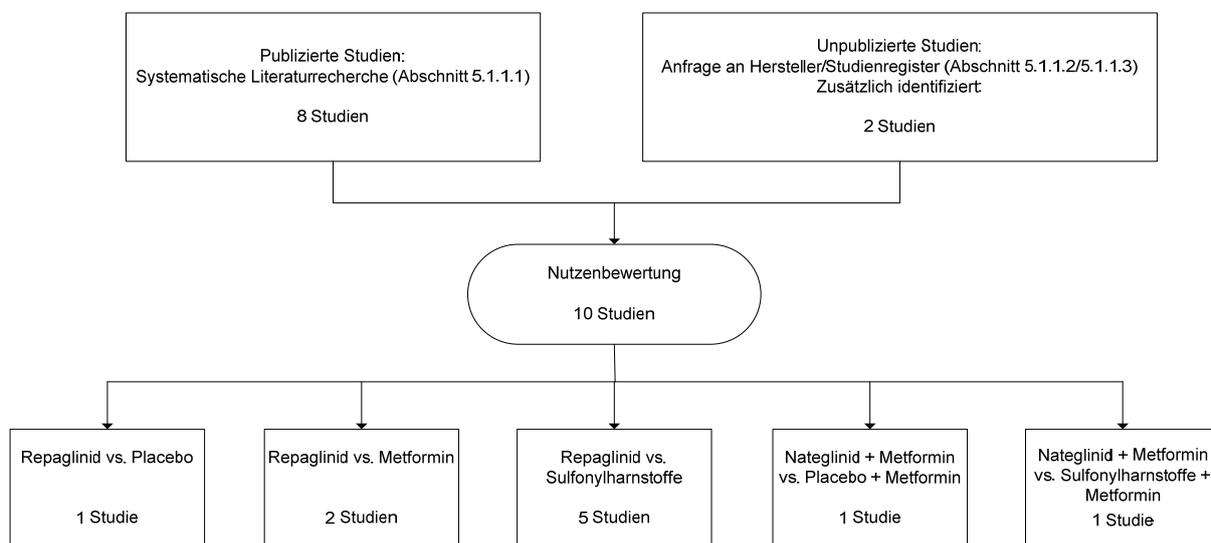


Abbildung 3: Studienpool zur Nutzenbewertung der Glinide bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2

Tabelle 7: Studienpool

Vergleich	Relevant	Vollpublikation vorhanden ^a		Einschluss in den Bericht
		Publikation ^b	Studienbericht	
Repaglinid vs. Placebo				
065	ja	Jovanovic 2000	ja	ja
Repaglinid vs. Metformin				
Derosa 2003b	ja	Derosa 2003b	nein	ja
1411	ja	nein	ja	ja
Repaglinid vs. Sulfonylharnstoffe				
050	ja	Wolffenbittel 1999	ja	ja
Abbatecola 2006	ja	Abbatecola 2006	nein	ja
047	ja	nein	ja	ja
Derosa 2003a	ja	Derosa 2003a	nein	ja
Li 2002	ja	Li 2002	nein	ja
Repaglinid + Metformin vs. Sulfonylharnstoffe + Metformin				
Ciccarelli 2003 Mugellini 2003	potenziell	Abstractpublikationen: Ciccarelli 2003 Mugellini 2003	nein	nein ^c
Nateglinid + Metformin vs. Placebo + Metformin				
354	ja	Marre 2002	ja	ja
Nateglinid + Metformin vs. Sulfonylharnstoffe + Metformin				
2308	ja	Ristic 2006	ja	ja
Inukai 2006	potenziell	Abstractpublikation: Inukai 2006	nein	nein ^c
Ishida 2001	potenziell	Abstractpublikation: Ishida 2001	nein	nein ^c
<p>a: Wie in Abschnitt 4.1.6 definiert.</p> <p>b: Hierunter sind öffentlich zugängliche Vollpublikationen in Fachzeitschriften zu verstehen.</p> <p>c: Es handelt sich um Abstractpublikationen zu nicht industriegesponserten Studien, die für eine Studienbewertung nicht ausreichend waren. Auf die Autorenanfrage zur Übermittlung einer Vollpublikation oder des Studienberichts wurde bis zur Fertigstellung des vorliegenden Berichts nicht geantwortet.</p>				

In die vorliegende Nutzenbewertung wurden nur Studien eingeschlossen, in denen die in der Studie eingesetzten Wirkstoffe (Interventions- und Kontrollgruppe) in Deutschland für das Anwendungsgebiet grundsätzlich zugelassen waren. Für die Durchführung der Kombinationstherapie eines Glinids mit Metformin ist gemäß der Zulassung der Glinide die vorherige Gabe von Metformin allein (Repaglinid) bzw. die Gabe einer maximal tolerierbaren Metformindosis (Nateglinid) notwendig. Für Repaglinid wurden keine Publikationen oder Studienberichte zur Kombinationstherapie mit Metformin identifiziert, die dieses Kriterium erfüllen. Für eine Studie blieb dies unklar, da die Autorenanfrage zu dieser Studie nicht beantwortet wurde [26].

Die Studien, in denen Repaglinid bzw. Nateglinid in der Kombinationstherapie mit Metformin ohne die gemäß Zulassung notwendige vorherige Metformingabe angewandt wurden, sind in Anhang E aufgeführt.

Für die einzelnen Informationsquellen werden im Weiteren folgende Begriffe verwendet: „Publikation“ für öffentlich zugängliche Dokumente in Fachzeitschriften; „Studienberichte“ für von den Herstellern übermittelte Studienberichte. Als primäre Informationsquelle wurde in der Regel, sofern vorhanden, die Publikation als öffentlich zugängliche Quelle betrachtet. Studienberichte wurden nur dann berücksichtigt, wenn die Angaben in den jeweiligen Publikationen nicht hinreichend, unklar oder diskrepant waren. Diskrepante Angaben zwischen Publikation und Studienbericht wurden ggf. dargestellt, sofern sie für die Bewertung erhebliche Bedeutung hatten.

5.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeflossenen Studien

5.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

In Tabelle 8 bis Tabelle 19 sind Angaben zum Design sowie zum jeweils eingeschlossenen Patientenkollektiv der 10 in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien zu Repaglinid und Nateglinid aufgeführt.

Insgesamt wurden 8 Studien zu Repaglinid und 2 Studien zu Nateglinid eingeschlossen. Diese wurden zumeist in Europa, Nordamerika, Kanada und Südafrika durchgeführt. Alle 10 Studien wurden als Parallelgruppenvergleich durchgeführt. Davon handelt es sich bei 6 Studien um ein doppelblindes (4 Repaglinidstudien, 2 Nateglinidstudien) und bei 4 Studien um ein offenes Studiendesign (4 Repaglinidstudien). In den betrachteten Studien waren ausschließlich Erwachsene eingeschlossen. Studien mit Kindern oder Jugendlichen lagen nicht vor. Patienten mit schwerwiegenden Vorerkrankungen waren aus den meisten Studien ausgeschlossen. In keiner Studie waren Patienten mit kardialen Vorerkrankungen eingeschlossen. Mit einer maximalen Behandlungsdauer von ca. 1 Jahr (12 bis 14 Monate: 5 Repaglinidstudien) war keine der Studien auf den Nachweis des Nutzens oder Schadens des jeweiligen Präparates über mehrere Jahre ausgelegt.

Studien zu Repaglinid

In allen 8 identifizierten Studien zu Repaglinid wurden die Prüflintervention sowie die Vergleichsbehandlung jeweils als Monotherapie angewandt. Relevante Studien zur ebenfalls zugelassenen Kombinationstherapie von Repaglinid mit Metformin fanden sich nicht. Bei den 8 Studien mit Repaglinid handelte es sich bei einer Studie um eine placebokontrollierte Studie, in 2 weiteren Studien wurde Repaglinid mit Metformin und in den 5 verbleibenden Studien mit Sulfonylharnstoffen verglichen. Zum Vergleich von Repaglinid mit anderen blutzuckersenkenden Therapien fanden sich keine relevanten Studien.

Repaglinid vs. Placebo

In der doppelblinden placebokontrollierten Studie 065 wurden 2 verschiedene Repagliniddosierungen mit einer Placebogabe verglichen. Die in der Studie maximal möglichen Repagliniddosierungen lagen bei 3 mg/Tag bzw. 12 mg/Tag und betragen somit 19 % bzw. 75 % der gemäß Fachinformation empfohlenen maximalen Tagesdosis von 16 mg. Die Studie wurde in einem doppelblinden Design durchgeführt und umfasste eine Behandlungsdauer von 24 Wochen. Insgesamt waren 361 Patienten eingeschlossen, die sich im Sinne einer 2:2:1-Randomisierung auf die 3 Behandlungsgruppen aufteilten. Der Zeitraum der Diabeteserkrankung betrug im Mittel ca. 6 Jahre.

Weder im Studienbericht noch in der Publikation (Jovanovic 2000) war der primäre Endpunkt dieser Studie explizit angegeben. Neben Veränderungen des HbA1c-Werts wurden auch Sicherheitsaspekte berücksichtigt. Im Vergleich zu den weiteren eingeschlossenen Studien wiesen die Patienten in dieser Studie einen sehr hohen Ausgangs-HbA1c-Wert auf (8,6 % bis 8,9 %).

Repaglinid vs. Metformin

Zur Untersuchung des Vergleichs zwischen Repaglinid und Metformin fanden sich 2 relevante Studien, die beide als offener Parallelgruppenvergleich durchgeführt wurden. Insgesamt waren 234 Patienten in diese Studien eingeschlossen, deren Erkrankung im Mittel seit 4 bis 5 Jahren (Derosa 2003b) bzw. seit ca. 2 Jahren (1411) bekannt war. Die beiden Studien unterschieden sich hinsichtlich des BMI zu Studienbeginn und der Behandlungsdauer: Bei der in Derosa 2003b beschriebenen Studie handelte es sich um eine 14-Monats-Studie (inklusive einer 8-wöchigen Titrationsphase) mit Patienten mit einem BMI von ca. 25 kg/m² zu Studienbeginn. Die Studie 1411 hatte hingegen eine Laufzeit von 24 Wochen (inklusive einer 4-wöchigen Titrationsphase) und der BMI zu Studienbeginn betrug ca. 30 kg/m².

Auch die in den Studien verabreichten maximalen Repagliniddosierungen waren unterschiedlich. In Derosa 2003b lag die maximal mögliche Tagesdosis bei 25 % (4 mg) der gemäß Fachinformation empfohlenen maximalen Tagesdosis (16 mg), während dieser Anteil

in der Studie 1411 38 % (6 mg) betrug. Die maximale Metformindosis der Vergleichsgruppen war mit 2500 mg/Tag (Derosa 2003b) und 2550 mg/Tag (1411) in den Studien vergleichbar und machte 83 % bzw. 85 % der gemäß Fachinformation empfohlenen maximalen Metformintagesdosis aus.

Primärer Endpunkt in der Studie 1411 war die Veränderung des HbA1c-Werts am Studienende. Für die Studie Derosa 2003b war der primäre Endpunkt nicht explizit angegeben. In beiden Studien wurden neben dem HbA1c-Wert auch Sicherheitsaspekte berücksichtigt.

Repaglinid vs. Sulfonylharnstoffe

Es fanden sich 5 Studien, in denen Repaglinid mit verschiedenen Sulfonylharnstoffen verglichen wurde. 2 der 5 Studien untersuchten Repaglinid im Vergleich zu Glibenclamid, die 3 weiteren Studien verglichen Repaglinid jeweils mit Gliclazid, Glimepirid oder Gliquidon. 2 der 5 Studien wiesen ein offenes Studiendesign auf (1 Studie zu Glibenclamid, 1 Studie zu Gliquidon), die übrigen 3 Studien waren doppelblind (je 1 Studie zu Glibenclamid, Gliclazid, Glimepirid). Insgesamt waren 695 Patienten in der Repaglinidgruppe und 443 Patienten in den Sulfonylharnstoffgruppen eingeschlossen.

Die Studien Abbatecola 2006 und Li 2002 unterschieden sich in mehreren relevanten Aspekten des Studiendesigns und der Studiendurchführung von den übrigen Studien. Beide Studien waren offene Studien mit älteren Patienten (> 60 Jahre), während bei den Studien 050, 047 und Derosa 2003a ein doppelblindes Studiendesign vorlag und das mittlere Alter der eingeschlossenen Patienten 54 bis 61 Jahre betrug. Die Studie Li 2002 hatte zudem abweichend von den übrigen 1-Jahres-Studien eine Laufzeit von 24 Wochen und wurde in China durchgeführt. Für Abbatecola 2006 blieb der Durchführungsort aufgrund fehlender Angaben unklar.

Auch hinsichtlich der Repagliniddosierung wichen die Studien Li 2002 und Abbatecola 2006 von den weiteren Studien ab. Während die maximal mögliche Repaglinidtagesdosis in beiden Studien bei lediglich 1,5 mg (Li 2002) bzw. 4 mg (Abbatecola 2006) lag – das entspricht 9 % bzw. 25 % der gemäß Fachinformation empfohlenen maximalen Tagesdosis -, betrug diese in den Studien 050 und 047 12 mg (75 %). Die Publikation Derosa 2003a enthielt keine Angaben zur maximalen Repagliniddosierung.

Die Sulfonylharnstoff-Dosierungen der Vergleichsgruppen lagen in den Studien 050, Abbatecola 2006 und Li 2002 zwischen 75 % und 100 % der gemäß Fachinformation maximal empfohlenen Tagesdosis. In der Studie 047 wurde in der Vergleichsgruppe der Sulfonylharnstoff Gliclazid verwendet. Die maximal mögliche Dosierung betrug 240 mg/Tag. Da in der Fachinformation keine Angaben zur maximal empfohlenen Tagesdosis von Gliclazid vorhanden waren, konnte der prozentuale Anteil an der gemäß Fachinformation

maximal empfohlenen Dosis nicht berechnet werden. Für Derosa 2003a blieb die Glimepirid-dosierung in der Publikation insgesamt unklar.

Die Diabetesdauer der in die Studien eingeschlossenen Patienten war lediglich in 3 Studien berichtet. Mit einer mittleren Erkrankungsdauer der Patienten von einem Jahr wich die Studie Abbatecola 2006 von den weiteren 2 Studien (050, 047) ab, in denen die eingeschlossenen Patienten eine mittlere Diabetesdauer von ca. 7 bis 11 Jahre aufwiesen. Für Derosa 2003a und Li 2002 lagen keine Angaben zur Diabetesdauer vor.

In allen Studien wurden Daten zum HbA1c erhoben. In 3 Studien wurde der HbA1c-Wert explizit als primäres Zielkriterium definiert (050, Abbatecola 2006, 047). Der HbA1c-Wert lag in diesen Studien zu Studienbeginn im Mittel homogen zwischen 7,0 % bis 7,3 %. In den beiden anderen Studien Derosa 2003a und Li 2002 lag der Ausgangs-HbA1c-Wert im Mittel bei 7,8 % bis 8,2 %.

In allen 5 Studien wurden Sicherheitsparameter inklusive Hypoglykämien erhoben, wobei sich in Derosa 2003a keine Ergebnisse zu Hypoglykämien fanden.

Gemeinsame Auswertung der vorliegenden Studien

Innerhalb der Wirkstoffgruppen sollten die vorliegenden Studien jeweils meta-analytisch zusammengefasst werden. Für den Vergleich Repaglinid vs. Sulfonylharnstoffe lagen dabei folgende Ausnahmen vor:

Die Studie Li 2002 wich in mehreren relevanten Aspekten des Studiendesigns und der Studiendurchführung von den übrigen Studien ab. Zudem fehlten in der vorliegenden Publikation wesentliche – für die Bewertung der Studienergebnisse notwendige – demografische Basisdaten. Unabhängig davon ist aufgrund der Studiendauer und der Studiengröße nicht davon auszugehen, dass das Gesamtergebnis durch diese Studie maßgeblich beeinflusst wird. Die Informationen aus der Publikation Li 2002 wurden daher lediglich der Vollständigkeit halber in der Tabelle dargestellt. Eine weitere, textliche Ausarbeitung erfolgte nicht.

Die in Abbatecola 2006 beschriebene Studie unterschied sich ebenfalls in mehreren Aspekten des Studiendesigns von den übrigen Studien zum Vergleich von Repaglinid mit Sulfonylharnstoffen. Darüber hinaus lagen in der Publikation keine bzw. keine vollständigen Angaben zu den relevanten Zielgrößen des Berichts vor oder es traten keine Ereignisse auf. Aufgrund dessen war ein Einschluss in die Meta-Analysen nicht sinnvoll.

Tabelle 8: Bewertete Studien – Übersicht (Repaglinid vs. Placebo oder Metformin)

Vergleich Studie	Studiendesign	Studiendauer	Zahl der Patienten	Setting und Zeitraum der Durchführung	Berichtsbezogene Zielkriterien ^a
Repaglinid vs. Placebo					
065	RCT, doppelblind, parallel	Wash-out-Phase: 2 Wochen Behandlungsphase: 24 Wochen	140 [Repaglinid 3 x 1 mg/Tag] 146 [Repaglinid 3 x 4 mg/Tag] 75 [Placebo]	20 Zentren USA 03/1996 – 01/1997	primär: k. A. weitere: HbA1c, Hypoglykämien, sonstige unerwünschte Ereignisse
Repaglinid vs. Metformin					
Derosa 2003b	RCT, offen, parallel	Wash-out-Phase: 4 Wochen Behandlungsphase: 14 Monate (inkl. 8 Wochen Titrationsphase)	56 [Repaglinid] 56 [Metformin]	monozentrisch Italien Zeitraum unklar	primär: k. A. weitere: Hypoglykämien, sonstige unerwünschte Ereignisse, HbA1c
1411	RCT, offen, parallel	Behandlungsphase: 24 Wochen (inkl. 4 Wochen Titrationsphase)	62 [Repaglinid] 60 [Metformin]	24 Zentren Spanien 03/2002 – 10/2004	primär: HbA1c weitere: Hypoglykämien, sonstige unerwünschte Ereignisse
RCT: randomisierte kontrollierte Studie k. A.: keine Angaben <i>kursiv</i> : Angaben laut jeweiligem Studienbericht; in öffentlich zugänglichen Publikationen keine oder unzureichende Angaben					

^a Unter Berücksichtigung der im Abschnitt „Methodik“ genannten patientenrelevanten Therapieziele.

Tabelle 9: Bewertete Studien – Übersicht (Repaglinid vs. Sulfonylharnstoffe)

Vergleich Studie	Studien-design	Studiendauer	Zahl der Patienten	Setting und Zeitraum der Durchführung	Berichtsbezogene Zielkriterien ^a
Repaglinid vs. Sulfonylharnstoffe					
050	RCT, doppelblind, parallel	Behandlungsphase: 14 Monate (inkl. 6 – 8 Wochen Titrationsphase)	286 [Repaglinid] 139 [Glibenclamid]	42 Zentren Europa 11/1994 – 07/1996	primär: HbA1c weitere: Hypoglykämien, sonstige unerwünschte Ereignisse
Abbatecola 2006	RCT, offen, parallel	Behandlungsphase: 12 Monate (inkl. 3 Wochen Titrationsphase)	77 [Repaglinid] 79 [Glibenclamid]	Zahl der Zentren unklar Region unklar 09/2001 – 09/2004	primär: HbA1c ^b weitere: Hypoglykämien, sonstige unerwünschte Ereignisse
047	RCT, doppelblind, parallel	Behandlungsphase: 14 Monate (inkl. 6 – 8 Wochen Titrationsphase)	206 [Repaglinid] 99 [Gliclazid]	41 Zentren Europa 11/1994 – 08/1996	primär: HbA1c weitere: Hypoglykämien, sonstige unerwünschte Ereignisse,
Derosa 2003a	RCT; doppelblind, parallel	Wash-out-Phase: 4 Wochen Behandlungsphase: 14 Monate (inkl. 8 Wochen Titrationsphase)	66 [Repaglinid] 66 [Glimepirid]	monozentrisch Italien Zeitraum unklar	primär: k. A. weitere: HbA1c, unerwünschte Ereignisse
Li 2002	RCT, offen, parallel	Behandlungsphase: 24 Wochen „	60 [Repaglinid] 60 [Gliquidon]	Zahl der Zentren unklar China 03/2000 – 05/2001	primär: k. A. weitere: HbA1c, Hypoglykämien, sonstige unerwünschte Ereignisse
k. A.: keine Angaben; RCT: randomisierte kontrollierte Studie kursiv: Angaben laut jeweiligem Studienbericht; in öffentlich zugänglichen Publikationen keine oder unzureichende Angaben					

^a Unter Berücksichtigung der im Abschnitt „Methodik“ genannten patientenrelevanten Therapieziele.

^b Weitere primäre Zielgrößen waren: „Coefficient of variation of fasting plasma glucose“, „Coefficient of variation of postprandial glucose“ und „Cognition composite score“. Die Fallzahlplanung wurde in dieser Studie für die MMSE (Mini-Mental State Examination) durchgeführt.

Tabelle 10: Ein- / Ausschlusskriterien für Patienten (Repaglinid vs. Placebo oder Metformin)

Studie	Kriterien der Diabetes-Diagnosestellung	Alter [Jahre]	Diabetesdauer	Patientenbezogene Merkmale						
				Hypertonie	Kardiale Erkrankungen	Zerebrale Erkrankungen	Gefäßbedingte Erkrankungen ^a	Nieren-erkrankungen	Leber-erkrankungen	Diabetesassoziierte Erkrankungen
Repaglinid vs. Placebo										
065	WHO 1985	40 – 75	≥ 6 Monate	o	o					o
Repaglinid vs. Metformin										
Derosa 2003b	k. A.	k. A.	> 6 Monate	o	o				o	
1411	WHO ^b	≥ 35 und ≤ 75	k. A.		o		o	o	o	o
o: Ausschlusskriterium k. A.: keine Angaben WHO: World Health Organization										

^a Nicht kardiale und nicht zerebrale Erkrankungen.^b Keine Angabe einer Jahreszahl.

Tabelle 11: Diabetes bezogene Ein- / Ausschlusskriterien für Patienten in den Studien (Repaglinid vs. Sulfonylharnstoffe)

Studie	Kriterien der Diabetes-Diagnosestellung	Alter [Jahre]	Diabetesdauer	Patientenbezogene Merkmale						
				Hypertonie	Kardiale Erkrankungen	Zerebrale Erkrankungen	Gefäßbedingte Erkrankungen ^a	Nieren-erkrankungen	Leber-erkrankungen	Diabetesassoziierte Erkrankungen
050	WHO 1985	40 – 75	> 6 Monate	o	o			o	o	o
Abbatecola 2006	k. A.	„older patients“	k. A.	o	o	o	o			o
047	WHO ^b	40 – 75	> 6 Monate	o	o			o	o	o
Derosa 2003a	ADA 2001	k. A.	≥ 6 Monate	o	o			o		
Li 2002	WHO 1999	> 60	> 3 Monate		o			o	o	

o: Ausschlusskriterium
k. A.: keine Angaben
WHO: World Health Organization
ADA: American Diabetes Association

^a Nicht kardiale und nicht zerebrale Erkrankungen.^b Keine Angabe einer Jahreszahl.

Tabelle 12: Blutzuckersenkende Therapie in den eingeschlossenen Studien (Repaglinid vs. Placebo oder Metformin)

Studie	Interventionsgruppe (inkl. Dosierung)	Prozent der maximalen Dosierung ^a	Vergleichsgruppe (inkl. Dosierung)	Prozent der maximalen Dosierung	Behandlung in der Run-in- Phase	Weitere blutzuckersenkende Behandlung
Repaglinid vs. Placebo						
065	Repaglinid 3 x 1 mg/Tag 3 x 4 mg/Tag jeweils Fixdosis	19 % 75 %	Placebo - -	-	- ^b	k. A.
Repaglinid vs. Metformin						
Derosa 2003b	Repaglinid Beginn: 2 x 0,5 mg/Tag Steigerung über 8 Wochen auf 2 – 4 mg/Tag in 3 Dosen mittlere Dosis: 3 mg/Tag	25 %	Metformin Beginn: 2 x 500 mg/Tag Steigerung über 8 Wochen auf 1500 – 2500 mg/Tag in 3 Dosen; mittlere Dosis: 2000 mg/Tag	83 %	Placebo	kalorien-kontrollierte Diät, Sport im aerobischen Bereich
1411	<i>Repaglinid</i> <i>3 x 0,5 bis 3 x 2 mg/d (Höchstdosis)</i> <i>Dosisanpassung bis Woche 4,</i> <i>dann fixe Dosis</i>	38 %	<i>Metformin</i> <i>1 x 850 mg/d bis 3 x 850 mg/d</i> <i>(Höchstdosis)</i> <i>Dosisanpassung bis Woche 4,</i> <i>dann fixe Dosis</i>	85 %	x	k. A.
k. A. keine Angaben; x: keine Run-in-Phase <i>kursiv:</i> Angaben laut jeweiligem Studienbericht; in öffentlich zugänglichen Publikationen keine oder unzureichende Angaben						

^a Anteil der in der Studie maximal möglichen Tagesdosis an der gemäß Fachinformation empfohlenen maximalen Tagesdosis.^b Laut Studienbericht gab es eine 2-wöchige Wash-out-Phase, in der die Patienten keine Medikation erhielten.

Tabelle 13: Blutzuckersenkende Therapie in den eingeschlossenen Studien (Repaglinid vs. Sulfonylharnstoffe)

Studie	Interventionsgruppe (inkl. Dosierung)	Prozent der maximalen Dosierung ^a	Vergleichsgruppe (inkl. Dosierung)	Prozent der maximalen Dosierung	Behandlung in der Run-in- Phase	Weitere blutzucker- senkende Behandlung
Repaglinid vs. Sulfonylharnstoffe						
050	Repaglinid Beginn: 3 x 0,5 mg/Tag oder 3 x 1 mg/Tag Steigerung über 6 – 8 Wochen bis 3 x 4 mg/Tag mittlere Dosis: unklar	75 %	Glibenclamid Beginn: 1 x 1,75 mg/Tag oder 1 x 3,5 mg/Tag Steigerung über 6 – 8 Wochen bis 10,5 mg/Tag mittlere Dosis: unklar	100 %	x	k. A.
Abbatecola 2006	Repaglinid Beginn: 2 x 1 mg/Tag, vor Studienbeginn Steigerung über 3 Wochen maximale Dosis: 4 mg/Tag ^b mittlere Dosis: unklar	25 %	Glibenclamid Beginn: 2 x 2,5 mg/Tag, vor Studienbeginn Steigerung über 3 Wochen maximale Dosis: 10 mg/Tag mittlere Dosis: unklar	95 %	k. A.	körperliche Aktivität, Diät
047	<i>Repaglinid</i> <i>Beginn:</i> <i>3 x 0,5 mg/Tag oder 3 x 1 mg/Tag</i> <i>Dosisanpassung:</i> <i>6 – 8 Wochen bis Höchstdosis</i> <i>3 x 4 mg/Tag</i>	75 %	<i>Gliclazid</i> <i>Beginn:</i> <i>2 x 40 mg/Tag oder 2 x 80 mg/Tag</i> <i>Dosisanpassung:</i> <i>6 – 8 Wochen bis Höchstdosis</i> <i>3 x 80 mg/Tag</i>	- ^c	x	k. A.

(Fortsetzung)

Tabelle 13 (Fortsetzung): Blutzuckersenkende Therapie in den eingeschlossenen Studien (Repaglinid vs. Sulfonylharnstoffe)

Studie	Interventionsgruppe (inkl. Dosierung)	Prozent der maximalen Dosierung ^d	Vergleichsgruppe (inkl. Dosierung)	Prozent der maximalen Dosierung	Behandlung in der Run- in-Phase	Weitere blutzucker- senkende Behandlung
Derosa 2003a	Repaglinid Beginn: 1 x 1 mg/Tag Steigerung über 8 Wochen maximale Dosis: unklar mittlere Dosis: 2,5 mg/Tag	unklar ^c	Glimepirid Beginn: 1 x 1 mg/Tag Steigerung über 8 Wochen maximale Dosis: unklar mittlere Dosis: 3 mg/Tag	unklar	Placebo	kalorien-kontrollierte Diät
Li 2002	Repaglinid 3 x 0,5 mg/Tag Fixdosis	9 %	Gliquidon 3 x 30 mg/Tag Fixdosis	75 %	- ^f	k. A.
k. A.: keine Angaben x: keine Run-in-Phase						
<i>kursiv:</i> Angaben laut jeweiligem Studienbericht; in öffentlich zugänglichen Publikationen keine oder unzureichende Angaben						

^a Anteil der in der Studie maximal möglichen Tagesdosis an der gemäß Fachinformation empfohlenen maximalen Tagesdosis.

^b Gemäß Angabe des Erstautors.

^c In der Fachinformation zu Gliclazid ist keine Angabe zur maximal empfohlenen Tagesdosis vorhanden.

^d Anteil der in der Studie maximal möglichen Tagesdosis an der gemäß Fachinformation empfohlenen maximalen Tagesdosis.

^e Aufgrund der mittleren Repagliniddosis von 2,5 mg/Tag (entspricht ca. 16 % der gemäß Fachinformation empfohlenen maximalen Tagesdosis von 16 mg) und der mittleren Glimepiriddosis von 3 mg/Tag (entspricht ca. 50 % der gemäß Fachinformation empfohlenen maximalen Tagesdosis von 6 mg) ist nicht davon auszugehen, dass die Arzneimittel in der Studie außerhalb der zugelassenen Dosierung eingesetzt wurden.

^f Es gab eine 2-wöchige Wash-out-Phase, in der die Patienten keine oralen Antidiabetika (außer Metformin) erhielten.

Tabelle 14: Charakterisierung der Studienpopulation (Repaglinid vs. Placebo oder Metformin)

Vergleich Studie	N	Alter [Jahre] ^a	Geschlecht ^b		Diabetesdauer [Jahre]	HbA1c [%]	BMI [kg/m ²]	Gewicht [kg]
			w [%]	m [%]				
Repaglinid vs. Placebo								
065								
Repaglinid 3 mg/Tag	140	57,9 (k. A.)	31	69	6,6 (6,5)	8,9 (1,9)	29,4 (4,5)	88,2 (16,6)
Repaglinid 12 mg/Tag	146	57,6 (k. A.)	40	60	6,3 (5,6)	8,7 (1,7)	29,5 (4,4)	85,8 (15,9)
Placebo	75	58,5 (k. A.)	35	65	6,8 (6,6)	8,6 (1,4)	29,8 (4,3)	87,9 (16,9)
Repaglinid vs. Metformin								
Derosa 2003b								
Repaglinid	56	55 (10)	48	52	4 (2)	7,6 (0,9)	25,2 (1,1)	70,2 (6,5)
Metformin	56	52 (9)	52	48	5 (2)	7,4 (0,9)	24,7 (1,2)	72,3 (7,1)
1411					<i>Monate</i>			
Repaglinid	62 ^c	57 (12)	46 ^d	54	28,2 (33,6)	7,6 (1)	30,6 (5,1)	80,1 (15)
Metformin	60	62 (10)	36	64	29 (30,8)	8,2 (1,5)	30,7 (4,4)	82,8 (16,1)
BMI: Body-Mass-Index; k. A.: keine Angaben; m: männlich; N: Anzahl der randomisierten Patienten, sofern nicht anders angegeben; w: weiblich <i>kursiv</i> : Angaben laut jeweiligem Studienbericht; in öffentlich zugänglichen Publikationen keine oder unzureichende Angaben								

^a Mittelwerte, wenn nicht anders bezeichnet, ggf. gerundet mit Angabe der Standardabweichung in Klammern.

^b Ggf. gerundete Werte.

^c Die weiteren demografischen Angaben beziehen sich auf die ITT-Population: 59 [Repaglinid]; 59 [Metformin].

^d Frauenanteil berechnet.

Tabelle 15: Charakterisierung der Studienpopulation (Repaglinid vs. Sulfonylharnstoffe)

Vergleich Studie	N ^a	Alter [Jahre] ^b	Geschlecht ^c w [%] m [%]		Diabetesdauer [Jahre]	HbA1c [%]	BMI [kg/m ²]	Gewicht [kg]
Repaglinid vs. Sulfonylharnstoffe								
050								
Repaglinid	286	61 (9)	38	62	7,9 (6,2)	7,1 (1,4)	28,4 (3,6)	81,5 (13,4)
Glibenclamid	139	61 (10)	32	68	7,6 (6,2)	7,0 (1,2)	28,0 (3,4)	81,3 (12,2)
Abbatecola 2006								
Repaglinid	77	75 (3)	51	49	1,3 (0,6)	7,3 (0,8)	27,1 (0,2)	k. A.
Glibenclamid	79	74 (2)	52	48	1,1 (0,4)	7,2 (0,7)	26,7 (0,4)	k. A.
047								
<i>Repaglinid</i>	206	58 (8)	34	66	9,5 (7,0)	7,3 (1,4)	27,7 (3,4)	76,9 (11,3)
<i>Gliclazid</i>	99	59 (8)	34	66	11,6 (8,6)	7,1 (1,3)	27,6 (4,0)	77,4 (13,3)
Derosa 2003a								
Repaglinid	66	56 (9)	50	50	k. A.	8,0 (1,1)	26,1 (1,2)	76,4 (5,2)
Glimepirid	66	54 (10)	52	48	k. A.	7,8 (1,2)	26,4 (1,0)	77,1 (5,9)
Li 2002								
Repaglinid	60	„comparable“	„comparable“		„comparable“	8,18 (1,25)	k. A.	67,5 (4,2)
Gliquidon	60					8,22 (1,17)	k. A.	68,2 (4,1)
BMI: Body-Mass-Index; k. A.: keine Angaben; m: männlich; w: weiblich <i>kursiv</i> : Angaben laut jeweiligem Studienbericht; in öffentlich zugänglichen Publikationen keine oder unzureichende Angaben								

^a Anzahl der randomisierten Patienten, sofern nicht anders angegeben.^b Mittelwerte, wenn nicht anders bezeichnet, ggf. gerundet mit Angabe der Standardabweichung in Klammern.^c Ggf. gerundete Werte.

Studien zu Nateglinid

Es wurden insgesamt 2 relevante Studien identifiziert, in denen Nateglinid als Kombinationstherapie mit Metformin angewandt wurde. In beiden Studien waren Patienten eingeschlossen, die nicht ausreichend mit einer maximal tolerierbaren Metformindosis eingestellt werden konnten (Ausgangs-HbA1c-Wert im Mittel 7,6 % – 8,2 %). In einer der beiden Studien wurde die Nateglinid-Metformin-Kombinationstherapie mit der Gabe von Placebo und Metformin verglichen (Studie 354), in der anderen Studie mit einer Kombinationstherapie aus Gliclazid und Metformin (Studie 2308).

Sowohl bei der placebokontrollierten Studie 354 als auch bei der aktiv-kontrollierten Studie 2308 handelte es sich um doppelblinde, 24-wöchige Studien. In diese waren 467 Patienten (Studie 354) bzw. 262 Patienten (Studie 2308) eingeschlossen. Der Zeitraum der Diabeteserkrankung betrug in beiden Studien im Mittel ca. 6 bis 7 Jahre.

In der placebokontrollierten Studie 354 wurden 2 verschiedene Nategliniddosierungen verwendet. Die maximal möglichen Nategliniddosierungen lagen bei 33 % (180 mg/Tag) bzw. 67 % (360 mg/Tag) der gemäß Fachinformation empfohlenen maximalen Tagesdosis von 540 mg. Die Metformindosis betrug in den Gruppen jeweils 2000 mg/Tag.

In der aktivkontrollierten Studie 2308 wurde die gemäß Fachinformation empfohlene maximale Tagesdosis (540 mg) angewandt. Metformin erhielten die Patienten in der individuell maximal tolerierten Dosis. Diese betrug für die Nateglinidgruppe im Mittel 1921 mg/Tag und für die Gliclazidgruppe 1812 mg/Tag. Die in der Vergleichsgruppe maximal mögliche Gliclaziddosierung betrug 240 mg/Tag.

In beiden Studien wurde die HbA1c-Veränderung nach 24 Wochen als primärer Endpunkt erhoben. Neben der HbA1c-Veränderung wurden in beiden Studien auch Sicherheitsaspekte (inklusive Hypoglykämien) berücksichtigt.

Tabelle 16: Bewertete Studien – Übersicht (Studien mit Nateglinid)

Vergleich Studie	Studiendesign	Studiendauer	Zahl der Patienten	Setting und Zeitraum der Durchführung	Berichtsbezogene Zielkriterien ^a
Nateglinid + Metformin vs. Placebo + Metformin					
354	RCT, doppelblind, parallel	Run-in-Phase: 4 Wochen Behandlungsphase: 24 Wochen	155 [Nate: 180 mg/Tag + Met] 160 [Nate: 360 mg/Tag + Met] 152 [Plac + Met]	73 Zentren Nordamerika, Europa, Südafrika 11/1997 – 09/1999	primär: HbA1c weitere: generelle Hypoglykämien, schwerwiegende Hypoglykämien, sonstige unerwünschte Ereignisse
Nateglinid + Metformin vs. Sulfonylharnstoffe + Metformin					
2308	RCT, doppelblind, parallel	Run-in-Phase: 8 Wochen Behandlungsphase: 24 Wochen (inkl. 3 Monate Titrationsphase)	133 [Nate + Met] 129 [Glic + Met]	24 Zentren Europa, Kanada 11/2001 – 03/2003	primär: HbA1c weitere: generelle Hypoglykämien, sonstige unerwünschte Ereignisse
Glic: Gliclazid; Met: Metformin; Nate: Nateglinid; Plac: Placebo; RCT: randomisierte kontrollierte Studie <i>kursiv</i> : Angaben laut jeweiligem Studienbericht; in öffentlich zugänglichen Publikationen keine oder unzureichende Angaben					

^a Unter Berücksichtigung der im Abschnitt „Methodik“ genannten patientenrelevanten Therapieziele.

Tabelle 17: Ein- / Ausschlusskriterien für Patienten – Zusammenfassung (Studien mit Nateglinid)

Studie	Kriterien der Diabetes-Diagnosestellung	Alter [Jahre]	Diabetesdauer	Patientenbezogene Merkmale						
				Hypertonie	Kardiale Erkrankungen	Zerebrale Erkrankungen	Gefäßbedingte Erkrankungen ^a	Nieren-erkrankungen	Leber-erkrankungen	Diabetesassoziierte Erkrankungen
Nateglinid + Metformin vs. Placebo + Metformin										
354	k. A.	≥ 30	≥ 6 Monate		o			o		o
Nateglinid + Metformin vs. Sulfonylharnstoffe + Metformin										
2308	k. A.	≥ 18	≥ 6 Monate		o				o	o
o: Ausschlusskriterium k. A.: keine Angaben										

^a Nicht kardiale und nicht zerebrale Erkrankungen.

Tabelle 18: Blutzuckersenkende Therapie in den eingeschlossenen Studien (Studien mit Nateglinid)

Vergleich Studie	Interventionsgruppe (inkl. Dosierung)	Prozent der maximalen Dosierung ^a	Vergleichsgruppe (inkl. Dosierung)	Prozent der maximalen Dosierung	Behandlung in der Run-in-Phase	Weitere blutzuckersenkende Behandlung
Nateglinid + Metformin vs. Placebo + Metformin						
354	Nateglinid: 180 mg/Tag + Metformin: 2000 mg/Tag Nateglinid: 360 mg/Tag + Metformin: 2000 mg/Tag	33 % [Nate] 67 % [Nate]	Placebo + Metformin: 2 x 1000 mg/Tag	-	Placebo	<i>Diät und Sport</i>
Nateglinid + Metformin vs. Sulfonylharnstoffe + Metformin						
2308	Nateglinid Beginn: 180 mg/Tag Steigerung über 3 Monate bis max. 540 mg/Tag 59,4 % der Teilnehmer: 540 mg/Tag Metformin mittlere Dosis: 1921 mg/Tag ^b	100 %	Gliclazid Beginn: 80 mg/Tag Steigerung über 3 Monate bis max. 240 mg/Tag 35,7 % der Teilnehmer: 240 mg/Tag Metformin mittlere Dosis: 1812 mg/Tag	- ^c	Metformin in konstanter (maximal tolerierter) Dosierung	<i>Diät und Sport</i>
Nate: Nateglinid <i>kursiv:</i> Angaben laut jeweiligem Studienbericht; in öffentlich zugänglichen Publikationen keine oder unzureichende Angaben						

^a Anteil der in der Studie maximal möglichen Tagesdosis an der gemäß Fachinformation empfohlenen maximalen Tagesdosis.^b Entspricht der mittleren maximal tolerierten Metformindosis der Patienten bei Studienbeginn.^c In der Fachinformation zu Gliclazid ist keine Angabe zur maximal empfohlenen Tagesdosis vorhanden.

Tabelle 19: Charakterisierung der Studienpopulation (Studien mit Nateglinid)

Vergleich Studie	N	Alter [Jahre] ^a	Geschlecht w [%] m [%]		Diabetesdauer [Jahre]	HbA1c [%]	BMI [kg/m ²]	Gewicht [kg]
Nateglinid + Metformin vs. Placebo + Metformin								
354								
Nateglinid 180 mg/Tag	155	58 (10)	39	61	7,2 (6,4)	7,99 (k. A.)	29,4 (3,7)	85,0 (13,8)
Nateglinid 360 mg/Tag	160	57 (11)	39	61	6,8 (5,5)	8,18 (k. A.)	29,3 (3,5)	85,3 (13,8)
Metformin	152	56 (10)	45	55	6,5 (6,5)	8,20 (k. A.)	29,6 (3,9)	85,0 (15,3)
Nateglinid + Metformin vs. Sulfonylharnstoffe + Metformin								
2308								
Nateglinid	133	62 (11)	46	54	7,16 (6,3)	7,67 (0,6)	28,5 (3,5)	78,2 (12,6)
Gliclazid	129	62 (10)	50	50	6,70 (5,6)	7,60 (0,6)	29,5 (3,6)	80,5 (13,3)
BMI: Body-Mass-Index; k. A.: keine Angaben; m: männlich; w: weiblich <i>kursiv</i> : Angaben laut jeweiligem Studienbericht; in öffentlich zugänglichen Publikationen keine oder unzureichende Angaben								

^a Mittelwerte, wenn nicht anders bezeichnet, ggf. gerundet mit Angabe der Standardabweichung in Klammern.

5.2.2 Studien- und Publikationsqualität

Um darzustellen, mit welcher Sicherheit sich ein Effekt oder das Fehlen eines Effektes aus einer Studie ableiten lässt, erfolgte eine Bewertung des Verzerrungspotenzials der in den Studien berichteten Ergebnisse.

Für diese Bewertung wurden zunächst die übergeordneten Aspekte zum Studiendesign und zur Studiendurchführung betrachtet, die übergreifend das Verzerrungspotenzial aller in den Studien berichteten Ergebnisse beeinflussen (Verzerrungspotenzial auf Studienebene). Darunter fallen bspw. die Erzeugung der Randomisierungssequenz, die Verdeckung der Gruppenzuteilung und die Darstellung des Patientenflusses. Eine vollständige Übersicht über die Kriterien sowie die Ergebnisse der Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene ist in Tabelle 20 bis Tabelle 22 dargestellt.

Ein niedriges Verzerrungspotenzial auf Studienebene gewährleistet jedoch nicht gleichzeitig ein niedriges Verzerrungspotenzial der Ergebnisse aller in den Studien erhobenen Endpunkte. Beispielsweise kann trotz der adäquaten Durchführung der übergeordneten Studiendesignaspekte (bspw. adäquate Randomisierung und Zuteilungsverdeckung) das Ergebnis eines spezifischen Endpunkts der Studie aufgrund einer nicht validen Erhebung „unsicher“ sein (bspw. inadäquate Umsetzung des ITT-Prinzips für den Endpunkt). Zudem kann die Adäquatheit dieser Kriterien innerhalb einer Studie für die verschiedenen Endpunkte unterschiedlich sein. Daher wurde für jede Zielgröße des Berichts das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse der einzelnen relevanten Endpunkte bewertet (Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene). Für diese Bewertung wurden diejenigen Aspekte herangezogen, die das Verzerrungspotenzial innerhalb einer Studie spezifisch für jeden Endpunkt beeinflussen. Darunter fallen bspw. die Umsetzung des ITT-Prinzips, das Vorliegen relevanter Dateninkonsistenzen und die Ergebnisdarstellung (siehe Abschnitt 4.6). Zusätzlich fließen auch die Ergebnisse der Bewertung auf Studienebene ein. Das heißt, wenn das Verzerrungspotenzial bereits aufgrund übergeordneter Studiendesignaspekte hoch ist, kann das Verzerrungspotenzial eines in der Studie erhobenen Endpunktes in der Regel nicht niedrig sein.

Ergebnisse zum Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Von den 10 eingeschlossenen Studien zu Repaglinid und Nateglinid wurden 7 als Studien mit einem niedrigen Verzerrungspotenzial eingestuft. Bei 6 der 7 Studien handelte es sich um verblindete Studien. Bei 3 dieser 6 Studien wurde das Verzerrungspotenzial als niedrig beurteilt, obwohl anhand der vorhandenen Angaben unklar blieb, ob die Erzeugung der Randomisierungssequenz und die Verdeckung der Gruppenzuteilung adäquat waren. Dies wurde aufgrund des doppelblinden Studiendesigns so bewertet.

Repaglinid vs. Placebo

Das Verzerrungspotenzial der placebokontrollierten Studie 065 wurde als gering eingestuft, da kaum Defizite hinsichtlich des Studiendesigns oder der Studiendurchführung erkennbar waren.

Repaglinid vs. Metformin

Das Verzerrungspotenzial der Studie Derosa 2003b wurde als hoch eingestuft. Dies ergab sich aufgrund des offenen Studiendesigns und gleichzeitig unzureichend vorliegender Informationen in der Publikation dazu, ob geeignete Maßnahmen zur Zuteilungsverdeckung getroffen wurden. Auf Anfrage bei dem Autor der Publikation wurde keine Antwort erhalten.

Das Verzerrungspotenzial der Studie 1411 wurde als gering eingestuft, da kaum Defizite hinsichtlich des Studiendesigns oder der Studiendurchführung erkennbar waren. Es bestanden zwar Imbalancen im Alter und im Ausgangs-HbA1c-Wert zwischen der Repaglinid- und der Metformin-Behandlungsgruppe zu Studienbeginn; aufgrund der adäquaten Durchführung der Zuteilungsverdeckung wurden diese Unterschiede aber als zufällig angesehen.

Repaglinid vs. Sulfonylharnstoffe

Das Verzerrungspotenzial der Studien 050, 047 und Derosa 2003a wurde als gering eingestuft, da kaum Defizite hinsichtlich des Studiendesigns oder der Studiendurchführung erkennbar waren.

Die Studie Abbatecola 2006 wies ein hohes Verzerrungspotenzial auf. Dies ergab sich aufgrund unzureichender Informationen dazu, ob geeignete Maßnahmen zur Zuteilungsverdeckung getroffen wurden. Auf die Anfrage bei dem Autor wurden keine ausreichenden Informationen (z. B. der Studienbericht) übermittelt. Die Sicherheit der berichteten Ergebnisse war zudem durch Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung eingeschränkt: Laut Angaben in der Publikation war die Erhebung schwerer Hypoglykämien im Studienprotokoll geplant. Die Ergebnisse dieses Endpunkts wurden in der Publikation jedoch nicht vollständig berichtet. Aufgrund dieser selektiven Darstellung der schwerwiegenden Hypoglykämien kann auch für die weiteren Endpunkte eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung nicht ausgeschlossen werden.

Studien mit Nateglinid

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse aus der placebokontrollierten Studie 354 und der aktivkontrollierten Studie 2308 wurde jeweils als gering eingestuft, da kaum Defizite hinsichtlich des Studiendesigns oder der Studiendurchführung erkennbar waren.

Tabelle 20: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene (Repaglinid vs. Placebo oder Metformin)

Studie	Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Patientenfluss transparent	Verblindung		Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Andere Aspekte, die Verzerrungen verursachen können	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
				Patient	Behandler			
Repaglinid vs. Placebo								
065	adäquat	ja	ja	ja	ja	nein	nein	niedrig
Repaglinid vs. Metformin								
Derosa 2003b	unklar	unklar	ja	nein	nein	nein	nein	hoch ^a
1411	adäquat	ja	ja	nein	nein	nein	nein	niedrig

^a Unzureichende Informationen, ob in der offenen Studie geeignete Maßnahmen zur Zuteilungsverdeckung getroffen wurden.

Tabelle 21: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene (Repaglinid vs. Sulfonylharnstoffe)

Studie	Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Patientenfluss transparent	Verblindung		Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Andere Aspekte, die Verzerrungen verursachen können	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
				Patient	Behandler			
Repaglinid vs. Sulfonylharnstoffe								
050	unklar	unklar	ja	ja	ja	nein	nein	niedrig
Abbatecola 2006	unklar	unklar	ja	nein	nein	ja ^a	nein	hoch ^b
047	unklar	unklar	ja	ja	ja	nein	nein	niedrig
Derosa 2003a	adäquat	unklar	ja	ja	ja	nein	nein	niedrig
Li 2002	unklar	unklar	nein	nein	nein	nein	nein	hoch

^a Die Erhebung schwerwiegender Hypoglykämien war laut den Angaben in Abbatecola 2006 geplant, diese wurden jedoch nicht vollständig berichtet. Aufgrund der selektiven Darstellung der schwerwiegenden Hypoglykämien kann auch für die weiteren Endpunkte eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung nicht ausgeschlossen werden.

^b Unzureichende Informationen, ob in der offenen Studie geeignete Maßnahmen zur Zuteilungsverdeckung getroffen wurden.

Tabelle 22: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene (Studien mit Nateglinid)

Studie	Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Patientenfluss transparent	Verblindung		Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Andere Aspekte, die Verzerrungen verursachen können	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
				Patient	Behandler			
Nateglinid + Metformin vs. Placebo + Metformin								
354	adäquat	ja	ja	ja	ja	nein	nein	niedrig
Nateglinid + Metformin vs. Sulfonylharnstoffe + Metformin								
2308	adäquat	ja	ja	ja	ja	nein	nein	niedrig

Ergebnisse zum Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene

In Tabelle 23 ist eine Übersicht der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene sowie auf Endpunktebene abgebildet. Dieser Übersicht ist zu entnehmen, dass die Mehrzahl der eingeschlossenen Studien auf Studienebene ein geringes Verzerrungspotenzial aufweist. Jedoch führt die unzureichende Erhebung oder die Darstellung einzelner endpunktspezifischer Parameter in dem Großteil der Studien zu einem hohen Verzerrungspotenzial der in den Studien berichteten Ergebnisse.

Eine ausführliche Darstellung und Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene sowie die Begründung der Einstufung erfolgen unter „Ergebnisse zu Therapiezielen“ jeweils zu Beginn des entsprechenden Abschnitts des relevanten Endpunkts.

Tabelle 23: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene

Vergleich Studie	Studien-ebene	HbA1c	schwere Hypoglykämien	nicht schwere, bestätigte Hypoglykämien	SUEs	BMI/KG
Repaglinid vs. Placebo						
065	niedrig	niedrig	hoch	hoch	hoch	niedrig
Repaglinid vs. Metformin						
Derosa 2003b	hoch	hoch	hoch	hoch	hoch	hoch
1411	niedrig	niedrig	hoch	-	hoch	niedrig
Repaglinid vs. Sulfonylharnstoffe						
050	niedrig	niedrig	hoch	-	hoch	niedrig
Abbatecola 2006	hoch	hoch	o	o	hoch	hoch
047	niedrig	niedrig	hoch	-	hoch	niedrig
Derosa 2003a	niedrig	niedrig	-	-	-	hoch
Li 2002	hoch	hoch	o	-	o	hoch
Nateglinid + Metformin vs. Placebo + Metformin						
354	niedrig	niedrig	hoch	hoch	hoch	niedrig
Nateglinid + Metformin vs. Sulfonylharnstoffe + Metformin						
2308	niedrig	niedrig	hoch	hoch	hoch	niedrig
-: Keine Angaben zur Zielgröße vorhanden. o: Zielgröße wurde erhoben, es werden aber keine Ergebnisse berichtet.						
BMI: Body-Mass-Index; KG: Körpergewicht; SUEs: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse						

5.3 Ergebnisse zu Zielgrößen

5.3.1 Folgekomplikationen und Mortalität

Keine der eingeschlossenen Studien war hinsichtlich des Designs und der Studiendauer darauf ausgerichtet, den Nutzen einer Behandlung mit Gliniden bezüglich der Verhinderung mikro- und / oder makrovaskulärer Folgekomplikationen des Diabetes mellitus Typ 2 und der Mortalität zu untersuchen. Hierzu gehören:

- Gesamtmortalität
- kardiale Morbidität und Mortalität
- zerebrale Morbidität und Mortalität
- gefäßbedingte nichtkardiale und nichtzerebrale Morbidität und Mortalität
- Erblindung / Visusverschlechterung
- terminale Niereninsuffizienz mit Dialysenotwendigkeit
- Amputationen (Minor- und Majoramputationen)

Keine dieser Zielgrößen wurde in den eingeschlossenen Studien als primärer oder sekundärer Endpunkt definiert. In allen Studien wurden allerdings im Rahmen der Auswertungen der unerwünschten Ereignisse Daten zu Todesfällen berichtet. Die Mehrzahl der Studien enthielt auch Angaben zur Morbidität als unerwünschtes Ereignis. In den Abschnitten 5.3.6.2 und 5.3.6.3 sind Tabellen zur kardiovaskulären und zerebrovaskulären Todesfällen und Morbidität dargestellt, die als schwerwiegende unerwünschte Ereignisse erhoben wurden.

5.3.2 Stationäre Behandlungen

In keiner der eingeschlossenen Studien war die Notwendigkeit stationärer Behandlungen aus diabetesbezogener oder anderer Ursache als Endpunkt definiert. Somit bleibt unklar, ob ein Nutzen oder Zusatznutzen der Glinide für diese Zielgröße vorliegt.

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

In keiner der eingeschlossenen Studien waren hyperosmolare bzw. ketoazidotische Komata oder eine durch chronische Hyperglykämie bedingte Symptomatik als Endpunkt definiert. Es bleibt unklar, ob ein Nutzen oder Zusatznutzen der Glinide für diese Zielgröße vorliegt.

5.3.4 Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Therapiezufriedenheit

In keiner der eingeschlossenen Studien war die gesundheitsbezogene Lebensqualität oder die Therapiezufriedenheit als Endpunkt definiert. Es gibt daher keinen Beleg für einen Nutzen bzw. Zusatznutzen der Glinide hinsichtlich dieser Zielgrößen.

5.3.5 Hypoglykämien unter Berücksichtigung des HbA1c-Werts, insbesondere schwerwiegende Hypoglykämien

Bei der blutzuckersenkenden Behandlung eines Diabetes mellitus Typ 2 ist die Vermeidung von Hypoglykämien ein wichtiges Therapieziel. In mehreren Interventionsstudien wurde gezeigt, dass niedrigere Blutzuckertherapieziele mit einem höheren Risiko für das Erleiden schwerwiegender Hypoglykämien einhergehen [69,70]. 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 blutzuckersenkender Wirkstoffe setzt daher zwingend die Kenntnis des Ausmaßes der Blutzuckersenkung in den Behandlungsgruppen voraus.

Aus diesem Grund können die langfristige Blutzuckersenkung, gemessen am HbA1c-Wert, und das Auftreten von Hypoglykämien nicht getrennt voneinander betrachtet werden. In den folgenden Abschnitten werden daher zunächst das Ausmaß der Blutzuckersenkung und dann das Auftreten von Hypoglykämien beschrieben. Darauf folgt eine gemeinsame Betrachtung der Hypoglykämien und der langfristigen Blutzuckersenkung.

5.3.5.1 Ausmaß der Blutzuckersenkung

In allen Studien zu Repaglinid und Nateglinid fanden sich Ergebnisse zum HbA1c-Wert, allerdings in unterschiedlicher Detailtiefe. Vor der Schilderung der Ergebnisse zum HbA1c-Wert wird im Folgenden für Repaglinid und Nateglinid getrennt zunächst das Verzerrungspotenzial der berichteten Ergebnisse dargestellt.

5.3.5.1.1 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum HbA1c-Wert (Repaglinid)

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials in den Repaglinidstudien ist in Tabelle 24 und Tabelle 25 dargestellt.

Repaglinid vs. Placebo

Für die placebokontrollierte Studie 065 wurde das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum HbA1c als gering eingestuft.

Repaglinid vs. Metformin

Die Studie Derosa 2003b wurde hinsichtlich der HbA1c-Ergebnisse als Studie mit einem hohen Verzerrungspotenzial eingestuft. Das Verzerrungspotenzial dieser Studie war bereits auf Studienebene aufgrund der mangelhaften Beschreibung der Zuteilungsverdeckung hoch (vgl. Abschnitt 5.2.2). Bezogen auf den Endpunkt HbA1c ging aus der Publikation zudem nicht hervor, ob alle randomisierten Patienten in die Auswertung eingeschlossen wurden, bzw. welche Ersetzungsstrategien bei fehlenden Werten in der Studie angewandt wurden. Zudem fehlten Angaben zum Schätzer und zu den Konfidenzintervallen des Gruppenunterschieds.

Repaglinid vs. Sulfonylharnstoffe

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum HbA1c aus den Studien 050, 047 und Derosa 2003a wurde als gering eingestuft. Für Derosa 2003a erfolgte diese Einstufung, obwohl in der Publikation unzureichende Informationen zum Umgang mit fehlenden Werten vorhanden waren. Bei einer geringen und in beiden Gruppen vergleichbaren Anzahl unberücksichtigter Studienteilnehmer von 6 % war allerdings nicht von einer wesentlichen Einschränkung der Ergebnissicherheit auszugehen.

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur Studie Abbatecola 2006 wurde als hoch eingestuft. Dies gründete darauf, dass aus der Publikation keine Angaben zur Anzahl der in die HbA1c-Auswertungen eingeschlossenen Patienten hervorgingen und zudem keine Informationen zum Umgang mit fehlenden Werten vorhanden waren. Darüber hinaus war die Ergebnisdarstellung inadäquat, da die Ergebnisse zum HbA1c lediglich in einer Grafik präsentiert wurden. Numerische Angaben zum Schätzer und zum Konfidenzintervall fehlten.

Tabelle 24: Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse zum HbA1c

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Umsetzung des ITT-Prinzips ^a			Sonstige Aspekte					
			Unberücksichtigte Studienteilnehmer	Umgang mit fehlenden Werten	Bewertung	Relevante ^b Dateninkonsistenz	Statistische Auswertung	Ergebnisdarstellung	Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Verzerrungspotenzial des Endpunkts	
Repaglinid vs. Placebo											
065	niedrig	ja	[Repa 3 mg]: 4 (3 %) [Repa 12 mg]: 1 (1 %) [Plac]: 1 (1 %)	LOCF	adäquat	nein	adäquat	adäquat	nein	niedrig	
Repaglinid vs. Metformin											
Derosa 2003b	hoch	unklar	unklar	unklar	nicht möglich	nein	adäquat	inadäquat ^c	nein	hoch ^d	
1411	niedrig	nein	[Repa]: 3 (5 %) [Met]: 1 (2 %)	LOCF	adäquat	nein	adäquat	adäquat	nein	niedrig	
ITT: Intention-to-Treat; LOCF: last observation carried forward; Met: Metformin; Plac: Placebo; Repa: Repaglinid											

^a Als ITT-Prinzip wird die Auswertung aller Patienten entsprechend ihrer ursprünglichen Zuteilung verstanden.

^b Relevant bedeutet, dass eine Inkonsistenz vorliegt, die aus Sicht der Bewerter das Verzerrungspotenzial der Studie erhöht.

^c Keine Angaben zum Schätzer und zum Konfidenzintervall des Gruppenunterschieds vorhanden.

^d Aufgrund der unklaren Anzahl unberücksichtigter Studienteilnehmer in den Auswertungen und fehlender Angaben zum Umgang mit fehlenden Werten. Zudem war die Ergebnisdarstellung inadäquat.

Tabelle 25: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: HbA1c (Repaglinid vs. Sulfonylharnstoffe)

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Umsetzung des ITT-Prinzips ^a			Sonstige Aspekte				
			Unberücksichtigte Studienteilnehmer	Umgang mit fehlenden Werten	Bewertung	Relevante ^b Dateninkonsistenz	Statistische Auswertung	Ergebnis- darstellung	Hinweis auf Ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Verzerrungspotenzial des Endpunkts
Repaglinid vs. Sulfonylharnstoffe										
050	niedrig	ja	insgesamt 4 ^c	LOCF	adäquat	nein	adäquat	adäquat	niedrig	niedrig
Abbatecola 2006	hoch	nein	unklar	unklar	nicht möglich	nein	adäquat	inadäquat ^d	nein	hoch ^e
047	niedrig	ja	0	LOCF	adäquat	nein	adäquat	adäquat	nein	niedrig
Derosa 2003a	niedrig	ja	[Repa]: 4 (6 %) [Glic]: 4 (6 %)	unklar	nicht möglich	nein	adäquat	adäquat	nein	niedrig
Li 2002	hoch	unklar	unklar	unklar	nicht möglich	nein	adäquat	adäquat	nein	hoch
Glic: Gliclazid; ITT: Intention-to-Treat; LOCF: last observation carried forward; Repa: Repaglinid										

^a Als ITT-Prinzip wird die Auswertung aller Patienten entsprechend ihrer ursprünglichen Zuteilung verstanden.

^b Relevant bedeutet, dass eine Inkonsistenz vorliegt, die aus Sicht der Bewerter das Verzerrungspotenzial der Studie erhöht.

^c Aufteilung der 4 Patienten auf die Gruppen unklar.

^d Keine numerischen Angaben zum Schätzer und zum Konfidenzintervall. Ergebnisse zum HbA1c wurden lediglich in einer Grafik präsentiert.

^e Aufgrund der unklaren Anzahl unberücksichtigter Studienteilnehmer in den Auswertungen und fehlender Angaben zum Umgang mit fehlenden Werten. Bei Abbatecola 2006 war zudem die Ergebnisdarstellung inadäquat.

5.3.5.1.2 Ergebnisse zum HbA1c-Wert (Repaglinid)

In Tabelle 26 und Tabelle 27 sind die Ergebnisse zum HbA1c-Wert aus den Studien zu Repaglinid dargestellt.

Repaglinid vs. Placebo

In der Studie 065 führte die Gabe von 3 mg oder 12 mg Repaglinid pro Tag jeweils zu einer Senkung des HbA1c-Werts um ca. 0,5 Prozentpunkte nach 6-monatiger Behandlung. In der Placebogruppe stieg der HbA1c-Wert dagegen um 1,3 Prozentpunkte an. Der Unterschied der beiden Repaglinidgruppen zur Placebogruppe war jeweils statistisch signifikant.

Zusammenfassend senkte Repaglinid den HbA1c-Wert im Vergleich zu Placebo. Zwischen den verwendeten Dosierungen (3 mg bzw. 12 mg/Tag) zeigte sich kein relevanter Unterschied hinsichtlich der blutzuckersenkenden Potenz. Insgesamt lagen allerdings nur wenige Daten vor (lediglich eine Studie).

Repaglinid vs. Metformin

Die Angaben zum HbA1c-Wert in der 12-Monats-Studie Derosa 2003b waren insgesamt unzureichend. Numerische Angaben fanden sich lediglich für den HbA1c-Wert zu Studienbeginn. Die Ergebnisse nach 12 Monaten waren einer Grafik zu entnehmen. Gemäß dieser Grafik wurde der HbA1c-Wert nach 12-monatiger Gabe der Medikamente sowohl in der Repaglinid- als auch in der Metformin-Gruppe im Vergleich zum Studienbeginn gesenkt. Zwischen den Behandlungsgruppen bestand dabei laut Beschreibung im Text der Publikation kein statistisch signifikanter Unterschied.

Für die Studie 1411 war der Unterschied der HbA1c-Änderung zwischen den Behandlungsgruppen ebenfalls nicht statistisch signifikant.

Die Ergebnisse zum Gruppenunterschied der HbA1c-Änderung der Studien Derosa 2003b und 1411 wurden nicht zusammenfassend in einer Meta-Analyse dargestellt. Grund dafür sind die fehlenden numerischen Angaben in der Studie Derosa 2003b.

Zusammenfassend ergab sich kein Hinweis auf einen Vorteil zugunsten einer der beiden Behandlungsoptionen hinsichtlich der Blutzuckersenkung.

Tabelle 26: HbA1c (Repaglinid vs. Placebo oder Metformin)

Vergleich Studie	Beginn ^a	6 Monate (Endpunkt)	12 Monate (Endpunkt)	HbA1c-Änderung (Beginn bis Ende)	Gruppenunterschied der HbA1c-Änderung ^b Differenz [95%-KI]; p-Wert
Repaglinid vs. Placebo					
065					
Repaglinid 3 mg (N=140)	8,9 (1,9)	8,2	-	-0,56 (0,15) ^c	-1,86 [-2,38; -1,34] ^d ; p < 0,001 vs. Placebo -1,81 [-2,36; -1,26]; p < 0,001 vs. Placebo
Repaglinid 12 mg (N=146)	8,7 (1,7)	8,2	-	-0,51 (0,16)	
Placebo (N=75)	8,6 (1,4)	10,0	-	1,30 (0,23)	
Repaglinid vs. Metformin					
Derosa 2003b			[aus Grafik]		
Repaglinid (N=56)	7,6 (0,9)	-	6,8 (0,18) ^e	-	„n. s.“
Metformin (N=56)	7,4 (0,9)	-	6,5 (0,13)	-	
1411					
Repaglinid (N=62)	7,6 (1)	6,1 (1)	-	-1,6 (1,2)	0,40 [-3,39; 4,19]; p = 0,66 ^f
Metformin (N=60)	8,2 (1,5)	6,2 (1,1)	-	-2 (1,5)	
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der randomisierten Patienten. Die in der Tabelle präsentierten Ergebnisse können sich ggf. auf eine abweichende Patientenzahl beziehen. Bei größeren Abweichungen wird gesondert darauf hingewiesen; n. s.: nicht signifikant <i>kursiv</i> : Angaben laut jeweiligem Studienbericht; in öffentlich zugänglichen Publikationen keine oder unzureichende Angaben					

^a Angabe der Mittelwerte mit Standardabweichung in Klammern, sofern nicht anders angegeben.

^b Angegeben als Differenz: Glinid minus Vergleich.

^c Mittelwert mit Standardfehler in Klammern. Werte adjustiert nach Zentrum.

^d Eigene Berechnung.

^e In der Grafik als SDs beschrieben, vermutlich jedoch SEs.

^f p-Wert aus ANCOVA für Dreigruppenvergleich.

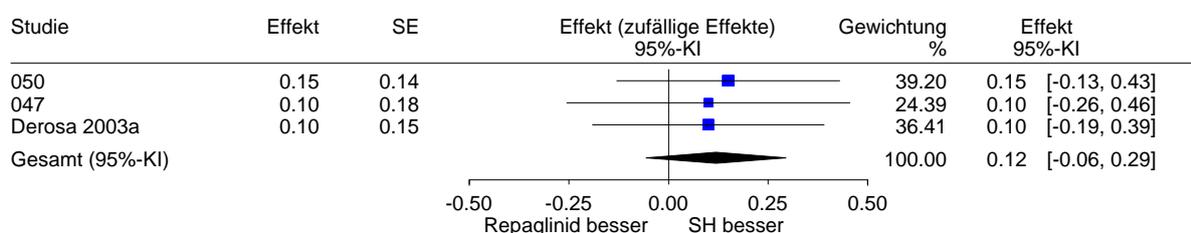
Repaglinid vs. Sulfonylharnstoffe

In 2 der 4 12-Monats-Studien (050, 047) zeigte sich in allen Behandlungsgruppen (Repaglinid und Sulfonylharnstoffe) nach 12 Monaten eine leichte Erhöhung des HbA1c-Werts im Vergleich zum Studienbeginn. In den weiteren 2 Studien (Abbatecola 2006 und Derosa 2003a) zeigte sich eine deutliche Senkung des HbA1c-Werts in allen Behandlungsgruppen. Diese entgegengesetzt gerichteten HbA1c-Verläufe könnten auf ein unterschiedliches Stadium der Erkrankung repräsentiert durch eine unterschiedliche Erkrankungsdauer der Patienten zurückzuführen sein: In den Studien 050 und 047 lag diese im Mittel zwischen 7 und 11 Jahren. Die Patienten in der Studie Abbatecola 2006 waren bei Studienbeginn erst seit 1 bis 2 Jahren erkrankt. Die Studie Derosa 2003a enthielt keine Angaben zur Diabetesdauer.

Mit Ausnahme von Derosa 2003a enthielten alle 12-Monats-Studien Angaben zum Gruppenunterschied der HbA1c-Änderung, allerdings in unterschiedlicher Detailtiefe. So enthielten die Studien 050 und 047 numerische Daten, während in Abbatecola 2006 lediglich textlich beschrieben war, dass der Gruppenunterschied nicht statistisch signifikant war. Derosa 2003a enthielt zwar keine Angaben zum Gruppenunterschied, dieser konnte aber anhand der Angaben in der Publikation zum HbA1c am Studienende berechnet werden.

In allen Studien war der Gruppenunterschied nicht statistisch signifikant. Dieses Ergebnis wurde durch die meta-analytische Zusammenfassung der Studien bestätigt (Abbildung 4).

Repaglinid vs. Sulfonylharnstoffe (SH)
 HbA1c
 Differenz der Gruppenmittelwerte



Heterogenität: $Q=0.07$, $df=2$ ($p=0.963$), $I^2=0\%$
 Gesamteffekt: Z Score=1.34 ($p=0.181$), $\tau^2=0.000$

Abbildung 4: Meta-Analyse zum Vergleich von Repaglinid mit Sulfonylharnstoffen: HbA1c-Änderung im Vergleich zu Baseline.

Für die Studien 050 und 047 wurden die Standardfehler aus der Breite des Konfidenzintervalls berechnet. Für die Studie Derosa 2003a wurden der Effekt und der Standardfehler aus den Angaben am Studienende berechnet.

Zusammenfassend zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Repaglinid und den Sulfonylharnstoffen hinsichtlich der blutzuckersenkenden Potenz.

Tabelle 27: HbA1c (Repaglinid vs. Sulfonylharnstoffe)

Vergleich Studie	Beginn ^a	6 Monate (Endpunkt)	12 Monate (Endpunkt)	HbA1c-Änderung (Beginn bis Ende)	Gruppenunterschied der HbA1c- Änderung ^b ; Differenz [95%-KI]; p-Wert
Repaglinid vs. Sulfonylharnstoffe					
050			14 Monate		
Repa (N=286)	7,1 (1,4)	k. A.	7,4 (1,4) ^c	0,56 (0,1) ^d	0,15 [-0,13; 0,43]; p = 0,348 ^e
Glib (N=139)	7,0 (1,2)	k. A.	7,3 (1,3)	0,41 (0,1)	
Abbatecola 2006			[aus Grafik]		
Repa (N=77)	7,3 (0,8)	k. A.	6,5	k. A.	„n. s.“
Glib (N=79)	7,2 (0,7)	k. A.	6,6	k. A.	
047			14 Monate		
Repa (N=206)	7,3 (1,4)	k. A.	7,7 (1,6) ^f	0,78 (0,1)	0,10 [-0,25; 0,46]; p = 0,493
Glic (N=99)	7,1 (1,3)	k. A.	7,4 (1,6)	0,67 (0,1)	
Derosa 2003a					
Repa (N=66)	8,0 (1,1)	k. A.	6,8 (0,8)	-1,2	0,10 [-0,19; 0,39]; p = 0,501
Glim (N=66)	7,8 (1,2)	k. A.	6,7 (0,9)	-1,1	
Li 2002					
Repa (N=60)	8,18 (1,25)	7,26 (1,31)	-	k. A.	„n. s.“
Gliq (N=60)	8,22 (1,17)	7,44 (1,46)	-	k. A.	
Glib: Glibenclamid; Glic: Gliclazid; Glim: Glimepirid; Gliq: Gliquidon; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der randomisierten Patienten. Die in der Tabelle präsentierten Ergebnisse können sich ggf. auf eine andere Patientenanzahl beziehen. Bei größeren Abweichungen wird gesondert darauf hingewiesen; n. s.: nicht signifikant; Repa: Repaglinid					
<i>kursiv</i> : Angaben laut jeweiligem Studienbericht; in öffentlich zugänglichen Publikationen keine oder unzureichende Angaben					

^a Angabe der Mittelwerte mit Standardabweichung in Klammern, sofern nicht anders angegeben.

^b Angegeben als Differenz: Glinid minus Vergleich.

^c Bezogen auf 209 Patienten der Repaglinidgruppe und 109 Patienten der Glibenclamidgruppe.

^d Mittelwert mit Standardfehler in Klammern. Mittelwerte aus ANOVA.

^e Eigene Berechnung.

^f Bezogen auf 138 Patienten aus der Repaglinidgruppe und 68 Patienten aus der Gliclazidgruppe.

5.3.5.1.3 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum HbA1c-Wert (Nateglinid)

Für beide Studien zu Nateglinid wurde das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum HbA1c-Wert als niedrig eingestuft. Die Ergebnisse aus diesen Studien sind daher als ausreichend ergebnissicher anzusehen (Tabelle 28).

5.3.5.1.4 Ergebnisse zum HbA1c-Wert (Nateglinid)

Nateglinid + Metformin vs. Placebo + Metformin

In der 6-Monats-Studie 354 führte die Nateglinidgabe in einer niedrigen Dosierung und in einer hohen Dosierung (180 mg bzw. 360 mg Nateglinid pro Tag), jeweils in Kombination mit 2000 mg Metformin, zu einer Senkung des HbA1c-Werts um 0,35 bzw. 0,58 Prozentpunkte. In der Placebogruppe (in Kombination mit 2000 mg Metformin) blieb der HbA1c-Wert dagegen annähernd unverändert. Der Unterschied der beiden Nateglinid / Metformin-Gruppen zur Placebo / Metformin-Gruppe war jeweils statistisch signifikant.

Zusammenfassend senkte die Nateglinid / Metformin-Kombinationsbehandlung den HbA1c-Wert im Vergleich zur Placebo / Metformin-Gabe. Insgesamt lagen allerdings nur wenige Daten vor (lediglich eine Studie).

Nateglinid + Metformin vs. Sulfonylharnstoffe + Metformin

In der 6-Monats-Studie 2308 führte die Behandlung mit Nateglinid bzw. Gliclazid, jeweils in Kombination mit Metformin, zu einer Senkung des HbA1c-Werts um 0,41 bzw. 0,57 Prozentpunkte. Der Unterschied zwischen den Gruppen war nicht statistisch signifikant.

Zusammenfassend zeigte sich hinsichtlich der blutzuckersenkenden Potenz kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Nateglinid und den Sulfonylharnstoffen in der Kombinationsbehandlung mit Metformin. Insgesamt lagen allerdings nur wenige Daten vor (lediglich eine Studie).

Tabelle 28: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: HbA1c (Studien mit Nateglinid)

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Umsetzung des ITT-Prinzips ^a			Sonstige Aspekte				Verzerrungspotenzial des Endpunkts
			Unberücksichtigte Studienteilnehmer	Umgang mit fehlenden Werten	Bewertung	Relevante ^b Dateninkonsistenz	Statistische Auswertung	Ergebnisdarstellung	Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	
Nateglinid + Metformin vs. Placebo + Metformin										
354	niedrig	ja	[Nate 60 + Met]: 2 (1 %) [Nate 120 + Met]: 1 (1 %) [Plac + Met]: 1 (1 %)	LOCF	adäquat	nein	adäquat	adäquat	nein	niedrig
Nateglinid + Metformin vs. Sulfonylharnstoffe + Metformin										
2308	niedrig	ja	[Nate]: 4 (3 %) [Glic]: 11 (9 %)	LOCF	adäquat	nein	adäquat	adäquat	nein	niedrig
Glic: Gliclazid; ITT: Intention-to-Treat; LOCF: last observation carried forward; Met: Metformin; Nate: Nateglinid; Plac: Placebo										

^a Als ITT-Prinzip wird die Auswertung aller Patienten entsprechend ihrer ursprünglichen Zuteilung verstanden.

^b Relevant bedeutet, dass eine Inkonsistenz vorliegt, die aus Sicht der Bewerter das Verzerrungspotenzial der Studie erhöht.

Tabelle 29: HbA1c (Studien mit Nateglinid)

Vergleich Studie	Beginn ^a	6 Monate (Endpunkt)	HbA1c-Änderung (Beginn bis Ende)	Gruppenunterschied der HbA1c-Änderung ^b Differenz [95%-KI]; p-Wert
Nateglinid + Metformin vs. Placebo + Metformin				
354		[aus Grafik]		vs. Placebo + Metformin:
Nate 180 + Met (N=155)	7,99 (0,09) ^c	7,5	-0,35 (0,08) ^d	-0,36 [-0,59; -0,13]; p=0,003
Nate 360 + Met (N=160)	8,16 (0,08)	7,4	-0,58 (0,08)	-0,59 [-0,82; -0,36]; p<0,001
Met (N=152)	8,24 (0,09)	8,2	0,01 (0,08)	
Nateglinid + Metformin vs. Sulfonylharnstoffe + Metformin				
2308				
Nate + Met (N=133)	7,67 (0,59)	7,34 (0,89)	-0,41 (0,08)	0,17 [-0,03; 0,36]; p=0,099 ^e
Glic + Met (N=129)	7,60 (0,58)	7,16 (0,96)	-0,57 (0,08)	
Glic: Gliclazid; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der randomisierten Patienten. Die in der Tabelle präsentierten Ergebnisse können sich ggf. auf eine abweichende Patientenzahl beziehen. Bei größeren Abweichungen wird gesondert darauf hingewiesen; Met: Metformin; Nate: Nateglinid <i>kursiv</i> : Angaben laut jeweiligem Studienbericht; in öffentlich zugänglichen Publikationen keine oder unzureichende Angaben				

^a Angabe der Mittelwerte mit Standardabweichung in Klammern, sofern nicht anders angegeben.

^b Angegeben als Differenz: Glinid minus Vergleich.

^c Standardfehler in Klammern.

^d Angegeben als adjustierter „Least Square Mean Change“ mit Standardfehler in Klammern. Mittelwerte aus ANOVA.

^e Unterschied der Änderung zwischen Studienbeginn und Studienende, aus ANCOVA adjustiert für Zentrum, Baseline und „treatment by baseline interaction“.

5.3.5.2 Hypoglykämien

5.3.5.2.1 Schwere und schwerwiegende Hypoglykämien

Messsicherheit

Für die Bewertung der Ergebnissicherheit zu Hypoglykämien stellt die Beurteilung der Messsicherheit eine wichtige Komponente dar.

Messsicherheit bedeutet, in welchem Ausmaß durch die Definition des Endpunkts in einer Studie sichergestellt ist, dass dieser Endpunkt spezifisch die im Bericht definierte Zielgröße abbildet. Bezogen auf die schweren Hypoglykämien stellt sich somit die Frage: Ist durch die Definition für schwere hypoglykämische Ereignisse in der Studie gewährleistet, dass spezifisch nur die „schweren“ und nicht auch „nicht schwere“ Hypoglykämien erfasst werden? Dies hängt in hohem Maße davon ab, ob und in welchem Umfang die Definition für ein schweres hypoglykämisches Ereignis Spielraum für eine unterschiedliche Interpretation lässt. Ist in einer Studie eine schwere Hypoglykämie bspw. durch das Kriterium „Fremdhilfe“ definiert, so kann hierunter z. B. auch die Gabe von Traubenzucker durch eine andere Person bei unspezifischer Symptomatik fallen. Es ist dann nicht auszuschließen, dass unter den schweren Hypoglykämien auch „nicht schwere“ erfasst werden. Sind die schweren Hypoglykämien dagegen als intravenöse Gabe von Glukose / Glukagon oder als subkutane, intramuskuläre Glukagongabe definiert, dann ist die Wahrscheinlichkeit, dass sich unter den erfassten Hypoglykämien auch „nicht schwere“ befinden, gering. Letzteres gilt ebenfalls für Hypoglykämien, die als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis im Sinne der üblichen Definition (lebensbedrohlich, zu Krankenhausaufenthalt führend usw.) eingestuft werden.

Eine hohe Messsicherheit der hypoglykämischen Ereignisse bedeutet allerdings nicht gleichzeitig, dass die Ergebnissicherheit dieses Endpunkts entsprechend hoch ist. Neben der Messsicherheit hängt die Ergebnissicherheit nämlich auch vom Verzerrungspotenzial ab (vgl. Abschnitt 5.2.2). Die Ergebnisse zu hypoglykämischen Ereignissen können daher trotz einer hohen Messsicherheit in hohem Maße verzerrt sein. Dies gilt unabhängig davon, ob ein offenes oder verblindetes Studiendesign vorliegt.

In Tabelle 30 ist die in den jeweiligen Studien angewandte Definition eines „schweren“ hypoglykämischen Ereignisses aufgeführt und hinsichtlich der Messsicherheit bewertet. Die im Folgenden als „schwerwiegende Hypoglykämien“ bezeichneten Ereignisse sind in dieser Tabelle nicht separat aufgeführt, da diese gleichzeitig mindestens ein Kriterium für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse erfüllten und somit unabhängig von der Verblindung der Studie als ausreichend messsicher angesehen wurden.

Anschließend an die Bewertung der Messsicherheit wird das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse für schwere Hypoglykämien in den Studien dargestellt. Das Verzerrungspotenzial

der schwerwiegenden Hypoglykämien wird zusammen mit den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen bewertet (siehe Tabelle 45 bis Tabelle 46).

Bewertung der Messsicherheit

Tabelle 30: Messsicherheit des Endpunkts „schwere Hypoglykämien“

Vergleich Studie	Schwere Hypoglykämie	Messsicherheit
Repaglinid vs. Placebo		
065	Intervention von dritter Seite und Krankenhauseinweisung erforderlich aufgrund von hypoglykämischen Symptomen mit ernsthafter Beeinträchtigung des Bewusstseins.	hoch
Repaglinid vs. Metformin		
Derosa 2003b	Keine Definition für schwere Hypoglykämien angegeben.	nicht bewertbar
1411	Keine Definition für schwere Hypoglykämien angegeben.	nicht bewertbar
Repaglinid vs. Sulfonylharnstoffe		
050	Fremdhilfe erforderlich.	niedrig, da keine objektive Komponente erforderlich (bspw. Gabe von i.v.-Glukose)
Abbatecola 2006	Auftreten von schweren ZNS-Symptomen; Fremdhilfe erforderlich.	niedrig, da die ZNS-Symptome nicht konkretisiert sind; keine objektive Komponente erforderlich (bspw. Gabe von i.v.-Glukose)
047	Fremdhilfe erforderlich.	niedrig, da keine objektive Komponente erforderlich (bspw. Gabe von i.v.-Glukose)
Derosa 2003a	Keine Definition für schwere Hypoglykämien angegeben.	nicht bewertbar
Li 2002	Auftreten von ZNS-Symptomen wie Krämpfe und Koma bei gleichzeitig ernsthaft erniedrigtem Blutzuckerspiegel.	moderat, da ZNS-Symptome konkretisiert sind; es ist aber keine objektive Komponente erforderlich (bspw. Gabe von i.v.-Glukose)
Nateglinid + Metformin vs. Placebo + Metformin		
354	Grad 3 oder 4 auf einer Skala von 1 bis 4; keine weiteren Angaben zur Spezifizierung.	nicht bewertbar
Nateglinid + Metformin vs. Sulfonylharnstoffe + Metformin		
2308	Ausreichende neurologische Beeinträchtigung, sodass der Patient sich nicht selbst helfen kann, auf Fremdhilfe angewiesen ist oder eine Krankenhauseinweisung erforderlich ist, sowie schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, die die oben genannten Kriterien erfüllen und bei denen die i.v.-Gabe von Glukose oder Glukagon notwendig war.	bei Fremdhilfe: niedrig, da keine objektive Komponente erforderlich (bspw. Gabe von i.v.-Glukose) bei Krankenhauseinweisung: hoch keine separate Darstellung in der Studie, daher insgesamt niedrig

Von allen eingeschlossenen Studien wurde lediglich für die placebokontrollierte Repaglinid-Studie 065 die Messsicherheit als hoch eingestuft (Tabelle 30).

Für die anderen Studien war die Messsicherheit entweder niedrig, moderat oder nicht bewertbar.

Die niedrige Messsicherheit ergab sich dadurch, dass die schweren Hypoglykämien durch das Kriterium „Fremdhilfe erforderlich“ definiert waren (050, 047, Abbatecola 2006). In Abbatecola 2006 war zwar zusätzlich noch das Auftreten von ZNS-Symptomen notwendig, allerdings wurden diese Symptome in der Publikation nicht konkretisiert. Die genannten Definitionen lassen insgesamt einen großen Interpretationsspielraum.

Für die Studie Li 2002 wurde die Messsicherheit als moderat eingestuft. Es wurden zwar die ZNS-Symptome spezifiziert, allerdings war bei der Definition insgesamt keine objektive Komponente erforderlich.

Für die Studie 2308 führten die Kriterien „Fremdhilfe“ oder „Krankenhauseinweisung“ zur Feststellung einer schweren Hypoglykämie. Allerdings wurden diese Ereignisse in der Studie nicht separat dargestellt, sodass die Messsicherheit dieses Endpunkts insgesamt niedrig war.

Nicht bewertbar war die Messsicherheit entweder, weil in der Studie keine Definition für ein schweres Ereignis angegeben war (Derosa 2003b, 1411, Derosa 2003a), oder, weil die Angaben zur Definition nicht detailliert genug waren (354).

5.3.5.2.1.1 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu schweren Hypoglykämien (Repaglinid)

Repaglinid vs. Placebo

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu schweren Hypoglykämien wurde für die placebokontrollierte Studie 065 aufgrund der hohen Ausfallraten in den Behandlungsgruppen als hoch eingestuft.

Repaglinid vs. Metformin

In beiden Studien zum Vergleich von Repaglinid mit Metformin (Derosa 2003b, 1411) war das Verzerrungspotenzial hinsichtlich der Ergebnisse zu schweren Hypoglykämien hoch.

Für die Studie Derosa 2003b ergab sich dies aus dem bereits hohen Verzerrungspotenzial auf Studienebene sowie aus dem auffälligen Unterschied in den Ausfallraten zwischen den Behandlungsgruppen.

Für die offene Studie 1411 lagen im Studienbericht keine Angaben zu der Anzahl der Patienten vor, die in die Auswertung eingeschlossen wurden. Bei einem offenen

Studiendesign sind die Ergebnisse bei Unkenntnis der Anzahl der in den Auswertungen berücksichtigten Patienten als unsicher anzusehen.

Repaglinid vs. Sulfonylharnstoffe

Von den eingeschlossenen Studien zum Vergleich von Repaglinid mit Sulfonylharnstoffen enthielten lediglich die Studien 050 und 047 Ergebnisse zu schweren Hypoglykämien. Daher konnte nur für diese 2 Studien das Verzerrungspotenzial der ermittelten Ergebnisse bewertet werden. Beide Studien wurden aufgrund der hohen Ausfallraten in den jeweiligen Behandlungsgruppen als Studien mit einem hohen Verzerrungspotenzial eingestuft.

Die Studien Abbatecola 2006 und Derosa 2003b enthielten keine Daten zu schweren Hypoglykämien: Für die in Abbatecola 2006 berichtete Studie war die Erhebung schwerer Hypoglykämien laut den Angaben in der Publikation zwar geplant, die Ergebnisse zu diesem Endpunkt wurden jedoch nicht berichtet. Für die Studie Derosa 2003b fanden sich weder Angaben darüber, ob schwere Hypoglykämien in der Studie erhoben wurden, noch wurden Ergebnisse präsentiert.

Zusammenfassung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse zu schweren Hypoglykämien

Alle in den eingeschlossenen Studien präsentierten Ergebnisse zu schweren Hypoglykämien sind nicht zuverlässig interpretierbar. Die berichteten Ergebnisse zu schweren Hypoglykämien haben somit eine geringe Aussagekraft.

Tabelle 31: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: schwere Hypoglykämien (Repaglinid vs. Placebo oder Metformin)

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Hohe oder unterschiedliche Ausfallraten in den Behandlungsgruppen	Relevante Dateninkonsistenz ^a	Sonstige Aspekte			Verzerrungspotenzial des Endpunkts
					Statistische Auswertung	Ergebnisdarstellung	Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	
Repaglinid vs. Placebo								
065	niedrig	ja	ja [Repa 3 mg]: 32 (23 %) [Repa 12 mg]: 45 (31 %) [Plac]: 45 (60 %)	nein	-	adäquat	nein	hoch ^b
Repaglinid vs. Metformin								
Derosa 2003b	hoch	unklar	ja [Repa]: 3 (5 %) [Met]: 7 (12 %)	nein	-	adäquat	nein	hoch ^c
1411	niedrig	nein	unklar	nein	-	adäquat	nein	hoch ^d
Met: Metformin; Plac: Placebo; Repa: Repaglinid								

^a Relevant bedeutet, dass eine Inkonsistenz vorliegt, die aus Sicht der Bewerter das Verzerrungspotenzial der Studie erhöht.

^b Aufgrund hoher Ausfallraten in den Behandlungsgruppen.

^c Aufgrund des auffälligen Unterschieds in den Ausfallraten zwischen den Behandlungsgruppen und des bereits auf Studienebene hohen Verzerrungspotenzials der Ergebnisse.

^d Aufgrund fehlender Angaben dazu, wie viele Patienten in die Auswertung eingeschlossen wurden.

Tabelle 32: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: schwere Hypoglykämien (Repaglinid vs. Sulfonylharnstoffe)

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Hohe oder unterschiedliche Ausfallraten in den Behandlungsgruppen	Relevante Dateninkonsistenz ^a	Sonstige Aspekte			Verzerrungspotenzial des Endpunkts
					Statistische Auswertung	Ergebnisdarstellung	Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	
Repaglinid vs. Sulfonylharnstoffe								
050	niedrig	wird angenommen	ja [Repa]: 75 (26 %) ^b [Glib]: 30 (22 %)	nein	-	adäquat	nein	hoch ^c
Abbatecola 2006	hoch	Zielgröße wurde erhoben, aber nicht berichtet. ^d					ja	-
047	niedrig	ja	ja [Repa]: 68 (33 %) [Glic]: 31 (31 %)	nein	-	adäquat	nein	hoch
Derosa 2003a	niedrig	Zielgröße nicht berichtet.					-	-
Li 2002	hoch	Zielgröße wurde erhoben, aber nicht berichtet.					ja	- ^e
Glib: Glibenclamid; Glic: Gliclazid; Repa: Repaglinid								

^a Relevant bedeutet, dass eine Inkonsistenz vorliegt, die aus Sicht der Bewerter die Ergebnissicherheit der Studie einschränkt.

^b Prozentzahl selbst berechnet.

^c Aufgrund hoher Ausfallraten in den Behandlungsgruppen.

^d Laut Angaben in der Publikation Abbatecola 2006 war die Erhebung schwerer Hypoglykämien im Studienprotokoll geplant. Es fanden sich allerdings keine Angaben zur Anzahl der Patienten mit mindestens einer schweren Hypoglykämie. Es wurde lediglich berichtet, dass die Patienten mit mehr als einer schweren Hypoglykämie als Protokollverletzer betrachtet wurden: [R]: 0; [G]: 4. In der Publikation sind keine Angaben zur Anzahl der Patienten mit mindestens einer schweren Hypoglykämie vorhanden.

^e Zielgröße nicht berichtet.

5.3.5.2.1.2 Ergebnisse zu schweren und schwerwiegenden Hypoglykämien (Repaglinid)

Mit Ausnahme von 2 Studien zum Vergleich von Repaglinid mit Sulfonylharnstoffen (Abbatecola 2006, Derosa 2003b) enthielten alle Studien zu Repaglinid Angaben zu schweren und schwerwiegenden Hypoglykämien. In keiner Studie traten – sofern berichtet – schwerwiegende Hypoglykämien auf. Auch schwere Hypoglykämien traten kaum auf und wurden lediglich in den beiden Studien 050 und 047 beobachtet. Die Raten waren zwischen Repaglinid und dem Sulfonylharnstoff jeweils vergleichbar, wobei die Ereigniszahlen allerdings insgesamt niedrig waren. In beiden Studien lag kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor. Dies wurde durch die zusammenfassende meta-analytische Auswertung der Studienergebnisse bestätigt (Abbildung 5).

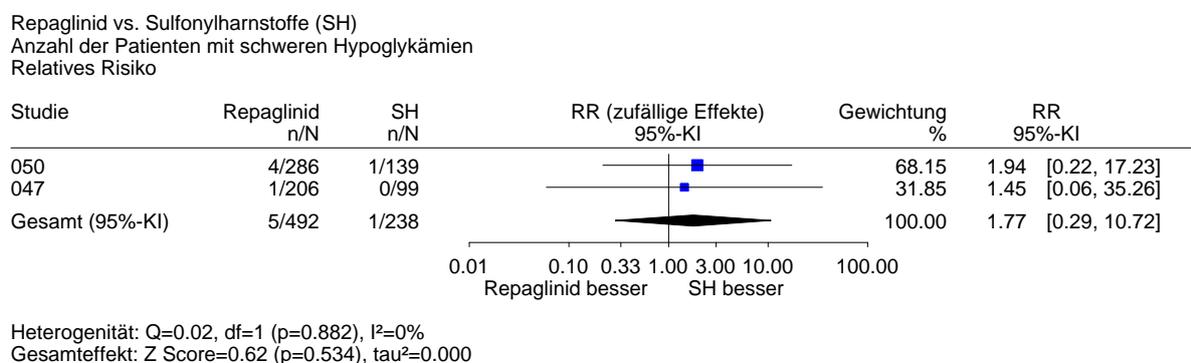


Abbildung 5: Meta-Analyse zum Vergleich von Repaglinid mit Sulfonylharnstoffen: schwere Hypoglykämien

Zusammenfassend zeigte sich kein Vorteil für eine der Behandlungsoptionen bez. des Risikos für schwere und schwerwiegende Hypoglykämien. Allerdings traten solche Ereignisse in den Studien insgesamt nur selten auf.

Tabelle 33: Rate schwerwiegender und schwerer Hypoglykämien (Repaglinid vs. Placebo oder Metformin)

Vergleich Studie	Schwerwiegende Hypoglykämien ^a			Schwere Hypoglykämien ^b		
	Patienten mit mindestens einem Ereignis (%)	Ereignisse/ Patient/Jahr	Ereignisse insgesamt im Studienverlauf	Patienten mit mindestens einem Ereignis (%)	Ereignisse/Patient/ Jahr	Ereignisse insgesamt im Studienverlauf
Repaglinid vs. Placebo						
065						
Repa 3 mg/Tag (N=140)	0	0	0	0	0	0
Repa 12 mg/Tag (N=146)	0	0	0	0	0	0
Plac (N=75)	k. A.	k. A.	k. A.	0	0	0
Repaglinid vs. Metformin						
Derosa 2003b						
Repa (N=56)	0	0	0	0	0	0
Met (N=56)	0	0	0	0	0	0
1411						
Repa (N=62)	0	0	0	0 ^c	0	0
Met (N=60)	0	0	0	0	0	0
k. A.: keine Angaben; Met: Metformin; N: Anzahl der randomisierten Patienten. Die in der Tabelle präsentierten Ergebnisse können sich ggf. auf eine abweichende Patientenanzahl beziehen. Bei größeren Abweichungen wird gesondert darauf hingewiesen; Plac: Placebo; Met: Metformin <i>kursiv</i> : Angaben laut jeweiligem Studienbericht; in öffentlich zugänglichen Publikationen keine oder unzureichende Angaben						

^a Entspricht den Hypoglykämien, die als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis erfasst wurden.

^b Entspricht einer Hypoglykämie des höchsten Schweregrades gemäß Definition in der Studie.

^c Es gab keine Patienten mit „major“ hypoglykämischen Ereignissen.

Tabelle 34: Rate schwerwiegender und schwerer Hypoglykämien (Repaglinid vs. Sulfonylharnstoffe)

Vergleich Studie	Schwerwiegende Hypoglykämien ^a			Schwere Hypoglykämien ^b		
	Patienten mit mindestens einem Ereignis (%)	Ereignisse/ Patient/Jahr	Ereignisse insgesamt im Studienverlauf	Patienten mit mindestens einem Ereignis (%)	Ereignisse/ Patient/Jahr	Ereignisse insgesamt im Studienverlauf
Repaglinid vs. Sulfonylharnstoffe						
050						
Repaglinid (N=286)	0	0	0	4 (1)	k. A.	5
Glibenclamid (N=139)	0	0	0	1 (1)	k. A.	1
Abbatecola 2006						
Repaglinid (N=77)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Glibenclamid (N=79)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
047						
Repaglinid (N=206)	0	0	0	1 (0,5)	k. A.	1
Gliclazid (N=99)	0	0	0	0	k. A.	0
Derosa 2003a						
Repaglinid (N=66)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Glimepirid (N=66)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Li 2002						
Repaglinid (N=60)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Gliquidon (N=60)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
N: Anzahl der randomisierten Patienten. Die in der Tabelle präsentierten Ergebnisse können sich ggf. auf eine abweichende Patientenzahl beziehen. Bei größeren Abweichungen wird gesondert darauf hingewiesen; k. A.: keine Angaben						
<i>kursiv</i> : Angaben laut jeweiligem Studienbericht; in öffentlich zugänglichen Publikationen keine oder unzureichende Angaben						

^a Entspricht den Hypoglykämien, die als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis erfasst wurden.^b Entspricht einer Hypoglykämie des höchsten Schweregrades gemäß Definition in der Studie.

5.3.5.2.1.3 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu schweren Hypoglykämien (Nateglinid)

Nateglinidstudien

Die placebokontrollierte Studie 354 und die aktivkontrollierte Studie 2308 wiesen beide ein hohes Verzerrungspotenzial der ermittelten Ergebnisse zu schweren Hypoglykämien auf. Diese Einordnung ergab sich für beide Studien aus der hohen Anzahl an Patienten, die nicht in die Auswertungen dieses Endpunkts eingingen. Für die Studie 2308 bestand zudem ein auffälliger Unterschied in den Ausfallraten zwischen den Behandlungsgruppen.

Tabelle 35: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: schwere Hypoglykämien (Studien mit Nateglinid)

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung der Endpunkterheber	Hohe oder unterschiedliche Ausfallraten in den Behandlungsgruppen	Relevante ^a Dateninkonsistenz	Sonstige Aspekte			Verzerrungspotenzial des Endpunkts
					Statistische Auswertung	Ergebnisdarstellung	Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	
Nateglinid + Metformin vs. Placebo + Metformin								
354	niedrig	wird angenommen	ja [N 60 mg + M]: 18 (12 %) [N 120 mg + M]: 16 (9 %) [P + M]: 16 (11 %)	nein	-	adäquat	nein	hoch ^b
Nateglinid + Metformin vs. Sulfonylharnstoffe + Metformin								
2308	niedrig	wird angenommen	ja [N + M]: 14 (11 %) [G + M]: 22 (17 %)	nein	-	adäquat	nein	hoch ^c
G: Gliclazid; M: Metformin; N: Nateglinid; P: Placebo								

^a Relevant bedeutet, dass eine Inkonsistenz vorliegt, die aus Sicht der Bewerter das Verzerrungspotenzial der Studie erhöht.

^b Aufgrund hoher Ausfallraten in den Behandlungsgruppen.

^c Aufgrund hoher und auffällig unterschiedlicher Ausfallraten in den Behandlungsgruppen.

5.3.5.2.1.4 Ergebnisse zu schweren und schwerwiegenden Hypoglykämien (Nateglinid)

Nateglinidstudien

In den beiden Studien zur Kombinationstherapie von Nateglinid mit Metformin traten weder im Vergleich zu Placebo noch im Vergleich zu Gliclazid (jeweils in Kombination mit Metformin) schwere oder schwerwiegende Hypoglykämien auf. Insofern gibt es keinen Hinweis auf einen Vorteil von Nateglinid gegenüber Placebo oder Gliclazid.

Tabelle 36: Rate schwerwiegender und schwerer Hypoglykämien (Studien mit Nateglinid)

Vergleich Studie	Schwerwiegende Hypoglykämien ^a			Schwere Hypoglykämien ^b		
	Patienten mit mindestens einem Ereignis (%)	Ereignisse/ Patient/Jahr	Ereignisse insgesamt im Studienverlauf	Patienten mit mindestens einem Ereignis (%)	Ereignisse/ Patient/Jahr	Ereignisse insgesamt im Studienverlauf
Nateglinid + Metformin vs. Placebo + Metformin						
354						
Nateglinid 180 mg/Tag (N=155)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Nateglinid 360 mg/Tag (N=160)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Metformin (N=152)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Nateglinid + Metformin vs. Sulfonylharnstoffe + Metformin						
2308						
Nateglinid (N=133)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Gliclazid (N=129)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
N: Anzahl der randomisierten Patienten. Die in der Tabelle präsentierten Ergebnisse können sich ggf. auf eine abweichende Patientenzahl beziehen. Bei größeren Abweichungen wird gesondert darauf hingewiesen.						

^a Entspricht den Hypoglykämien, die als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis erfasst wurden.

^b Entspricht einer Hypoglykämie des höchsten Schweregrades gemäß Definition in der Studie.

5.3.5.2.2 Nicht schwere Hypoglykämien

Messsicherheit

Je nach Definition für nicht schwere Hypoglykämien in der jeweiligen Studie ist die Messsicherheit der Ergebnisse eingeschränkt. So ist die Messsicherheit bspw. niedrig, wenn sich die Darstellung ausschließlich auf die Schilderung der hypoglykämischen Symptome seitens der Patienten oder auf die alleinige Erhebung der Blutzuckermessung ohne die gleichzeitige Erfassung typischer Symptome einer Hypoglykämie beschränkt. Am zuverlässigsten sind die Ergebnisse zu nicht schweren hypoglykämischen Ereignissen, wenn diese als Kombination aus erniedrigter Blutzuckermessung und begleitenden hypoglykämischen Symptomen dargestellt sind (= bestätigte Hypoglykämie). Analog zu den Vorschlägen der ADA Hypoglycemia Working Group [71] werden daher in den folgenden Abschnitten zu nicht schweren Hypoglykämien nur die symptomatischen, durch eine Blutzuckermessung bestätigten Hypoglykämien bewertet.

Die Definition einer nicht schweren Hypoglykämie entsprach in allen Studien – sofern angegeben – der einer bestätigten Hypoglykämie. Der Blutzuckergrenzwert, der in den einzelnen Studien für das Vorliegen eines hypoglykämischen Ereignisses definiert war, unterschied sich dabei zwischen den Studien (bspw. < 45 mg/dl oder < 79 mg/dl).

Sofern innerhalb der Studien verschiedene Blutzuckergrenzwerte für die bestätigten Hypoglykämien vorlagen, wurden für die Bewertung primär die Ereignisse unterhalb des höchsten angegebenen Grenzwerts herangezogen (z. B. < 70 mg/dl). Hierdurch werden mehr Ereignisse erfasst. Zusätzlich wurden Ereignisse der niedrigsten in den Studien angegebenen Kategorie des Blutzuckergrenzwerts herangezogen (z. B. < 36 mg/dl). Solche Ereignisse treten zwar seltener auf, besitzen aufgrund der niedrigeren Blutzuckerschwelle aber eine höhere Messsicherheit.

Abweichend von der Definition einer bestätigten Hypoglykämie (Vorliegen von Symptomen und gleichzeitig niedrige Blutzuckermessungen) wurden in den Studien teilweise Ergebnisse zu nicht schweren Hypoglykämien präsentiert, die entweder nur auf der Schilderung von Symptomen beruhten oder auf die alleinige Erhebung der Blutzuckermessung ohne die gleichzeitige Erfassung hypoglykämischer Symptome beschränkt waren. Diese Ergebnisse sind als nicht ausreichend valide anzusehen. Sie wurden daher nur der Vollständigkeit halber in den Tabellen aufgeführt.

In Tabelle 37 ist zunächst die in den jeweiligen Studien angewandte Definition eines nicht schweren hypoglykämischen Ereignisses aufgeführt und hinsichtlich der Messsicherheit bewertet. Daran anschließend wird das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse für bestätigte nicht schwere Hypoglykämien dargestellt, sofern die Studien Ergebnisse zu diesem Endpunkt enthielten.

Bewertung der Messsicherheit

Für 4 Studien wurde die Messsicherheit der nicht schweren, bestätigten Hypoglykämien als hoch eingestuft. Bei 3 Studien lag eine niedrige Messsicherheit vor, da der Blutzuckerwert, der in diesen Studien für das Vorliegen eines hypoglykämischen Ereignisses definiert war, vergleichsweise hoch lag (< 79 mg/dl bzw. ≤ 65 mg/dl). In den anderen 3 Studien war die Messsicherheit nicht bewertbar, da in den Studien keine Definition angegeben war.

Tabelle 37: Messsicherheit des Endpunkts „nicht schwere, bestätigte Hypoglykämien“

Vergleich Studie	Definition	Messsicherheit
Repaglinid vs. Placebo		
065	Symptome einer Hypoglykämie (wie bspw. Schwitzen, starker Hunger, Schwindel, Zittern) und Blutzuckerwerte unter 45 mg/dl.	hoch
Repaglinid vs. Metformin		
Derosa 2003b	In der Publikation ist keine Definition angegeben.	nicht bewertbar
1411	Symptome einer Hypoglykämie und Blutzuckerwerte < 50 mg/dl.	hoch
Repaglinid vs. Sulfonylharnstoffe		
050	Hypoglykämische Symptome, die vom Patienten ohne Fremdhilfe behandelt werden können, und Blutzuckerwerte unter 79 mg/dl.	niedrig, da vergleichsweise hoher Blutzuckerwert
Abbatecola 2006	In der Publikation ist keine Definition angegeben.	nicht bewertbar
047	Hypoglykämische Symptome, die vom Patienten ohne Fremdhilfe behandelt werden können, und Blutzuckerwerte unter 79 mg/dl.	niedrig, da vergleichsweise hoher Blutzuckerwert
Derosa 2003a	Es wurden keine Hypoglykämien berichtet. Es ist unklar, ob Hypoglykämien erhoben werden sollten.	nicht bewertbar
Li 2002	mild: hypoglykämische Symptome wie Hunger, Herzklopfen, Schwitzen, aber normale oder gering erniedrigte Blutzuckerwerte. moderat: starke hypoglykämische Symptome und Blutzuckerwerte < 50 mg/dl.	hoch
Nateglinid + Metformin vs. Placebo + Metformin		
354	Hypoglykämische Symptome wie Müdigkeit, Schwindel, Schwitzen, Übelkeit, Herzklopfen und Plasmaglukosewerte von ≤ 60 mg/dl (entspricht einem Blutzuckerwert von 50 mg/dl).	hoch
Nateglinid + Metformin vs. SH + Metformin		
2308	Hypoglykämische Symptome und Plasmaglukosewerte von ≤ 72 mg/dl (entspricht einem Blutzuckerwert von ≤ 65 mg/dl).	niedrig, da vergleichsweise hoher Blutzuckerwert

5.3.5.2.2.1 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu nicht schweren, bestätigten Hypoglykämien (Repaglinid)

Repaglinid vs. Placebo

Das Verzerrungspotenzial der in der Studie 065 ermittelten Ergebnisse wurde als hoch eingestuft, da in den verschiedenen Behandlungsgruppen hohe Ausfallraten auftraten und zudem auffällige Unterschiede in den Ausfallraten zwischen den Behandlungsgruppen bestanden.

Repaglinid vs. Metformin

Von den beiden Studien zum Vergleich von Repaglinid mit Metformin enthielt lediglich die Studie Derosa 2003b Angaben zu nicht schweren, bestätigten Hypoglykämien. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse wurde als hoch eingestuft. Dies ergab sich aus dem hohen Unterschied in den Ausfallraten zwischen den Behandlungsgruppen und dem bereits auf Studienebene hohen Verzerrungspotenzial der Ergebnisse.

Repaglinid vs. Sulfonylharnstoffe

Die Studien zum Vergleich von Repaglinid mit Sulfonylharnstoffen enthielten keine Ergebnisse zu bestätigten Hypoglykämien. Eine Bewertung des Verzerrungspotenzials war folglich nicht möglich.

Tabelle 38: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: nicht schwere, bestätigte Hypoglykämien (Repaglinid vs. Placebo oder Metformin)

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Hohe oder unterschiedliche Ausfallraten in den Behandlungsgruppen	Relevante ^a Dateninkonsistenz	Sonstige Aspekte			Verzerrungspotenzial des Endpunkts
					Statistische Auswertung	Ergebnisdarstellung	Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	
Repaglinid vs. Placebo								
065	niedrig	ja	ja [R 3 mg]: 32 (23 %) [R 12 mg]: 45 (31 %) [P]: 45 (60 %)	nein	-	adäquat	nein	hoch ^b
Repaglinid vs. Metformin								
Derosa 2003b	hoch	nein	ja [Repa]: 3 (5 %) [Met]: 7 (12 %)	nein	-	adäquat	nein	hoch ^c
1411	niedrig		Nicht schwere, bestätigte Hypoglykämien wurden nicht berichtet.					
P: Placebo; R: Repaglinid								

^a Relevant bedeutet, dass eine Inkonsistenz vorliegt, die aus Sicht der Bewerter das Verzerrungspotenzial der Studie erhöht.

^b Aufgrund der hohen und unterschiedlichen Ausfallraten in den Behandlungsgruppen.

^c Aufgrund des auffälligen Unterschieds in den Ausfallraten zwischen den Behandlungsgruppen und des bereits auf Studienebene hohen Verzerrungspotenzials der Ergebnisse.

Tabelle 39: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: nicht schwere, bestätigte Hypoglykämien (Repaglinid vs. Sulfonylharnstoffe)

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Hohe oder unterschiedliche Ausfallraten in den Behandlungsgruppen	Relevante ^a Dateninkonsistenz	Sonstige Aspekte			Verzerrungspotenzial des Endpunkts
					Statistische Auswertung	Ergebnisdarstellung	Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	
Repaglinid vs. Sulfonylharnstoffe								
050	niedrig	Nicht schwere, bestätigte Hypoglykämien wurden nicht berichtet. ^b						
Abbatecola 2006	hoch	Die Zielgröße wurde erhoben, aber nicht berichtet.						
047	niedrig	Nicht schwere, bestätigte Hypoglykämien wurden nicht berichtet.						
Derosa 2003a	niedrig	Nicht schwere, bestätigte Hypoglykämien wurden nicht berichtet.						
Li 2002	hoch	Nicht schwere, bestätigte Hypoglykämien wurden nicht berichtet.						
BZ: Blutzucker								

^a Relevant bedeutet, dass eine Inkonsistenz vorliegt, die aus Sicht der Bewerter das Verzerrungspotenzial der Studie erhöht.

^b Laut Studienbericht handelte es sich bei der Mehrzahl der in der Studie berichteten Hypoglykämien um symptomatische Hypoglykämien, da der Blutzuckerwert nicht in Zusammenhang mit jeder vermuteten Hypoglykämie bewertet wurde.

5.3.5.2.2 Ergebnisse zu nicht schweren, bestätigten Hypoglykämien (Repaglinid)

Repaglinid vs. Placebo

Für die placebokontrollierte Studie lagen Angaben zu bestätigten Hypoglykämien unterhalb und oberhalb des Blutzuckergrenzwerts von 45 mg/dl vor.

In der Kategorie mit einem erniedrigten Blutzuckergrenzwert von < 45 mg/dl traten kaum Ereignisse auf. Lediglich in der Repaglinid-Hochdosis-Gruppe (12 mg/Tag) wurden 2 bestätigte Hypoglykämien beobachtet. Es bestand kein statistisch signifikanter Unterschied zur Placebogruppe (eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Test nach [72]): $p = 0,405$). Dies ist kongruent mit den Ergebnissen zu schweren und schwerwiegenden Hypoglykämien, die in dieser Studie ebenfalls nicht auftraten.

Bestätigte Hypoglykämien mit einem erniedrigten Blutzuckermesswert (mindestens aber 45 mg/dl) traten bei 19 % (Niedrigdosisgruppe) bzw. 31 % (Hochdosisgruppe) der Patienten auf. In der Placebogruppe wurde kein Ereignis beobachtet. Der Unterschied zur Placebogruppe war für beide Repaglinidgruppen jeweils statistisch signifikant ($p < 0,001$).

Zusammenfassend traten unter Repaglinid mehr nicht schwere, bestätigte Hypoglykämien auf als unter Placebo. Insgesamt waren allerdings nur wenige Daten für die Bewertung vorhanden (lediglich eine Studie).

Repaglinid vs. Metformin

Von den beiden Studien zum Vergleich von Repaglinid mit Metformin enthielt lediglich die Studie Derosa 2003b Angaben zu bestätigten Hypoglykämien. In dieser Studie traten in keiner der beiden Behandlungsgruppen hypoglykämische Ereignisse auf.

In der Studie 1411 war die Rate von Patienten mit symptomatischen Hypoglykämien unter der Therapie mit Repaglinid statistisch signifikant höher als in der Metformingruppe (eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Test nach [72]): $p = 0,005$). Da die hypoglykämischen Ereignisse aber nicht durch Blutzuckermessungen bestätigt wurden und die Studie nicht verblindet war, sind die Ergebnisse dieser Studie nur unzureichend interpretierbar. Darüber hinaus traten in der weiteren Studie zum Vergleich von Repaglinid mit Metformin (Derosa 2003b) bei vergleichbarer Anzahl der eingeschlossenen Patienten insgesamt keine hypoglykämischen Ereignisse auf. Bei derart diskrepanten Ergebnissen in den beiden Studien ist eine valide Beurteilung von Repaglinid nicht möglich.

Zusammenfassend waren die Ergebnisse unklar, da in den Behandlungsgruppen entweder keine Ereignisse auftraten (Derosa 2003b) oder keine Angaben zu nicht schweren, bestätigten Hypoglykämien vorhanden waren (1411).

Repaglinid vs. Sulfonylharnstoffe

Die Studien zum Vergleich von Repaglinid mit Sulfonylharnstoffen enthielten keine Angaben zu nicht schweren, bestätigten Hypoglykämien.

Die Ergebnisse waren daher aufgrund einer unzureichenden Datenlage insgesamt unklar.

Tabelle 40: Nicht schwere Hypoglykämien (Repaglinid vs. Placebo oder Metformin)

Vergleich Studie	Bestätigte Hypoglykämien ^a [n (%); e]		BZ-Messung ohne Symptome ^b [n (%); e]	Symptome ohne BZ-Messung ^c [n (%); e]
Repaglinid vs. Placebo				
065	<u>BZ < 45 mg/dl</u>	<u>BZ ≥ 45 mg/dl^e</u>	<u>BZ ≥ 45 mg/dl</u>	
Repa 3 mg/Tag (N = 140)	0	26 (19) ^f ; 103 p < 0,001 vs. Plac ^g	7 (5); 20	13 (9); 25
Repa 12 mg/Tag (N = 146)	2 (1); 3 p = 0,405 ^d	45 (31); 296 p < 0,001 vs. Plac	11 (8); 72	16 (11); 75
Plac (N = 75)	0	0	2 (3); 3	5 (7); 8
Repaglinid vs. Metformin				
Derosa 2003b				
Repa (N = 56)		0	0	0
Met (N = 56)		0	0	0
1411				
Repa (N = 62)		k. A.	k. A.	19 (31,1); k. A.
Met (N = 60)		k. A.	k. A.	6 (10,2); k. A.
BZ: Blutzuckermessung; e: Ereignisse; k. A.: keine Angaben; Met: Metformin; N: Anzahl der randomisierten Patienten. Die in der Tabelle präsentierten Ergebnisse können sich ggf. auf eine abweichende Patientenanzahl beziehen. Bei größeren Abweichungen wird gesondert darauf hingewiesen; n: Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis; Plac: Placebo; Repa: Repaglinid				
<i>kursiv</i> : Angaben laut jeweiligem Studienbericht; in öffentlich zugänglichen Publikationen keine oder unzureichende Angaben				

^a Anzahl der Patienten, die bestätigte Hypoglykämien aufwiesen (= Kombination aus erniedrigter Blutzuckermessung und Symptomen).

^b Anzahl der Patienten, die keine Symptome einer Hypoglykämie hatten, aber für die Blutzuckermessungen vorlagen.

^c Anzahl der Patienten mit symptomatischen Hypoglykämien, die nicht durch eine Blutzuckermessung bestätigt wurden.

^d Eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Test nach [72]): p = 0,405.

^e Laut der Publikation Jovanovic 2000 betrug die Anzahl der Patienten mit bestätigten Hypoglykämien 30, 47 und 2 in den Gruppen 3 mg Repaglinid, 12 mg Repaglinid und Placebo. Weder in der Publikation noch im Studienbericht war eine Obergrenze des Blutzuckerwerts angegeben.

^f Prozentangaben beruhen auf eigener Berechnung.

^g Eigene Berechnung mittels χ^2 -Test.

Tabelle 41: Nicht schwere Hypoglykämien (Repaglinid vs. Sulfonylharnstoffe)

Vergleich Studie	Bestätigte Hypoglykämien ^a [n (%); e]	BZ-Messung ohne Symptome ^b [n (%); e]	Symptome ohne BZ- Messung ^c [n (%); e]
Repaglinid vs. Sulfonylharnstoffe			
050			
Repaglinid (N=286)	k. A.	k. A.	44 (15) ^d ; 133
Glibenclamid (N=139)	k. A.	k. A.	20 (14); 40
Abbatecola 2006			
Repaglinid (N=77)	k. A.	k. A.	k. A.
Glibenclamid (N=79)	k. A.	k. A.	k. A.
047			
Repaglinid (N = 206)	k. A.	k. A.	30 (15); 65
Gliclazid (N = 99)	k. A.	k. A.	15 (15); 31
Derosa 2003a			
Repaglinid (N = 66)	k. A.	k. A.	k. A.
Glimepirid (N = 66)	k. A.	k. A.	k. A.
Li 2002			
Repaglinid (N = 60)	k. A.	k. A.	2 (3,3); k. A.
Gliquidon (N = 60)	k. A.	k. A.	unklar ^e
N: Anzahl der randomisierten Patienten. Die in der Tabelle präsentierten Ergebnisse können sich ggf. auf eine abweichende Patientenanzahl beziehen. Bei größeren Abweichungen wird gesondert darauf hingewiesen; k. A.: keine Angaben; n: Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis; e: Ereignisse <i>kursiv</i> : Angaben laut jeweiligem Studienbericht; in öffentlich zugänglichen Publikationen keine oder unzureichende Angaben			

^a Anzahl der Patienten, die bestätigte Hypoglykämien aufwiesen (= Kombination aus niedriger Blutzuckermessung und Symptomen).

^b Anzahl der Patienten, die keine Symptome einer Hypoglykämie hatten, aber niedrige Blutzuckerwerte aufwiesen. Es wurde jeweils die Anzahl der Hypoglykämien angegeben, die unterhalb der niedrigsten in der Studie angegebenen Blutzuckergrenze lagen.

^c Anzahl der Patienten mit symptomatischen Hypoglykämien, die nicht durch eine Blutzuckermessung bestätigt wurden.

^d Laut Angaben im Studienbericht handelt es sich bei der Mehrzahl der in der Studie berichteten Hypoglykämien um symptomatische Ereignisse.

^e Laut Angaben der übersetzten englischen Version trat in der Gliquidongruppe bei 5 (8,3 %) Patienten ein hypoglykämisches Ereignis der Kategorie „mild“ (Auftreten von Symptomen bei normalem oder gering niedrigem Blutzucker) oder „medium“ (Symptome mit Blutzuckerspiegeln von unter 50 mg/dl) auf.

5.3.5.2.2.3 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu nicht schweren, bestätigten Hypoglykämien (Nateglinid)

Nateglinid + Metformin vs. Placebo oder Sulfonylharnstoffe + Metformin

Sowohl für die placebokontrollierte Studie 354 als auch für die aktivkontrollierte Studie 2308 wiesen die ermittelten Ergebnisse zu schweren Hypoglykämien ein hohes Verzerrungspotenzial auf (Tabelle 42). Diese Einordnung ergab sich für beide Studien aus der hohen Anzahl an Patienten, die nicht in die Auswertungen dieses Endpunkts eingingen. Für die Studie 2308 bestand zudem ein auffälliger Unterschied in den Ausfallraten zwischen den Behandlungsgruppen.

Tabelle 42: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: nicht schwere, bestätigte Hypoglykämien (Studien mit Nateglinid)

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Hohe oder unterschiedliche Ausfallraten in den Behandlungsgruppen	Relevante Dateninkonsistenz ^a	Sonstige Aspekte			Verzerrungspotenzial des Endpunkts
					Statistische Auswertung	Ergebnisdarstellung	Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	
Nateglinid + Metformin vs. Placebo + Metformin								
354	niedrig	ja	ja [N 60 mg]: 18 (12 %) [N 120 mg]: 16 (9 %) [P]: 16 (11 %)	nein	-	adäquat	nein	hoch ^b
Nateglinid + Metformin vs. Sulfonylharnstoffe + Metformin								
2308	niedrig	ja	ja [N + M]: 14 (11 %) [G + M]: 22 (17 %)	nein	-	adäquat	nein	hoch ^c
G: Gliclazid; M: Metformin; N: Nateglinid; P: Placebo								

^a Relevant bedeutet, dass eine Inkonsistenz vorliegt, die aus Sicht der Bewerter das Verzerrungspotenzial der Studie erhöht.

^b Aufgrund der hohen Ausfallraten in den Behandlungsgruppen.

^c Aufgrund der hohen und unterschiedlichen Ausfallraten in den Behandlungsgruppen.

5.3.5.2.2.4 Ergebnisse zu nicht schweren, bestätigten Hypoglykämien (Nateglinid)

Nateglinid + Metformin vs. Placebo + Metformin

Die genaue Anzahl der Patienten mit bestätigten Hypoglykämien ließ sich für die beiden Nateglinidgruppen anhand der Angaben in der Publikation und im Studienbericht nicht ermitteln. Dem Studienbericht war aber zu entnehmen, dass diese in der 180-mg-Nateglinidgruppe zwischen 6 und 8 Patienten und in der 360-mg-Gruppe zwischen 19 und 25 Patienten betrug. Das entspricht im Mittel 4,5 % bzw. 13,8 %. Eine obere Grenze für den Blutzuckermesswert war dabei nicht angegeben. In der Placebogruppe traten bei 2 % der Patienten bestätigte Hypoglykämien auf. Der Unterschied zwischen der Nateglinid-Hochdosisgruppe und der Placebogruppe war statistisch signifikant ($p < 0,001$). Für die Nateglinid-Niedrigdosisgruppe lag kein statistisch signifikanter Unterschied zur Placebogruppe vor. Sensitivitätsanalysen lieferten in beiden Fällen keine qualitativ unterschiedlichen Ergebnisse.

Hypoglykämische Symptome, bei denen die Patienten gleichzeitig einen Blutzuckermesswert unterhalb von 33 mg/dl aufwiesen (= niedrigste in der Studie angegebene Kategorie der Blutzuckermesswerte), wurden in der Studie nicht beobachtet. Dies geht konform mit den Ergebnissen zu schweren und schwerwiegenden Hypoglykämien, die in dieser Studie ebenfalls nicht auftraten.

Zusammenfassend traten unter Nateglinid in einer Dosierung von 360 mg/Tag mehr nicht schwere, bestätigte Hypoglykämien auf als unter Placebo. Für die Nategliniddosierung von 180 mg/Tag zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied bez. des Risikos für nicht schwere, bestätigte Hypoglykämien. Insgesamt waren allerdings nur wenige Daten für die Bewertung vorhanden (lediglich eine Studie).

Nateglinid + Metformin vs. Sulfonylharnstoffe + Metformin

Für die Studie 2308 lagen Angaben zu bestätigten Hypoglykämien unterhalb eines Blutzuckermesswerts von 61 mg/dl und unterhalb von 33 mg/dl vor. In keiner dieser beiden Kategorien war der Unterschied in der Rate der Patienten mit bestätigten Hypoglykämien zwischen den Behandlungsgruppen statistisch signifikant.

Zusammenfassend ergab sich zwischen Nateglinid und den Sulfonylharnstoffen (jeweils in Kombination mit Metformin) kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich des Auftretens von nicht schweren, bestätigten Hypoglykämien. Insgesamt lagen allerdings nur wenige Daten vor (lediglich eine Studie).

Tabelle 43: Nicht schwere Hypoglykämien (Studien mit Nateglinid)

Vergleich Studie	Bestätigte Hypoglykämien ^a [n (%); e]	BZ-Messung ohne Symptome ^b [n (%); e]	Symptome ohne BZ-Messung ^c [n (%); e]
Nateglinid + Metformin vs. Placebo + Metformin			
354	<i>BZ ≤ 33 mg/dl</i>	<i>Symptome + BZ-Messung</i>	
Nate 180 mg + Met (N=155)	0	7 (4,5) ^d ; k. A. p = 0,247 ^e	3 (1,9); k. A.
Nate 360 mg + Met (N=160)	0	22 (13,8); k. A. p < 0,001 ^f	4 (2,6); k. A.
Plac + Met (N=152)	0	3 (2,0); k. A.	6 (3,8); k. A.
Nateglinid + Metformin vs. Sulfonylharnstoffe + Metformin			
2308	<i>BZ ≤ 33 mg/dl</i>	<i>Symptome + BZ ≤ 61 mg/dl^g</i>	
Nate + Met (N=133)	1 (0,8); k. A.	18 (13,8); k. A. p = 0,933 ^h	19 (14,6); k. A.
Glic + Met (N=129)	0	17 (13,5); k. A.	21 (16,7); k. A.
<p>BZ: Blutzucker; e: Ereignisse; Glic: Gliclazid; k. A.: keine Angaben; Met: Metformin; N: Anzahl der randomisierten Patienten. Die in der Tabelle präsentierten Ergebnisse können sich ggf. auf eine abweichende Patientenanzahl beziehen. Bei größeren Abweichungen wird gesondert darauf hingewiesen; n: Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis; Nate: Nateglinid; Plac: Placebo</p> <p><i>kursiv:</i> Angaben laut jeweiligem Studienbericht; in öffentlich zugänglichen Publikationen keine oder unzureichende Angaben</p>			

^a Anzahl der Patienten, die bestätigte Hypoglykämien aufwiesen (= Kombination aus niedriger Blutzuckermessung und Symptomen).

^b Anzahl der Patienten, die keine Symptome einer Hypoglykämie hatten, aber für die Blutzuckermessungen vorlagen.

^c Anzahl der Patienten mit symptomatischen Hypoglykämien, die nicht durch eine Blutzuckermessung bestätigt wurden.

^d Approximative Werte. Die genaue Patientenanzahl war für die beiden Nateglinidgruppen anhand der Angaben im Studienbericht nicht zu ermitteln. Die Patientenanzahl liegt zwischen 6 und 8 (Nateglinid 180 mg) bzw. zwischen 19 und 25 (Nateglinid 360 mg). Sensitivitätsanalysen lieferten keine qualitativ unterschiedlichen Ergebnisse.

^e Vs. Placebo. Eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Test nach [72]). Odds Ratio: 2,35; 95 %-KI [0,60; 9,26].

^f Vs. Placebo. Eigene Berechnung mittels χ^2 -Test. Odds Ratio: 7,92; 95 %-KI [2,32; 27,04].

^g Laut Angaben in der Publikation Ristic 2006 und dem Studienbericht trat in beiden Gruppen bei jeweils 28 Patienten eine „bestätigte Hypoglykämie“ auf. Darunter fallen gemäß Definition der Studie auch symptomatische Hypoglykämien des Grades 2 ohne Blutzuckermessung.

^h Eigene Berechnung mittels χ^2 -Test. Odds Ratio: 1,03; 95 %-KI [0,51; 2,10].

5.3.5.3 Gemeinsame Betrachtung der langfristigen Blutzuckersenkung und der Hypoglykämien

Wie bereits zu Beginn des Abschnitts 5.3.5 dargestellt, lässt sich das Auftreten von Hypoglykämien nur unter Berücksichtigung der langfristigen Blutzuckersenkung sinnvoll beurteilen. Deshalb wird in der folgenden Tabelle 44 eine gemeinsame Bewertung des Auftretens von Hypoglykämien und der Senkung des HbA1c-Wertes vorgenommen.

Die gemeinsame Beurteilung der Ergebnisse wird dabei aus der Sicht des Auftretens von Hypoglykämien durchgeführt, da die Hypoglykämien die patientenrelevante Komponente darstellen.

Bei der Beurteilung der schweren / schwerwiegenden Hypoglykämien ist zu berücksichtigen, dass in der Mehrzahl der eingeschlossenen Studien zu Repaglinid und Nateglinid kaum Ereignisse auftraten. Bei den in den Studien eingeschlossenen geringen Patientenzahlen ist das Auftreten von keinen (bzw. sehr wenigen) Ereignissen in den Behandlungsgruppen nicht als Beleg dafür anzusehen, dass zwischen den Therapieoptionen kein Unterschied im Schaden vorliegt.

Repaglinid vs. Placebo

Hinsichtlich der Änderung des HbA1c-Werts ergab sich in der placebokontrollierten Studie 065 unter Repaglinid eine erwartungsgemäß stärkere Blutzuckersenkung als unter der Placebogabe. Schwere und schwerwiegende Hypoglykämien traten in der Studie nicht auf bzw. es lagen keine Angaben dazu vor. Hinsichtlich der nicht schweren, bestätigten Hypoglykämien lag ein statistisch signifikanter Unterschied der beiden Repaglinidgruppen jeweils zur Placebogruppe vor.

Aus der gemeinsamen Betrachtung aus Blutzuckersenkung und schweren / schwerwiegenden bzw. nicht schweren, bestätigten Hypoglykämien ergibt sich insgesamt kein Beleg für einen Nutzen von Repaglinid. Diese Bewertung beruht allerdings auf wenigen Daten (auf lediglich einer Studie).

Repaglinid vs. Metformin

Beide Studien zum Vergleich von Repaglinid mit Metformin (Derosa 2003b, 1411) lieferten keinen statistisch signifikanten Unterschied hinsichtlich der Blutzuckersenkung. Schwere / schwerwiegende und nicht schwere, bestätigte Hypoglykämien traten in den Studien nicht auf oder es lagen in den Studien keine Angaben dazu vor.

Aus der gemeinsamen Betrachtung aus Blutzuckersenkung und schweren / schwerwiegenden bzw. nicht schweren, bestätigten Hypoglykämien ergibt sich damit kein Beleg für einen Zusatznutzen von Repaglinid gegenüber Metformin.

Repaglinid vs. Sulfonylharnstoffe

Bei dem Vergleich von Repaglinid mit Sulfonylharnstoffen lag hinsichtlich der Blutzuckersenkung kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor. Angaben zu schweren und schwerwiegenden Hypoglykämien fanden sich lediglich in 2 Studien. In diesen beiden Studien war die Anzahl der Patienten mit schweren / schwerwiegenden Ereignissen vergleichbar, allerdings traten kaum Ereignisse auf. Zu den nicht schweren, bestätigten Hypoglykämien waren in keiner Studie Angaben vorhanden.

Aus der gemeinsamen Betrachtung aus Blutzuckersenkung und schweren / schwerwiegenden bzw. nicht schweren, bestätigten Hypoglykämien ergibt sich insgesamt kein Beleg für einen Zusatznutzen von Repaglinid gegenüber Sulfonylharnstoffen.

Nateglinid + Metformin vs. Placebo + Metformin

Hinsichtlich der Änderung des HbA1c-Werts ergab sich in der placebokontrollierten Studie 354 unter Nateglinid (+ Metformin) eine erwartungsgemäß stärkere Blutzuckersenkung als unter Placebogabe (+ Metformin). Schwere / schwerwiegende Hypoglykämien traten in der Studie nicht auf. Nicht schwere, bestätigte Hypoglykämien traten in der Nateglinid-Niedrigdosisgruppe numerisch auffällig häufiger auf als unter Placebo. Der Unterschied war nicht statistisch signifikant. In der Nateglinid-Hochdosisgruppe traten statistisch signifikant mehr Ereignisse als in der Placebogruppe auf.

Aus der gemeinsamen Betrachtung aus Blutzuckersenkung und schweren/schwerwiegenden bzw. nicht schweren, bestätigten Hypoglykämien ergibt sich damit kein Beleg für einen Nutzen von Nateglinid.

Nateglinid + Metformin vs. Sulfonylharnstoffe + Metformin

Hinsichtlich der Blutzuckersenkung lag kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor, wobei diese Bewertung auf wenigen Informationen (lediglich eine Studie) beruht. Schwere oder schwerwiegende Ereignisse traten in keiner der beiden Behandlungsgruppen auf. Bezüglich der nicht schweren, bestätigten Hypoglykämien zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Aus der gemeinsamen Betrachtung aus Blutzuckersenkung und schweren / schwerwiegenden bzw. nicht schweren, bestätigten Hypoglykämien ergibt sich damit kein Beleg für einen Zusatznutzen von Nateglinid gegenüber Sulfonylharnstoffen.

Tabelle 44: Gemeinsame Betrachtung der langfristigen Blutzuckersenkung und der Hypoglykämien

Glinid Vergleich	Studien	Blutzucker- senkung	Schwere/ schwerwiegende Hypoglykämien	Nicht schwere, bestätigte Hypoglykämien	Gesamtbeurteilung: schwere/schwerwiegende Hypoglykämien und HbA1c	Gesamtbeurteilung: nicht schwere, bestätigte Hypoglykämien und HbA1c
Repaglinid						
Repa vs. Plac	065	(Repa > Plac)	keine Ereignisse	(Repa < Plac)	(↔)	(↔)
Repa vs. Met	Derosa 2003b 1411	Repa ~ Met	keine Ereignisse	keine Ereignisse bzw. keine Angabe in der Studie	(↔)	(↔)
Repa vs. SH	050 Abbatecola 2006 047 Derosa 2003a Li 2002	Repa ~ SH	sehr wenige Ereignisse	keine Angabe in den Studien	(↔)	?
Nateglinid						
Nate + Met vs. Plac + Met	354	(Nate + Met > Plac + Met)	keine Ereignisse	(Nate + Met < Plac + Met) [#]	(↔)	(↔)
Nate + Met vs. SH + Met	2308	(Nate + Met ~ SH + Met)	keine Ereignisse	(Nate + Met ~ SH + Met)	(↔)	(↔)
(Repa/Nate > Komparator)	Statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Repaglinid bzw. Nateglinid, aber nur wenige Daten vorhanden (1 Studie).					
(Repa/Nate < Komparator)	Statistisch signifikanter Unterschied zu Ungunsten von Repaglinid bzw. Nateglinid, aber nur wenige Daten vorhanden (1 Studie).					
Repa/Nate ~ Komparator	Kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.					
(Repa/Nate ~ Komparator)	Kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen, aber nur wenige Daten vorhanden (1 Studie).					
(↔)	Kein Hinweis auf eine Über- oder Unterlegenheit einer der beiden Behandlungsoptionen bei unzureichender Datenlage bzw. wenigen vorhandenen Daten. Weitere Erläuterung im Text.					
?	Ergebnisse bzw. Gesamtbeurteilung unklar aufgrund unzureichender Datenlage. Weitere Erläuterung im Text.					
[#] : Statistisch signifikanter Unterschied gegenüber Placebogabe gilt nur für die Hochdosisgruppe (360 mg/Tag); numerisch auffälliger Unterschied in der Niedrigdosisgruppe.						
[Met]: Metformin, [Nate]: Nateglinid, [Plac]: Placebo, [Repa]: Repaglinid, [SH]: Sulfonylharnstoff						

5.3.6 Sonstige unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Keine der Studien war darauf ausgelegt, primär generelle Sicherheitsaspekte der Glinide zu untersuchen. Die Bewertung der über die Hypoglykämien hinausgehenden unerwünschten Arzneimittelwirkungen erfolgte daher auf Basis der Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen. In den Publikationen der Studien lagen insgesamt nur marginale Angaben zu unerwünschten Ereignissen vor, während den Studienberichten detaillierte Informationen zu entnehmen waren. Die Publikationen enthielten beispielsweise keine Definitionen (schwerwiegender) unerwünschter Ereignisse. Für Studien, zu denen ausschließlich die Publikation vorhanden war, wird dennoch davon ausgegangen, dass die international gebräuchliche Nomenklatur gemäß ICH E2 [73] verwendet wurde.

Zunächst wird im Folgenden das Verzerrungspotenzial der berichteten Ergebnisse der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse dargestellt (Tabelle 45 bis Tabelle 49). Diese Bewertung ist auch für die im Rahmen der unerwünschten Ereignisse berichteten Todesfälle und der vaskulären Morbidität sowie für schwerwiegende Hypoglykämien gültig. Letztere entsprechen Hypoglykämien, die in den Studien als schwerwiegende unerwünschte Ereignisse registriert wurden.

Daran anschließend werden mit dem Ziel einer zusammenfassenden Darstellung des Schadenpotenzials die folgenden Zielkriterien dargestellt: die Rate der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen, die Rate der Studienabbrecher wegen unerwünschter Ereignisse. Die Rate der Patienten mit unerwünschten Ereignissen wird der Vollständigkeit halber ebenfalls aufgeführt. Daran schließt sich die Darstellung der Ergebnisse zu den Todesfällen und der vaskulären Morbidität als schwerwiegende unerwünschte Ereignisse an.

5.3.6.1 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Studienabbrecher

5.3.6.1.1 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (Repaglinid)

Von den 8 eingeschlossenen Studien zu Repaglinid lagen für 6 Studien Angaben zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen vor. Für alle 6 Studien wurde das Verzerrungspotenzial der ermittelten Ergebnisse als hoch eingestuft (Tabelle 45 bis Tabelle 49).

Repaglinid vs. Placebo

Bei Studie 065 wurde wegen der hohen Ausfallraten von einem hohen Verzerrungspotenzial der Ergebnisse ausgegangen. Die Ausfallraten betragen 23 % bis 60 %. Zudem bestanden zwischen den beiden Repaglinidgruppen jeweils im Vergleich zu Placebo große Unterschiede (29 bzw. 37 Prozentpunkte).

Repaglinid vs. Metformin

Für Derosa 2003b ergab sich die Einstufung „hohes Verzerrungspotenzial“ aus den auffälligen Unterschieden in den Ausfallraten zwischen den Behandlungsgruppen (7 Prozentpunkte).

Die Studie 1411 enthielt keine Angaben zu den Ausfallraten der Patienten. Damit sind die berichteten Ergebnisse als unsicher anzusehen. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse wurde somit als hoch eingestuft.

Repaglinid vs. Sulfonylharnstoffe

Von den Studien zum Vergleich von Repaglinid mit Sulfonylharnstoffen berichteten lediglich 2 Studien Ergebnisse zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (050 und 047). Bei der Studie Abbatecola 2006 enthielt die Publikation zwar keine Angaben zu dieser Zielgröße, eine Anfrage an die Erstautorin ergab aber, dass außer schweren Hypoglykämien keine unerwünschten Ereignisse auftraten. Die Ergebnisse aus allen 3 Studien wurden als ein mit hohem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft. Für die Studien 050 und 047 ergab sich dies aus der hohen Rate unvollständig beobachteter Patienten in den verschiedenen Behandlungsgruppen (22 % bis zu 33 %). Für Abbatecola 2006 beruhte diese Einstufung auf den unzureichenden Angaben zu der Zielgröße, vor allem in Bezug auf die Anzahl der unberücksichtigten Patienten in der Auswertung.

Tabelle 45: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse inklusive Todesfälle, Morbidität und schwerwiegender Hypoglykämien (Repaglinid vs. Placebo oder Metformin)

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Hohe oder unterschiedliche Ausfallraten in den Behandlungsgruppen	Relevante ^a Dateninkonsistenz	Ergebnisdarstellung	Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Verzerrungspotenzial des Endpunkts
Repaglinid vs. Placebo							
065	niedrig	wird angenommen	ja [Repa 3 mg]: 32 (23 %) [Repa 12 mg]: 45 (31 %) [Plac]: 45 (60 %)	nein	adäquat	nein	hoch ^b
Repaglinid vs. Metformin							
Derosa 2003b	hoch	unklar	ja [Repa]: 3 (5 %) [Met]: 7 (12 %)	nein	adäquat	nein	hoch ^c
1411	niedrig	nein	unklar	nein	adäquat	nein	hoch ^d
Plac: Placebo; Repa: Repaglinid; Met: Metformin							

^a Relevant bedeutet, dass eine Inkonsistenz vorliegt, die aus Sicht der Bewerter das Verzerrungspotenzial der Studie erhöht.

^b Aufgrund der hohen und zudem in den Behandlungsgruppen unterschiedlichen Ausfallraten.

^c Aufgrund der unterschiedlichen Ausfallrate in den Behandlungsgruppen.

^d Der Studienbericht enthielt keine Angaben zu Ausfallraten.

Tabelle 46: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse inklusive Todesfälle, Morbidität und schwerwiegender Hypoglykämien (Repaglinid vs. Sulfonylharnstoffe)

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung der Endpunkterheber	Hohe oder unterschiedliche Ausfallraten in den Behandlungsgruppen	Relevante ^a Dateninkonsistenz	Ergebnisdarstellung	Hinweis auf Ergebnigesteuerte Berichterstattung	Verzerrungspotenzial des Endpunkts
Repaglinid vs. Sulfonylharnstoffe							
050	niedrig	wird angenommen	ja [Repa]: 75 (26 %) ^b [Glib]: 30 (22 %)	nein	adäquat	nein	hoch ^c
Abbatecola 2006	hoch	Vorliegende Informationen zur Zielgröße waren unzureichend. ^d					hoch ^e
047	niedrig	wird angenommen	ja [Repa]: 68 (33 %) [Glic]: 31 (31 %)	nein	adäquat	nein	hoch
Derosa 2003a	niedrig	Zielgröße wurde nicht berichtet.					
Li 2002	hoch	Zielgröße wurde erhoben, aber nicht berichtet.					
Glib: Glibenclamid; Glic: Gliclazid; Repa: Repaglinid							

^a Relevant bedeutet, dass eine Inkonsistenz vorliegt, die aus Sicht der Bewerter das Verzerrungspotenzial der Studie erhöht.

^b Prozentzahl beruht auf eigener Berechnung.

^c Aufgrund der hohen Ausfallraten in den Behandlungsgruppen.

^d Die Publikation Abbatecola 2006 enthielt keine Angaben zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen. Laut Angabe der Autorin traten keine unerwünschten Ereignisse (außer Hypoglykämien) auf.

^e Aufgrund der unzureichenden Informationen zu dieser Zielgröße.

5.3.6.1.2 Ergebnisse zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (Repaglinid)

Repaglinid vs. Placebo

In beiden Repaglinidgruppen (niedrige und hohe Dosierung) traten auffällig mehr schwerwiegende unerwünschte Ereignisse als unter Placebo auf. Der Unterschied war jeweils nicht statistisch signifikant. Die Rate der Studienabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse war in beiden Repaglinidarmen geringer als in der Placebogruppe. In der Niedrigdosis-Gruppe war dieser Unterschied statistisch signifikant. Im Studienbericht wurden unterschiedliche Abbruchgründe genannt; diese können laut den Angaben im Studienbericht in der Placebogruppe insbesondere als Therapieversagen interpretiert werden.

Zusammenfassend zeigte sich kein Hinweis auf einen geringeren oder höheren Schaden unter Repaglinid im Vergleich zu Placebo. Die Datenlage war allerdings unzureichend.

Repaglinid vs. Metformin

In der Publikation Derosa 2003b fanden sich keine Angaben zu den Gesamtraten unerwünschter Ereignisse in den beiden Behandlungsgruppen. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten nicht auf. Die Studienabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse waren mit 0 bzw. 2 Patienten in der Repaglinid- bzw. Metformin-Gruppe vergleichbar.

Für die Studie 1411 zum Vergleich von Repaglinid mit Metformin waren die Raten unerwünschter Ereignisse und schwerwiegender unerwünschter Ereignisse zwischen den beiden Behandlungsgruppen vergleichbar. Aus dem Studienbericht zu dieser Studie ging nicht hervor, wie viele Patienten die Studie aufgrund von unerwünschten Ereignissen abgebrochen haben.

Zusammenfassend ergab sich kein Hinweis auf einen höheren oder niedrigeren Schaden für eine der beiden Behandlungsoptionen. Die Datenlage war allerdings unzureichend.

Repaglinid vs. Sulfonylharnstoffe

Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen waren lediglich den Studienberichten der beiden Studien 050 und 047 zu entnehmen. Die Publikationen der übrigen Studien enthielten keine Angaben zu dieser Zielgröße. Allerdings ergab eine Anfrage an die Erstautorin der Studie Abbatecola 2006, dass mit Ausnahme von schweren Hypoglykämien keine unerwünschten Ereignisse in dieser Studie auftraten. Dieses Ergebnis weicht von den Ereignisraten, die in den Studien 050 und 047 beobachtet wurden, ab; in diesen Studien lag der Anteil der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen in den verschiedenen Behandlungsarmen zwischen 9 und 13 %. Für die anderen Studien gingen aus den Publikationen keine detaillierten Angaben zu den Sicherheitsaspekten hervor. Der Publikation Derosa 2003a waren lediglich die Raten der Studienabbrüche wegen unerwünschter

Ereignisse zu entnehmen, wobei kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen bestand.

Insgesamt lag in allen Studien kein statistisch signifikanter Unterschied in den Raten schwerwiegender unerwünschter Ereignisse, den Studienabbrüchen wegen unerwünschter Ereignisse und in den Gesamtraten unerwünschter Ereignisse zwischen der Repaglinid- und der Sulfonylharnstoffbehandlung vor. Auch die meta-analytischen Zusammenfassungen ließen keinen Vorteil zugunsten einer der Behandlungen erkennen (Abbildung 6 und Abbildung 7).

Zusammenfassend zeigte sich kein Hinweis auf einen höheren oder niedrigeren Schaden einer der beiden Behandlungsgruppen.

Tabelle 47: Unerwünschte Ereignisse (Repaglinid vs. Placebo oder Metformin)

Vergleich Studie	Patienten mit UE [n (%)]	Patienten mit SUE [n (%)]	Studienabbruch wegen UE insgesamt [n %]
Repaglinid vs. Placebo			
065			
[Repaglinid 3 mg] (N=140)	108 (77,1)	7 (5,0) ^a p = 0,433 ^b	9 (6,4) p = 0,025
[Repaglinid 12 mg] (N=146)	117 (80,1)	11 (7,5) p = 0,159	12 (8,2) p = 0,081
[Placebo] (N=75)	53 (70,7)	2 (2,7)	12 (16)
Repaglinid vs. Metformin			
Derosa 2003b			
Repaglinid (N=56)	k. A.	0	0
Metformin (N=56)	k. A.	0	2 (3,6)
1411			
<i>Repaglinid (N=62)</i>	<i>k. A. (45,9)</i>	<i>1 (1,6)</i>	<i>k. A.</i>
<i>Metformin (N=60)</i>	<i>k. A. (59,3)</i>	<i>2 (3,4)</i>	<i>k. A.</i>
k. A.: keine Angaben; N: Anzahl der randomisierten Patienten. Die in der Tabelle präsentierten Ergebnisse können sich ggf. auf eine abweichende Patientenanzahl beziehen. Bei größeren Abweichungen wird gesondert darauf hingewiesen; n: Anzahl der Patienten mit Ereignissen; SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: unerwünschte Ereignisse <i>kursiv</i> : Angaben laut jeweiligem Studienbericht; in öffentlich zugänglichen Publikationen keine oder unzureichende Angaben			

^a Prozentzahl beruht auf eigener Berechnung.

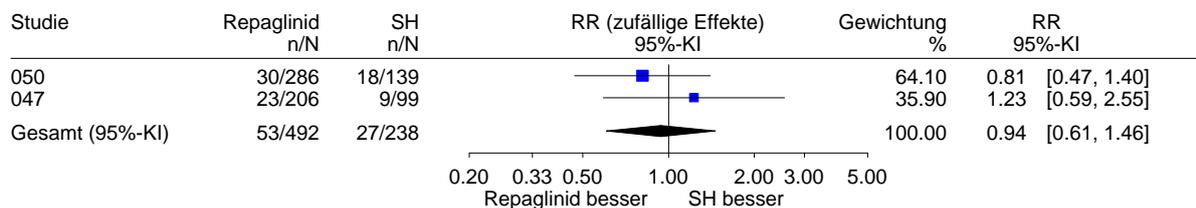
^b Vs. Placebo. Eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Test nach [72]).

Tabelle 48: Unerwünschte Ereignisse (Repaglinid vs. Sulfonylharnstoffe)

Vergleich Studie	Patienten mit UE [n (%)]	Patienten mit SUE [n (%)]	Studienabbruch wegen UE insgesamt [n (%)]
Repaglinid vs. Sulfonylharnstoffe			
050		$p = 0,469^a$	$p = 0,419$
Repaglinid (N=286)	222 (78)	30 (10)	44 (15)
Glibenclamid (N=139)	108 (78)	18 (13)	17 (12)
Abbatecola 2006			
Repaglinid (N=77)	0 ^b	0	k. A.
Glibenclamid (N=79)	0	0	k. A.
047		$p = 0,623$	$p = 1,000$
Repaglinid (N=206)	145 (70)	23 (11)	23 (11)
Gliclazid (N=99)	66 (67)	9 (9)	11 (11)
Derosa 2003a			
Repaglinid (N=66)	k. A.	k. A.	0
Glimepirid (N=66)	k. A.	k. A.	2 (3)
Li 2002			
Repaglinid (N=60)	k. A.	k. A.	k. A.
Gliquidon (N=60)	k. A.	k. A.	k. A.
k. A.: keine Angaben; N: Anzahl der randomisierten Patienten. Die in der Tabelle präsentierten Ergebnisse können sich ggf. auf eine abweichende Patientenzahl beziehen. Bei größeren Abweichungen wird gesondert darauf hingewiesen; n: Anzahl der Patienten mit Ereignissen; SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: unerwünschte Ereignisse <i>kursiv</i> : Angaben laut jeweiligem Studienbericht; in öffentlich zugänglichen Publikationen keine oder unzureichende Angaben			

^a Eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Test nach [72]).^b Laut schriftlicher Information der Erstautorin traten keine unerwünschten Ereignisse (außer schweren Hypoglykämien) auf.

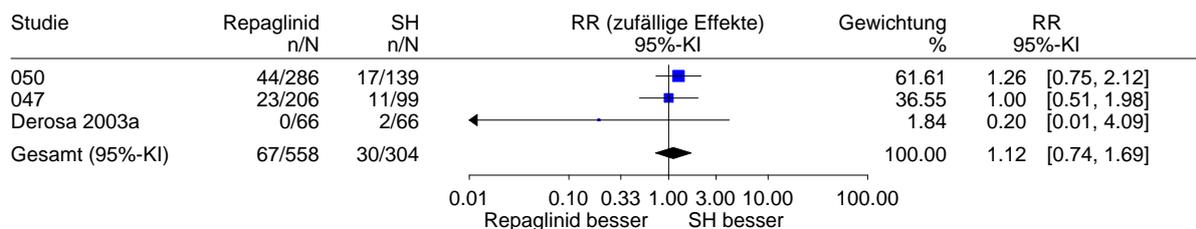
Repaglinid vs. Sulfonylharnstoffe (SH)
Anzahl der Patienten mit SUEs
Relatives Risiko



Heterogenität: $Q=0.8$, $df=1$ ($p=0.372$), $I^2=0\%$
Gesamteffekt: Z Score=-0.27 ($p=0.784$), $\tau^2=0.000$

Abbildung 6: Meta-Analyse zum Vergleich von Repaglinid mit Sulfonylharnstoffen: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Repaglinid vs. Sulfonylharnstoffe (SH)
Anzahl der Patienten, die die Studie wegen UEs abbrachen
Relatives Risiko



Heterogenität: $Q=1.55$, $df=2$ ($p=0.461$), $I^2=0\%$
Gesamteffekt: Z Score=0.54 ($p=0.587$), $\tau^2=0.000$

Abbildung 7: Meta-Analyse zum Vergleich von Repaglinid mit Sulfonylharnstoffen: Studienabbrucher wegen unerwünschter Ereignisse

5.3.6.1.3 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (Nateglinid)

Nateglinid + Metformin vs. Placebo + Metformin

In der placebokontrollierten Studie 354 wiesen die Ergebnisse zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen ein hohes Verzerrungspotenzial auf. Dieses beruhte auf der hohen Ausfallrate in den beiden Behandlungsgruppen.

Nateglinid + Metformin vs. Sulfonylharnstoffe + Metformin

Für die Studie zum Vergleich der Nateglinid- mit der Gliclazid-Kombinationstherapie (mit Metformin) lag ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Dieses ergab sich aus der hohen Ausfallrate in beiden Behandlungsarmen sowie aus dem auffälligen Unterschied in den Ausfallraten zwischen den beiden Behandlungsgruppen.

Tabelle 49: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse inklusive Todesfälle, Morbidität und schwerwiegender Hypoglykämien (Studien mit Nateglinid)

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Hohe oder unterschiedliche Ausfallraten in den Behandlungsgruppen	Relevante ^a Dateninkonsistenz	Ergebnisdarstellung	Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Verzerrungspotenzial des Endpunkts
Nateglinid + Metformin vs. Placebo + Metformin							
354	niedrig	wird angenommen	ja [Nate 60 mg + Met]: 18 (12 %) [Nate 120 mg + Met]: 16 (9 %) [Plac + Met]: 16 (11 %)	nein	adäquat	nein	hoch ^b
Nateglinid + Metformin vs. Sulfonylharnstoffe + Metformin							
2308	niedrig	wird angenommen	ja [Nate + Met]: 14 (11 %) [Glic + Met]: 22 (17 %)	nein	adäquat	nein	hoch
Glic: Gliclazid; Nate: Nateglinid; Met: Metformin; Plac: Placebo							

^a Relevant bedeutet, dass eine Inkonsistenz vorliegt, die aus Sicht der Bewerter das Verzerrungspotenzial der Studie erhöht.

^b Aufgrund der hohen Ausfallraten in den Behandlungsgruppen. In Studie 2308 bestanden zudem relevante Unterschiede in den Ausfallraten zwischen den Behandlungsgruppen.

5.3.6.1.4 Ergebnisse zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (Nateglinid)

Nateglinid + Metformin vs. Placebo + Metformin

In der placebokontrollierten Studie 354 zeigte sich bei der Rate der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, der Studienabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse und der Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Insgesamt ergaben die vorliegenden Daten keinen Hinweis auf einen geringeren oder höheren Schaden unter Nateglinid im Vergleich zu Placebo. Die Datenlage war allerdings unzureichend.

Nateglinid + Metformin vs. Sulfonylharnstoffe + Metformin

Für die Studie 2308 zum Vergleich der Kombinationstherapie von Nateglinid oder Gliclazid mit Metformin waren die Raten der unerwünschten Ereignisse und die Raten der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse zwischen den beiden Behandlungsgruppen vergleichbar. Hinsichtlich der Studienabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse zeigte sich in der Studie ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Laut Studienbericht beruhte dieser Unterschied insbesondere auf einer höheren Anzahl von Patienten mit Magen-Darm-Störungen in der Gliclazid / Metformin-Gruppe (5 Patienten vs. 1 Patient in der Nateglinid / Metformin-Gruppe).

Zusammenfassend zeigte sich, bezogen auf das Auftreten schwerwiegender unerwünschter Ereignisse, kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Hinsichtlich der Studienabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Nateglinid und Sulfonylharnstoffen. In der Gesamtschau der Ergebnisse gibt es keinen Beleg dafür, dass sich das Schadenpotenzial zwischen Nateglinid und Sulfonylharnstoffen unterscheidet. Die Datenlage war allerdings insgesamt unzureichend.

Tabelle 50: Unerwünschte Ereignisse (Studien mit Nateglinid)

Vergleich Studie	Patienten mit UE [n (%)]	Patienten mit SUE [n (%)]	Studienabbruch wegen UE insgesamt [n (%)]
Nateglinid + Metformin vs. Placebo + Metformin			
354			
Nate 180 mg + Met (N=155)	93 (60,0)	6 (3,9) ^a p=0,848 ^b	8 (5,2) p=0,514
Nate 360 mg + Met (N=160)	94 (58,8)	6 (3,8) p=0,848	6 (3,8) p=0,848
Plac + Met (N=152)	83 (54,6)	5 (3,3)	5 (3,3)
Nateglinid + Metformin vs. Sulfonylharnstoffe + Metformin			
2308			
Nate + Met (N=133)	58 (44,6)	7 (5,4) p=0,677 ^c	2 (1,5) p=0,048
Glic + Met (N=129)	61 (48,4)	5 (4,0)	8 (6,3)
<p>Glic: Gliclazid; Met: Metformin; N: Anzahl der randomisierten Patienten. Die in der Tabelle präsentierten Ergebnisse können sich ggf. auf eine abweichende Patientenanzahl beziehen. Bei größeren Abweichungen wird gesondert darauf hingewiesen; n: Anzahl der Patienten mit Ereignissen; Nate: Nateglinid; Plac: Placebo; SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: unerwünschte Ereignisse</p> <p><i>kursiv</i>: Angaben laut jeweiligem Studienbericht; in öffentlich zugänglichen Publikationen keine oder unzureichende Angaben</p>			

^a Prozente selbst berechnet.

^b Vs. Placebo + Metformin. Eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Test nach [72]).

^c Eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Test nach [72]).

5.3.6.2 Todesfälle

Die Angaben zu Todesfällen in den Studien mit Repaglinid und Nateglinid sind in Tabelle 51 bis Tabelle 53 dargestellt. Die Daten stammen aus den Auswertungen zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen.

Todesfälle traten in den Studien zu Repaglinid und Nateglinid nur selten auf. Die wenigen beobachteten Todesfälle beruhten in der Mehrzahl auf kardiovaskulären Ereignissen. Tödlich verlaufende zerebrovaskuläre Ereignisse traten in den Studien nicht auf. In keiner der Studien zu Repaglinid oder Nateglinid zeigte sich zwischen den Behandlungsgruppen ein auffälliger Unterschied in der Rate der Todesfälle insgesamt oder der kardiovaskulären Todesfälle.

Zusammenfassend ergab sich für keinen Vergleich ein Hinweis auf einen geringeren oder höheren Schaden hinsichtlich der Anzahl der Todesfälle. Die Datenlage war allerdings für alle Vergleiche unzureichend, da insgesamt keine bzw. nur sehr wenige Ereignisse auftraten.

Tabelle 51: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse: Todesfälle (Repaglinid vs. Placebo oder Metformin)

Vergleich Studie	Todesfälle ^a		
	Gesamt n (%)	Kardiovaskulär n (%)	Zerebrovaskulär n (%)
Repaglinid vs. Placebo			
065			
Repaglinid 3 mg (N=140)	1 (0,7) ^b	1 (0,7)	0
Repaglinid 12 mg (N=146)	2 (1,4)	1 (0,7)	0
Placebo (N=75)	0	0	0
Repaglinid vs. Metformin			
Derosa 2003b			
Repaglinid (N=56)	0	0	0
Metformin (N=56)	0	0	0
1411			
Repaglinid (N=62)	0	0	0
Metformin (N=60)	0	0	0
N: Anzahl der randomisierten Patienten. Die in der Tabelle präsentierten Ergebnisse können sich ggf. auf eine abweichende Patientenzahl beziehen. Bei größeren Abweichungen wird gesondert darauf hingewiesen; n: Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis			
<i>kursiv</i> : Angaben laut jeweiligem Studienbericht; in öffentlich zugänglichen Publikationen keine oder unzureichende Angaben			

^a Angaben beziehen sich auf die Safetypopulation.

^b Angabe in Prozent beruht auf eigener Berechnung.

Tabelle 52: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse: Todesfälle (Repaglinid vs. Sulfonylharnstoffe)

Vergleich Studie	Todesfälle ^a		
	Gesamt n (%)	Kardiovaskulär n (%)	Zerebrovaskulär n (%)
Repaglinid vs. Sulfonylharnstoffe			
050			
Repaglinid (N = 286)	2 (0,7) ^b	1 (0,3)	0
Glibenclamid (N = 139)	0 (0)	0 (0)	0
Abbatecola 2006			
Repaglinid (N = 77)	0	0	0
Glibenclamid (N = 79)	0	0	0
047			
<i>Repaglinid (N = 206)</i>	<i>1 (0,5)</i>	<i>1 (0,5)</i>	<i>0</i>
<i>Gliclazid (N = 99)</i>	<i>1 (1)</i>	<i>1 (1)</i>	<i>0</i>
Derosa 2003a			
Repaglinid (N = 66)	0	0	0
Glimepirid (N = 66)	0	0	0
Li 2002			
Repaglinid (N = 60)	0	0	0
Gliquidon (N = 60)	0	0	0
<p>N: Anzahl der randomisierten Patienten. Die in der Tabelle präsentierten Ergebnisse können sich ggf. auf eine abweichende Patientenanzahl beziehen. Bei größeren Abweichungen wird gesondert darauf hingewiesen; n: Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis</p> <p><i>kursiv</i>: Angaben laut jeweiligem Studienbericht; in öffentlich zugänglichen Publikationen keine oder unzureichende Angaben</p>			

^a Angaben beziehen sich auf die Safetypopulation.

^b Angabe in Prozent beruht auf eigener Berechnung.

Tabelle 53: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse: Todesfälle (Studien mit Nateglinid)

Vergleich Studie	Todesfälle ^a		
	Gesamt n (%)	Kardiovaskulär n (%)	Zerebrovaskulär n (%)
Nateglinid + Metformin vs. Placebo + Metformin			
354			
Nate 180 mg + Met (N=155)	1 (0,6) ^b	1 (0,6)	0
Nateglinid 360 mg + Met (N=160)	1 (0,6)	1 (0,6)	0
Plac + Met (N=152)	0	0	0
Nateglinid + Metformin vs. Sulfonylharnstoffe + Metformin			
2308			
Nate + Met (N=133)	0	0	0
Glic + Met (N=129)	0	0	0
<p>Glic: Gliclazid; Met: Metformin; N: Anzahl der randomisierten Patienten. Die in der Tabelle präsentierten Ergebnisse können sich ggf. auf eine abweichende Patientenanzahl beziehen. Bei größeren Abweichungen wird gesondert darauf hingewiesen; n: Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis; Nate: Nateglinid; Plac: Placebo</p> <p><i>kursiv</i>: Angaben laut jeweiligem Studienbericht; in öffentlich zugänglichen Publikationen keine oder unzureichende Angaben</p>			

^a Angaben beziehen sich auf die Safetypopulation.

^b Angabe in Prozent beruht auf eigener Berechnung.

5.3.6.3 Ergebnisse zur Morbidität

Repaglinid und Nateglinid

Die Ergebnisse zur kardiovaskulären und zerebrovaskulären Morbidität sind in Tabelle 54 bis Tabelle 56 dargestellt. Es handelt sich dabei um Daten, die innerhalb der Auswertungen der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse erhoben wurden.

Tabelle 54: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse: kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Ereignisse (Repaglinid vs. Placebo oder Metformin)

Vergleich Studie	Morbidität	
	Kardiovaskulär n (%)	Zerebrovaskulär n (%)
Repaglinid vs. Placebo		
065		
Repaglinid 3 mg (N=140)	3 (2,1) ^a	0
Repaglinid 12 mg (N=146)	3 (2,1)	1 (0,7)
Placebo (N=75)	0	1 (1,3)
Repaglinid vs. Metformin		
Derosa 2003b		
Repaglinid (N=56)	0	0
Metformin (N=56)	0	0
1411		
Repaglinid (N=62)	0	0
Metformin (N=60)	0	0
<p>N: Anzahl der randomisierten Patienten. Die in der Tabelle präsentierten Ergebnisse können sich ggf. auf eine abweichende Patientenzahl beziehen. Bei größeren Abweichungen wird gesondert darauf hingewiesen; n: Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis</p> <p><i>kursiv</i>: Angaben laut jeweiligem Studienbericht; in öffentlich zugänglichen Publikationen keine oder unzureichende Angaben</p>		

^a Prozente beruhen auf eigener Berechnung.

Tabelle 55: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse: kardiovaskuläre und zerebrovaskulären Ereignisse (Repaglinid vs. Sulfonylharnstoffe)

Vergleich Studie	Morbidität	
	Kardiovaskulär n (%)	Zerebrovaskulär n (%)
Repaglinid vs. Sulfonylharnstoffe		
050	<i>Koronar</i>	<i>„cardiac failure“^a</i>
Repaglinid (N=286)	6 (2)	2 (1)
Glibenclamid (N=139)	1 (1)	0
Abbatecola 2006		
Repaglinid (N=77)	0 ^b	0
Glibenclamid (N=79)	0	0
047		
Repaglinid (N=206)	3 (1)	0
Gliclazid (N=99)	0	1 (1)
Derosa 2003a		
Repaglinid (N=66)	k. A.	k. A.
Glimepirid (N=66)	k. A.	k. A.
Li 2002		
Repaglinid (N=60)	k. A.	k. A.
Gliquidon (N=60)	k. A.	k. A.
N: Anzahl der randomisierten Patienten. Die in der Tabelle präsentierten Ergebnisse können sich ggf. auf eine abweichende Patientenzahl beziehen. Bei größeren Abweichungen wird gesondert darauf hingewiesen; n: Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis <i>kursiv</i> : Angaben laut jeweiligem Studienbericht; in öffentlich zugänglichen Publikationen keine oder unzureichende Angaben		

^a Unklar, ob sich darunter auch Patienten mit koronaren Erkrankungen befanden.^b Laut schriftlicher Information der Erstautorin.

Tabelle 56: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse: kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Ereignisse (Studien mit Nateglinid)

Vergleich Studie	Morbidität	
	Kardiovaskulär n (%)	Zerebrovaskulär n (%)
Nateglinid + Metformin vs. Placebo + Metformin		
354		
Nate 180 mg + Met (N=155)	1 (0,6)	1 (0,6)
Nate 360 mg + Met (N=160)	0	0
Plac + Met (N=152)	0	1 (0,7)
Nateglinid + Metformin vs. Sulfonylharnstoffe + Metformin		
2308		
Nate + Met (N=133)	2 ^a	0
Glic + Met (N=129)	1 (0,8)	0
Glic: Gliclazid; Met: Metformin; N: Anzahl der randomisierten Patienten. Die in der Tabelle präsentierten Ergebnisse können sich ggf. auf eine abweichende Patientenanzahl beziehen. Bei größeren Abweichungen wird gesondert darauf hingewiesen; n: Anzahl der Patienten mit Ereignissen; Nate: Nateglinid; Plac: Placebo <i>kursiv</i> : Angaben laut jeweiligem Studienbericht; in öffentlich zugänglichen Publikationen keine oder unzureichende Angaben		

^a Laut Studienbericht wurde in einem Fall eine Angina pectoris und in dem anderen Fall ein Myokardinfarkt beobachtet. Ob diese Ereignisse bei einem Patienten oder bei 2 unterschiedlichen Patienten auftraten, ging aus den Angaben nicht hervor.

Mit Ausnahme der Studie Derosa 2003a zum Vergleich von Repaglinid mit Sulfonylharnstoffen lagen für alle Studien zu Repaglinid und Nateglinid Angaben zum Auftreten von kardiovaskulären und zerebrovaskulären Erkrankungen im Studienverlauf vor.

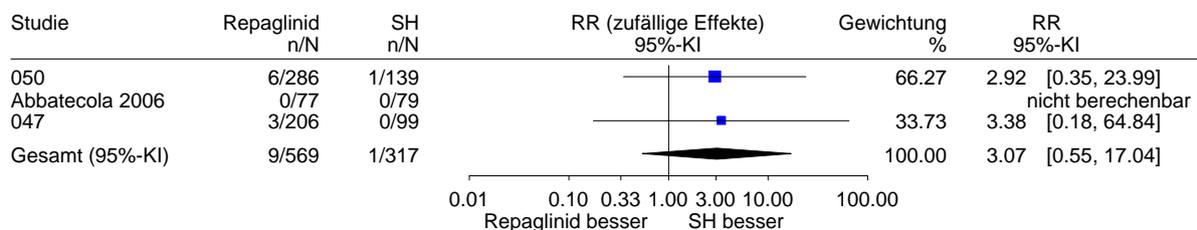
Die Rate der Patienten mit kardiovaskulären oder zerebrovaskulären Erkrankungen war, sofern berichtet, insgesamt gering. Für die Studie 050 waren die Ergebnisse zu kardiovaskulären Ereignissen in koronare Ereignisse und „cardiac failure“ (Herzversagen) unterteilt. Aus den Angaben im Studienbericht ging allerdings nicht hervor, ob die berichteten Patienten jeweils nur ein Ereignis erlitten oder ob sich unter den Patienten mit Herzversagen auch Patienten befanden, die gleichzeitig ein koronares Ereignis hatten. Daher wurden 2 Meta-Analysen durchgeführt: In der ersten Analyse wurde angenommen, dass unter den Patienten mit Herzversagen auch Patienten mit einem koronaren Ereignis waren (Abbildung 8). Die zweite Analyse wurde unter der Annahme durchgeführt, dass es sich bei den Patienten mit einem koronaren Ereignis und denjenigen mit Herzversagen um unterschiedliche Patienten handelte (Abbildung 9). In beiden Fällen zeigte sich ein numerisch auffälliger Unterschied zu Ungunsten von Repaglinid. Der Unterschied war jeweils nicht statistisch signifikant.

Zusammenfassend ergab sich hinsichtlich der vaskulären Morbidität kein Beleg für einen Unterschied zwischen Repaglinid bzw. Nateglinid und den untersuchten Therapieoptionen. Die Datenlage war allerdings für alle Vergleiche unzureichend, da insgesamt keine bzw. nur sehr wenige Ereignisse auftraten.

Repaglinid vs. Sulfonylharnstoffe (SH)

Anzahl der Patienten mit kardiovaskulären Ereignissen ("best case")

Relatives Risiko

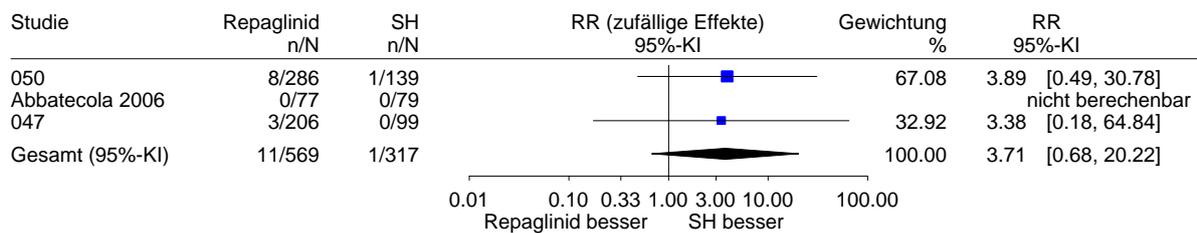


Heterogenität: $Q=0.01$, $df=1$ ($p=0.936$), $I^2=0\%$

Gesamteffekt: Z Score=1.28 ($p=0.201$), $\tau^2=0.000$

Abbildung 8: Meta-Analyse („best case“) zum Vergleich von Repaglinid mit Sulfonylharnstoffen: Anzahl der Patienten mit kardiovaskulären Ereignissen

Repaglinid vs. Sulfonylharnstoffe (SH)
Anzahl der Patienten mit kardiovaskulären Ereignissen ("worst case")
Relatives Risiko



Heterogenität: $Q=0.01$, $df=1$ ($p=0.940$), $I^2=0\%$
Gesamteffekt: Z Score=1.52 ($p=0.129$), $\tau^2=0.000$

Abbildung 9: Meta-Analyse („worst case“) zum Vergleich von Repaglinid mit Sulfonylharnstoffen: Anzahl der Patienten mit kardiovaskulären Ereignissen

5.3.6.4 BMI und Körpergewicht

5.3.6.4.1 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum Körpergewicht und BMI (Repaglinid)

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse zum Körpergewicht und BMI ist in Tabelle 57 und Tabelle 58 dargestellt.

Repaglinid vs. Placebo

Für die placebokontrollierte Studie 065 ergab sich ein niedriges Verzerrungspotenzial, auch wenn aus dem Studienbericht nicht hervorging, ob geeignete Ersetzungsstrategien für die fehlenden Werte (9,4 % der Patienten) angewandt wurden.

Repaglinid vs. Metformin

Von den beiden Studien zum Vergleich von Repaglinid mit Metformin wies die in Derosa 2003b beschriebene offene Studie ein hohes Verzerrungspotenzial auf. Dies ergab sich daraus, dass die Publikation keine Angaben zu unberücksichtigten Patienten in den Auswertungen zum Körpergewicht oder BMI enthielt. Auch fanden sich keine Informationen darüber, ob geeignete Ersetzungsstrategien für fehlende Werte angewandt wurden. Da bei dem offenen Studiendesign für die Patienten die Möglichkeit bestand, die Studie abzubrechen, nachdem ihre Behandlungsgruppe bekannt geworden war, ist die unbekannte Ausfallrate in Hinsicht auf die Sicherheit der Ergebnisse als kritisch anzusehen. Die Daten sind somit nicht zuverlässig interpretierbar.

Für die Studie 1411 lagen keine wesentlichen Defizite vor. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse wurde daher als gering eingestuft.

Repaglinid vs. Sulfonylharnstoffe

Von den Studien zum Vergleich von Repaglinid mit Sulfonylharnstoffen wurden die in Abbatecola 2006 und Derosa 2003a berichteten Ergebnisse als nicht zuverlässig eingestuft. Dies ist dadurch bedingt, dass beiden Publikationen keine Angaben zu unberücksichtigten Patienten in den Auswertungen zu entnehmen waren. Auch fehlten Informationen zu den möglicherweise angewandten Ersetzungsstrategien für die fehlenden Werte. Für Abbatecola 2006 waren zudem keine Angaben zum Schätzer und zu den Konfidenzintervallen des Gruppenunterschieds vorhanden.

Tabelle 57: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: BMI, Körpergewicht (Repaglinid vs. Placebo oder Metformin)

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Umsetzung des ITT-Prinzips ^a			Sonstige Aspekte			Verzerrungspotenzial des Endpunkts	
			unberücksichtigte Studienteilnehmer	Umgang mit fehlenden Werten	Bewertung	Relevante ^b Dateninkonsistenz	Statistische Auswertung	Ergebnisdarstellung		Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung
Repaglinid vs. Placebo										
065	niedrig	wird angenommen	[Repa 3 mg]: 11 (8 %) ^c [Repa 12 mg]: 14 (10 %) [Plac]: 9 (12 %)	unklar	nicht möglich	nein	adäquat	adäquat	nein	niedrig
Repaglinid vs. Metformin										
Derosa 2003b	hoch	unklar	unklar	unklar	nicht möglich	nein	adäquat	adäquat	nein	hoch ^d
1411	niedrig	unklar	[Repa]: 3 (5 %) [Met]: 1 (2 %)	LOCF	adäquat	nein	adäquat	adäquat	nein	niedrig
LOCF: last observation carried forward; Met: Metformin; Plac: Placebo; Repa: Repaglinid										

^a Als ITT-Prinzip wurde die Auswertung aller Patienten entsprechend ihrer ursprünglichen Zuteilung verstanden.

^b Relevant bedeutet, dass eine Inkonsistenz vorlag, die aus Sicht der Bewerter das Verzerrungspotenzial der Studie erhöht.

^c Prozente selbst berechnet.

^d Die Anzahl der in die Auswertung eingeschlossenen Patienten war nicht bekannt.

Tabelle 58: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: BMI, Körpergewicht (Repaglinid vs. Sulfonylharnstoffe)

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Umsetzung des ITT-Prinzips ^a			Sonstige Aspekte				Verzerrungspotenzial des Endpunkts	
			unberücksichtigte Studienteilnehmer	Umgang mit fehlenden Werten	Bewertung	Relevante ^b Dateninkonsistenz	Statistische Auswertung	Ergebnisdarstellung	Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung		
Repaglinid vs. Sulfonylharnstoffe											
050	niedrig	wird angenommen	[Repa]: 2 (0,7 %) [Glib]: 2 (1,4 %)	LOCF	adäquat	nein	adäquat	adäquat	nein	niedrig	
Abbatecola 2006	hoch	unklar	unklar	unklar	nicht möglich	nein	inadäquat ^c	inadäquat	nein	hoch ^d	
047	niedrig	wird angenommen	[Repa]: 0 [Glic]: 0	LOCF	adäquat	nein	adäquat	adäquat	nein	niedrig	
Derosa 2003a	niedrig	wird angenommen	unklar	unklar	nicht möglich	nein	adäquat	adäquat	nein	hoch ^e	
Li 2002	hoch	unklar	unklar	unklar	nicht möglich	nein	adäquat	adäquat	nein	hoch	
Glib: Glibenclamid; Glic: Gliclazid; LOCF: last observation carried forward; Repa: Repaglinid											

^a Als ITT-Prinzip wird die Auswertung aller Patienten entsprechend ihrer ursprünglichen Zuteilung verstanden.

^b Relevant bedeutet, dass eine Inkonsistenz vorliegt, die aus Sicht der Bewerter das Verzerrungspotenzial der Studie erhöht.

^c Angaben zum Schätzer und zu den Konfidenzintervallen fehlen.

^d Keine Angaben zur Anzahl der unberücksichtigten Patienten sowie zu möglicherweise angewandten Ersetzungsstrategien. Angaben zum Schätzer und zu den Konfidenzintervallen fehlen.

^e Keine Angaben zur Anzahl der unberücksichtigten Patienten.

5.3.6.4.2 Ergebnisse zum Körpergewicht und BMI (Repaglinid)

Die Ergebnisse zum Körpergewicht und zum BMI sind in Tabelle 59 bis Tabelle 62 dargestellt.

Repaglinid vs. Placebo

Die Daten zum BMI waren in der placebokontrollierten Studie 065 unvollständig. Es lagen lediglich Angaben zum BMI bei Studienbeginn vor. Hinsichtlich des Körpergewichts zeigte sich in der Niedrigdosisgruppe im Studienverlauf eine Gewichtszunahme von 1,3 kg. In der Hochdosisgruppe nahmen die Patienten im Mittel 0,4 kg zu. Im Vergleich dazu zeigte sich in der Placebogruppe eine mittlere Gewichtsabnahme von 1 kg. Angaben zur statistischen Signifikanz des Gruppenunterschieds fanden sich nicht.

Repaglinid vs. Metformin

In den beiden Studien zum Vergleich von Repaglinid mit Metformin nahmen die Patienten unter Repaglinid entweder geringfügig ab (Derosa 2003b) oder zu (1411). Unter Metformin zeigte sich in den Studien jeweils eine Gewichtsabnahme von im Mittel ca. 2 kg. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war in der Studie 1411 statistisch signifikant; zur Studie Derosa 2003b lagen keine Angaben zur statistischen Signifikanz vor.

Zusammenfassend ergab sich ein Hinweis auf eine stärkere Gewichtsabnahme unter Metformin im Vergleich zu Repaglinid und Metformin. Die Relevanz des Effekts von ca. 2 kg ist unklar.

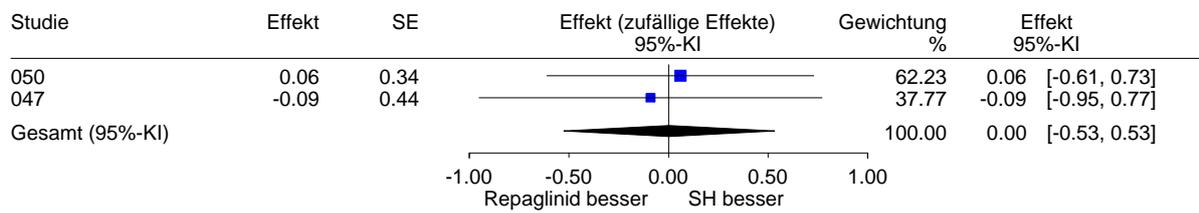
Repaglinid vs. Sulfonylharnstoffe

Numerische Angaben zum Unterschied der Körpergewichtsveränderungen zwischen der Repaglinid- und der Sulfonylharnstoffgruppe fanden sich lediglich in den Studienberichten der beiden Studien 050 und 047. In beiden Studien lagen unter der Behandlung mit Repaglinid bzw. den Sulfonylharnstoffen geringfügige Gewichtszunahmen oder -abnahmen vor. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war jeweils nicht statistisch signifikant. Dies wird auch durch die meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse aus den 2 Studien bestätigt (Abbildung 10).

Die Publikationen Abbatecola 2006 und Derosa 2003a enthielten zwar für den Gruppenunterschied im Körpergewicht bzw. BMI keine numerischen Angaben; allerdings wurde in Abbatecola 2006 berichtet, dass der Unterschied im BMI am Studienende zwischen den Behandlungsgruppen nicht statistisch signifikant war.

Zusammenfassend zeigte sich kein Hinweis darauf, dass sich der Effekt hinsichtlich des Gewichtsverlaufs zwischen Repaglinid und Sulfonylharnstoffen unterscheidet.

Repaglinid vs. Sulfonylharnstoffe (SH)
Körpergewicht [kg]
Differenz der Gruppenmittelwerte



Heterogenität: $Q=0.07$, $df=1$ ($p=0.787$), $I^2=0\%$
Gesamteffekt: Z Score=0.01 ($p=0.990$), $\tau^2=0.000$

Abbildung 10: Meta-Analyse zum Vergleich von Repaglinid mit Sulfonylharnstoffen:
Veränderung des Körpergewichts

Für beide Studien wurde der Standardfehler aus der Breite der Konfidenzintervalle berechnet.

Tabelle 59: Unerwünschte Ereignisse: BMI, Körpergewicht (Repaglinid vs. Placebo oder Metformin)

Vergleich Studie	BMI				Körpergewicht in kg (SD)			
	Baseline (SD)	Studien- ende (SD)	Differenz (SD)	Gruppen- unterschied	Baseline (SD)	Studienende (SD)	Differenz (SD)	Gruppen- unterschied Differenz [95%-KI]; p-Wert
Repaglinid vs. Placebo								
065								
Repaglinid 3 mg/Tag (N = 140)	29,4 (4,5)	k. A.	k. A.	k. A.	88,2 (16,6)	89,5 (16,9) ^a	1,3 ^b	k. A.
Repaglinid 12 mg/Tag (N = 146)	29,5 (4,4)	k. A.	k. A.		85,8 (15,9)	86,2 (14,9)	0,4	
Placebo (N = 75)	29,8 (4,3)	k. A.	k. A.		87,9 (16,9)	86,9 (17,3)	-1,0	
Repaglinid vs. Metformin								
Derosa 2003b								
Repaglinid (N = 56)	25,2 (1,1)	k. A.	-0,1 (k. A.) ^c	k. A.	70,2 (6,5)	k. A.	-0,4 (k. A.)	k. A.
Metformin (N = 56)	24,7 (1,2)	k. A.	-0,6 (k. A.)		72,3 (7,1)	k. A.	-2 (k. A.)	
1411								
Repaglinid (N = 60)	30,6 (5,1)	30,6 (5)	-0,2 (3,3)	„signifikant“ ^d	80,1 (15)	81,5 (15,6)	0,8 (4,2)	p < 0,01
Metformin (N = 60)	30,7 (4,4)	30,1 (4)	-0,8 (1,1)		82,8 (16,1)	81,2 (15,7)	-2,2 (2,6)	
N: Anzahl der randomisierten Patienten. Die in der Tabelle präsentierten Ergebnisse können sich ggf. auf eine abweichende Patientenzahl beziehen. Bei größeren Abweichungen wird gesondert darauf hingewiesen; k. A.: keine Angaben kursiv: Angaben laut jeweiligem Studienbericht; in öffentlich zugänglichen Publikationen keine oder unzureichende Angaben								

^a Werte für „observed cases“ zum Studienende. [R] (3 mg): 128 Patienten; [R] (12 mg): 132 Patienten; [P]: 66 Patienten.

^b Eigene Berechnung.

^c Die in der Publikation angegebenen 95%-Konfidenzintervalle sind unplausibel, da die Schätzer nicht in der Mitte der Intervalle liegen. Darüber hinaus liegen keine Informationen zu den Varianzen vor.

^d Angabe im Studienbericht unplausibel. Eigene Berechnung für den Gruppenunterschied in der Differenz im BMI zwischen Studienbeginn und Studienende: p = 0,184.

Tabelle 60: Unerwünschte Ereignisse: BMI, Körpergewicht (Repaglinid vs. Sulfonylharnstoffe)

Vergleich Studie	BMI				Körpergewicht in kg (SD)			
	Baseline (SD)	Studien- ende (SD)	Differenz (SD)	Gruppen- unterschied	Baseline (SD)	Studien- ende (SD)	Differenz (SD)	Gruppenunterschied Differenz [95%KI]; p-Wert
Repaglinid vs. Sulfonylharnstoffe								
050								
Repaglinid (N = 286)	28,4 (3,6)	k. A.	k. A.	k. A.	81,5 (0,8) ^{ab}	81,5 (0,8) ^{ab}	0,03 (0,2) ^b	0,06 [-0,61; 0,73]; p = 0,862
Glibenclamid (N = 139)	28,0 (3,4)	k. A.	k. A.	k. A.	81,4 (1,1) ^{ab}	81,4 (1,1) ^{ab}	-0,03 (0,3)	
Abbatecola 2006								
Repaglinid (N = 77)	27,1 (0,2)	k. A.	„nicht signifikant“	„nicht signifikant“	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Glibenclamid (N = 79)	26,7 (0,4)	k. A.			k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
047								
Repaglinid (N = 206)	27,7 (3,4)	k. A.	k. A.	k. A.	76,9 (0,8)	76,5 (0,9)	-0,4 (0,2)	-0,09 [-0,95; 0,77]; p = 0,842
Gliclazid (N = 99)	27,6 (4,0)	k. A.	k. A.	k. A.	77,4 (1,2)	77,1 (1,3)	-0,3 (0,4)	
Derosa 2003a								
Repaglinid (N = 66)	26,1 (1,2)	26,2 (0,8)	„nicht signifikant“	k. A.	76,4 (5,2)	76,5 (5,3)	„nicht signifikant“	k. A.
Glimepirid (N = 66)	26,4 (1,0)	25,9 (1,2)		k. A.	77,1 (5,9)	76,6 (5,3)		k. A.
Li 2002								
Repaglinid (N = 60)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	67,5 (4,2)	67,3 (4,5)	k. A.	k. A.
Gliquidon (N = 60)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	68,2 (4,1)	68,1 (4,3)	k. A.	p > 0,05
BMI: Body-Mass-Index; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der randomisierten Patienten. Die in der Tabelle präsentierten Ergebnisse können sich ggf. auf eine abweichende Patientenzahl beziehen. Bei größeren Abweichungen wird gesondert darauf hingewiesen; SD: Standardabweichung <i>kursiv</i> : Angaben laut jeweiligem Studienbericht; in öffentlich zugänglichen Publikationen keine oder unzureichende Angaben								

^a Angaben entstammen dem Studienbericht. Angaben in der Publikation Wolffenbuttel weichen in nicht relevantem Ausmaß von den Angaben im Studienbericht ab.^b Standardfehler in Klammern.

5.3.6.4.3 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum Körpergewicht und BMI (Nateglinid)

Nateglinid + Metformin vs. Placebo oder Sulfonylharnstoffe + Metformin

Für die beiden Studien zu Nateglinid wurde das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum BMI / Körpergewicht als niedrig eingestuft. Für die aktivkontrollierte Studie 2308 lag in dem Gliclazid / Metformin-Behandlungsarm eine hohe Anzahl von Patienten vor, für die keine vollständigen Daten vorhanden waren (12 %). Fehlende Werte in der ITT-Population wurden in der Studie nach dem Prinzip „last observation carried forward“ (LOCF) ersetzt. Es ist nicht davon auszugehen, dass die Ergebnissicherheit durch diese Ersetzungsstrategie beeinträchtigt ist.

Tabelle 61: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: BMI, Körpergewicht (Studien mit Nateglinid)

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Umsetzung des ITT-Prinzips ^a			Sonstige Aspekte				
			unberücksichtigte Studienteilnehmer	Umgang mit fehlenden Werten	Bewertung	Relevante ^b Dateninkonsistenz	Statistische Auswertung	Ergebnisdarstellung	Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Verzerrungspotenzial des Endpunkts
Nateglinid + Metformin vs. Placebo + Metformin										
354	niedrig	wird angenommen	[Nate 60 mg + Met]: 2 (1 %) ^c [Nate 120 mg + Met]: 1 (1 %) [Plac + Met]: 1 (1 %)	LOCF	adäquat	nein	adäquat	adäquat	nein	niedrig
Nateglinid + Metformin vs. Sulfonylharnstoffe + Metformin										
2308	niedrig	wird angenommen	[Nate + Met]: 10 (8 %) [Glic + Met]: 15 (12 %)	LOCF	adäquat	nein	adäquat	adäquat	nein	niedrig
Glic: Gliclazid; ITT: Intention-to-Treat; LOCF: last observation carried forward; Met: Metformin; Nate: Nateglinid; Plac: Placebo										

^a Als ITT-Prinzip wird die Auswertung aller Patienten entsprechend ihrer ursprünglichen Zuteilung verstanden.

^b Relevant bedeutet, dass eine Inkonsistenz vorliegt, die aus Sicht der Bewerter das Verzerrungspotenzial der Studie erhöht.

^c Prozentzahl selbst berechnet.

5.3.6.4.4 Ergebnisse zum Körpergewicht und BMI (Nateglinid)

Nateglinid + Metformin vs. Placebo + Metformin

Im Studienverlauf kam es in den beiden Nateglinid / Metformin-Gruppen sowie in der Placebo / Metformin-Gruppe zu geringfügigen Gewichtszunahmen (0,1 bis 1 kg). Für die Nateglinid-Hochdosisgruppe (180 mg/Tag) war dieser Unterschied statistisch signifikant im Vergleich zur Placebogruppe. Die Relevanz des Effekts von ca. 1 kg ist unklar.

Nateglinid + Metformin vs. Sulfonylharnstoffe + Metformin

In den beiden Vergleichsgruppen (Nateglinid / Metformin vs. Gliclazid / Metformin) kam es zu einer Gewichtszunahme von im Mittel ca. 0,5 kg. Der Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen war dabei nicht statistisch signifikant.

Tabelle 62: Unerwünschte Ereignisse: BMI, Körpergewicht (Studien mit Nateglinid)

Vergleich Studie	BMI				Körpergewicht			
	Baseline (SD)	Studien- ende (SD)	Differenz (SD)	Gruppen- unterschied	Baseline (SD)	Studienend- e (SD)	Differenz (SD)	Gruppenunterschied Differenz [95%-KI]; p-Wert
Nateglinid + Metformin vs. Placebo + Metformin								
354								
Nateglinid 180 mg/Tag (N = 155)	29,4 (3,7)	k. A.	k. A.	k. A.	84,8 (1,1) ^a	85,0 (14,3)	0,4 (0,2) ^{ab}	0,3 [-0,2;0,8]; <i>p</i> = 0,285 0,9 [0,4;1,4]; <i>p</i> < 0,001
Nateglinid 360 mg/Tag (N = 160)	29,3 (3,5)	k. A.	k. A.	k. A.	85,2 (1,1)	86,0 (14,0)	1,0 (0,2) ^{ab}	
Metformin (N = 152)	29,6 (3,9)	k. A.	k. A.	k. A.	84,9 (1,2)	85,0 (15,2)	0,1 (0,2) ^{ab}	
Nateglinid + Metformin vs. Sulfonylharnstoffe + Metformin								
2308								
Nateglinid (N = 133)	28,5 (3,5)	k. A.	k. A.	k. A.	78,2 (12,6)	k. A.	0,4 (0,3) ^c	0,05 ^d [-0,72; 0,62]; <i>p</i> = 0,879
Gliclazid (N = 129)	29,5 (3,6)	k. A.	k. A.	k. A.	80,5 (13,3)	k. A.	0,5 (0,3)	
BMI: Body-Mass-Index; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der randomisierten Patienten. Die in der Tabelle präsentierten Ergebnisse können sich ggf. auf eine abweichende Patientenzahl beziehen. Bei größeren Abweichungen wird gesondert darauf hingewiesen; SD: Standardabweichung <i>kursiv</i> : Angaben laut jeweiligem Studienbericht; in öffentlich zugänglichen Publikationen keine oder unzureichende Angaben								

^a Standardfehler in Klammern.^b Werte adjustiert für Baseline.^c Werte sind bezogen auf die ITT-Population: Nateglinid: 123 Patienten; Gliclazid: 114 Patienten. Angegeben als „Least Square Mean Change“ mit Standardfehler in Klammern.^d Gruppenunterschied der „Least Square Mean Change“.

5.4 Sensitivitätsanalysen

In den durchgeführten Meta-Analysen wurden jeweils keine auffälligen Heterogenitäten (I^2 -Wert $\geq 50\%$) festgestellt. Entsprechend wurden keine weiteren Analysen zur Klärung statistischer Heterogenität durchgeführt.

5.5 Subgruppenanalysen

Es wurden keine eigenen Subgruppenanalysen bezüglich der im Berichtsplan vorgesehenen Merkmale vorgenommen, da keine entsprechenden Daten zur Verfügung standen.

5.6 Zusammenfassung

Insgesamt wurden 8 Studien für die Bewertung von Repaglinid und 2 Studien für die Bewertung von Nateglinid identifiziert. Keine dieser Studien war darauf ausgerichtet, den langfristigen Nutzen der Glinide zu untersuchen.

Zwei der eingeschlossenen Studien waren placebokontrolliert (jeweils eine zu Repaglinid und zu Nateglinid). In den aktivkontrollierten Studien wurden die folgenden Therapieoptionen verglichen:

- Repaglinid vs. Metformin (2 Studien)
- Repaglinid vs. Sulfonylharnstoffe (5 Studien)
- Nateglinid + Metformin vs. Sulfonylharnstoffe + Metformin (1 Studie)

Die Studien hatten eine Behandlungsdauer von 24 Wochen bis 14 Monate. Die Aussagen des Berichts basieren daher ausschließlich auf Ergebnissen aus Studien mit einer vergleichsweise kurzen Laufzeit. Zu weiteren Therapieoptionen wurden keine Vergleichsstudien identifiziert.

Eine zusammenfassende Übersicht über die Beleglage für die im Bericht genannten patientenrelevanten Zielgrößen findet sich in Tabelle 63. Die Übersicht zeigt, dass selbst zu denjenigen Zielgrößen, die in Studien kürzerer Laufzeit untersucht werden können, kaum belastbare Daten vorliegen. Dies ist umso erstaunlicher, als dass Repaglinid und Nateglinid bereits seit 10 bzw. 7 Jahren zugelassen sind.

Nicht berichtete Zielgrößen

Zu der Mehrzahl der vorab definierten Zielgrößen lagen keine relevanten Studien vor. Dies galt insbesondere für die folgenden Endpunkte: Mortalität, Folgekomplikationen, stationäre Behandlungen, hyperosmolare bzw. ketoazidotische Komata, durch chronische Hyperglykämie bedingte Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Therapiezufriedenheit.

Zu Todesfällen und Folgekomplikationen fanden sich für die meisten Studien Angaben im Rahmen der Auswertungen zu unerwünschten Ereignissen. Aufgrund der vergleichsweise geringen Patientenzahlen und der kurzen Dauer der eingeschlossenen Studien traten allerdings kaum entsprechende Ereignisse auf. Aufgrund der unzureichenden Datenlage bleibt der Nutzen (bzw. Schaden) der Glinide bezüglich Folgekomplikationen und der Mortalität daher unklar.

Berichtete Zielgrößen

Nur zu Hypoglykämien unter Berücksichtigung der Blutzuckerkontrolle, zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen sowie zu sonstigen unerwünschten Ereignissen wie bspw. der Änderung des Körpergewichts bzw. des BMI fanden sich zumindest für einige der Therapievergleiche Informationen. Selbst für diese Zielgrößen waren die Ergebnisdarstellungen aber weitestgehend unzureichend. Dies galt teilweise auch für Studien, zu denen vom jeweiligen Studiensponsor der Studienbericht bereit gestellt wurde.

Hypoglykämien unter Berücksichtigung der langfristigen Blutzuckerkontrolle

Die Datenlage für die gemeinsame Betrachtung der langfristigen Blutzuckersenkung und der Hypoglykämien war in den Studien zu allen Wirkstoffgruppenvergleichen unzureichend.

Hinsichtlich der schweren und schwerwiegenden Hypoglykämien unter Berücksichtigung der Blutzuckersenkung ergab sich für beide Glinide kein Beleg für einen Unterschied im Schadenpotenzial im Vergleich zu den jeweiligen Behandlungsoptionen. Die Datenlage war allerdings unzureichend, da in den Studien keine bzw. kaum Ereignisse auftraten.

Bezogen auf die nicht schweren, bestätigten Hypoglykämien blieb für den Vergleich von Repaglinid mit Sulfonylharnstoffen die Beurteilung unter Berücksichtigung der Blutzuckersenkung insgesamt unklar, da die Datenlage unzureichend war. Für die anderen untersuchten Behandlungsoptionen ergab sich kein Beleg für Unterschiede hinsichtlich des Auftretens nicht schwerer bestätigter Hypoglykämien. Für diese Beurteilungen lag allerdings – mit Ausnahme des Vergleichs von Repaglinid mit Metformin – jeweils nur eine Studie vor.

Schadenpotenzial (schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Studienabbrecher wegen unerwünschter Ereignisse)

Keine der relevanten Studien hatte das Ziel, die Langzeitsicherheit der Glinide zu untersuchen. Zur übergeordneten Bewertung des Schadenpotenzials wurden die Daten zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen und zu Studienabbruchern wegen unerwünschter Ereignisse aus den identifizierten Studien herangezogen. Die Ergebnisse sind aufgrund der Größe und Dauer der Studien nur von begrenzter Aussagekraft.

Die Auswertung der Ergebnisse zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen zeigte hinsichtlich des Auftretens solcher Ereignisse keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Repaglinid bzw. Nateglinid und den untersuchten Therapiealternativen.

Hinsichtlich der Studienabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse zeigte sich in der placebokontrollierten Repaglinidstudie (065) und in der Studie zum Vergleich von Nateglinid mit Sulfonylharnstoffen (jeweils in Kombination mit Metformin; Studie 2308) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Interventions- und Vergleichsgruppen. In der Studie 065 traten in der Repaglinidgruppe (niedrige Dosierung) statistisch signifikant weniger Studienabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse auf als unter der Placebogabe. Gemäß den Angaben im Studienbericht können die aufgetretenen Abbrüche unter Placebo allerdings insbesondere als Therapieversagen interpretiert werden. In der Nateglinid-Studie 2308 brachen signifikant mehr Patienten aus der Gliclazid / Metformin-Gruppe die Studie wegen unerwünschter Ereignisse ab als aus der Nateglinid / Metformin-Gruppe. In Anbetracht der vergleichbaren Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen in den beiden Behandlungsgruppen lässt sich daraus allerdings kein Hinweis auf ein geringeres Schadenpotenzial von Nateglinid gegenüber Sulfonylharnstoffen ableiten.

In der Gesamtschau der Ergebnisse zu den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen und den Studienabbrüchern wegen unerwünschter Ereignisse ergab sich weder für Repaglinid noch für Nateglinid ein Hinweis auf einen höheren oder niedrigeren Schaden gegenüber einer der untersuchten Therapieoptionen.

Körpergewicht und BMI

In den beiden placebokontrollierten Studien zu Repaglinid und Nateglinid zeigte sich jeweils eine stärkere Gewichtszunahme unter der Glinidgabe als unter Placebo. Für Nateglinid in einer Dosierung von 180 mg/Tag war dieser Unterschied statistisch signifikant. Die Relevanz des Effekts von 1 kg ist unklar. Für die Repaglinidstudie wurde kein Test auf statistische Signifikanz durchgeführt.

In den beiden Studien zum Vergleich von Repaglinid mit Metformin traten in der Repaglinidgruppe lediglich marginale Gewichtsveränderungen auf, während die Patienten unter Metformingabe im Mittel 2 kg abnahmen. Der Gewichtsunterschied war in einer der beiden Studien statistisch signifikant, die zweite Studie enthielt keine Angaben zur Signifikanz. Insgesamt zeigte sich ein Hinweis auf eine stärkere Gewichtsabnahme unter Metformin. Die Relevanz des Effekts von 2 kg ist allerdings unklar.

Für die Vergleiche von Repaglinid (Monotherapie) bzw. Nateglinid (Kombinationstherapie mit Metformin) mit Sulfonylharnstoffen zeigte sich in den jeweiligen Studien kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich der Gewichtsveränderungen zwischen den Behandlungsgruppen. Für Nateglinid beruhte diese Bewertung allerdings auf lediglich einer Studie.

Tabelle 63: Landkarte der Beleglage für Glinide bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 in Bezug auf die präspezifizierten patientenrelevanten Zielgrößen

Vergleich	Studien	Gesamt mortalität	Mortalität ^a	Morbidität ^b	Erblindung/ Visusverschlechterung	Niereninsuffizienz mit Dialysenotwendigkeit	Amputationen	Stationäre Behandlungen	Hyperosmolare bzw. ketoazidotische Komata	Symptomatik bedingt durch chron. Hyperglykämie	Lebensqualität	Therapiezufriedenheit	Hypoglykämien/ HbA1c		Sonstige unerwünschte Ereignisse			
													Schwere / schwerwiegende Hypoglykämien	Nicht schwere, bestätigte Hypoglykämien	Schadenpotenzial (SUE, Studienabbrucher wegen UE)	Todesfälle ^a	Morbidität ^b	BMI/Körper- gewicht
Repa vs. Plac	065	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	(↔)	(↔)	(↔)	(↔)	(↔)	*
Repa vs. Met	Derosa 2003b 1411	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	(↔)	(↔)	(↔)	(↔)	(↔)	(Met +)
Repa vs. SH	050 Abbatecola 2006 047 Derosa 2003a Li 2002	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	(↔)	?	↔	(↔)	(↔)	↔
Nate + Met vs. Plac + Met	354	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	(↔)	(↔)	(↔)	(↔)	(↔)	*
Nate + Met vs. SH + Met	2308	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	(↔)	(↔)	(↔)	(↔)	(↔)	(↔)

↔ Kein Hinweis auf eine Über- oder Unterlegenheit einer der beiden Behandlungsoptionen.
(↔) Kein Hinweis auf eine Über- oder Unterlegenheit einer der beiden Behandlungsoptionen; es lagen jedoch nur wenige Daten vor bzw. die Datenlage war unzureichend. Weitere Erläuterung im Text.
? Ergebnisse unklar aufgrund unzureichender Datenlage (keine bzw. sehr wenige Ereignisse oder keine Angaben). Weitere Erläuterung im Text.
* Gewichtszunahme unter Repaglinid bzw. Nateglinid im Vergleich zu Placebo.
(Met +) Hinweis auf eine stärkere Gewichtsabnahme unter Metformin. Weitere Erläuterung im Text.
- Keine Angaben.

[Met]: Metformin, [Nate]: Nateglinid, [Plac]: Placebo, [Repa]: Repaglinid, [SH]: Sulfonylharnstoff
^a Kardiovaskuläre, zerebrovaskuläre oder gefäßbedingte nicht kardiovaskuläre und nicht zerebrovaskuläre Mortalität bzw. Todesfälle.
^b Kardiovaskuläre, zerebrovaskuläre oder gefäßbedingte nicht kardiovaskuläre und nicht zerebrovaskuläre Morbidität.

6 Diskussion

In der vorliegenden Nutzenbewertung wurde die langfristige Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 mit Gliniden untersucht. Insbesondere folgende Fragen sollten dabei beantwortet werden:

- Haben Glinide einen Nutzen bezogen auf patientenrelevante Zielgrößen?
- Haben Glinide einen Zusatznutzen im Vergleich zu anderen Therapieoptionen?
- Hat eines der Glinide gegenüber dem anderen einen Zusatznutzen?

Nur in wenigen Studien wurden diese Fragen adressiert. Insbesondere fand sich keine einzige Studie, in der der Nutzen der Glinide hinsichtlich diabetischer Folgekomplikationen in der Langzeittherapie untersucht wurde. Solche Studien wurden auch nicht im Rahmen der Stellungnahmen zum Vorbericht vorgelegt.

Die Nutzenbewertung berücksichtigte den in Deutschland für Repaglinid und Nateglinid gültigen Zulassungsstatus (Stand der jeweiligen Fachinformation Juli 2008 [21] bzw. Juli 2006 [22]). Ergänzend wurden die Ergebnisse aus Studien aufgelistet, in denen die Patienten außerhalb der Zulassung behandelt wurden und bei denen unklar war, ob die Ergebnisse auf Patienten, die eindeutig gemäß der Zulassung behandelt werden, anwendbar sind. Auch unter diesen befand sich keine Studie, die den Nutzen der Glinide bezüglich diabetischer Folgekomplikationen untersucht hat.

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 im Abschnitt 6.3 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 Informationsbasis für die Nutzenbewertung

6.1.1 Relevante Studien und deren Ergebnissicherheit

Insgesamt wurden 10 Studien mit einer Studiendauer von 24 Wochen bis 14 Monate eingeschlossen. Für die Bewertung der Glinide standen keine Langzeitstudien mit einer mehrjährigen Beobachtungsdauer zur Verfügung. Keine der eingeschlossenen Studien war auf die Untersuchung des Nutzens der Glinide hinsichtlich diabetischer Folgekomplikationen ausgerichtet.

Für die Nutzenbewertung blieben anhand der vorliegenden Publikationen wesentliche Fragen zu den eingeschlossenen Studien offen. Daher wurden für alle Studien – sowohl für

publizierte als auch für unpublizierte – die Studienberichte bei den Herstellern angefragt. Beide Hersteller (Novo Nordisk und Novartis) waren zur Übermittlung unpublizierter Daten bereit. Zu den Publikationen nichtindustriegesponserter Studien wurden die Autoren hinsichtlich der Übermittlung der jeweiligen Studienberichte und weiterführender Informationen angefragt. Auf die Mehrzahl der Autorenanfragen wurden entweder unvollständige oder keine Informationen übermittelt. Für 3 nicht-industriegesponserte Studien zu Repaglinid war die Bewertung somit nur erschwert möglich. Für eine weitere Repaglinidstudie wurden die Informationen aus der Publikation lediglich in den Tabellen dargestellt, ohne die Daten textlich auszuarbeiten, da u. a. aufgrund fehlender relevanter demografischer Basisdaten eine Beurteilung der Relevanz der Ergebnisse für den vorliegenden Bericht nicht möglich war. Auch nach Übermittlung von Zusatzinformationen durch die Hersteller oder Autoren waren die Informationen zum Teil nicht ausreichend transparent oder es bestand bei einzelnen Endpunkten ein hohes Verzerrungspotenzial. Daher blieben teilweise auch die Ergebnisse zu den in den Studien berichteten Zielgrößen unklar.

6.1.2 Studien zu kardiovaskulären Ereignissen

Keine der eingeschlossenen Studien war darauf ausgelegt, den Nutzen der Glinide hinsichtlich der Vermeidung von kardiovaskulären Ereignissen oder das entsprechende Schadenpotenzial der Glinide zu untersuchen. Die einzigen Angaben zu kardiovaskulären Ereignissen fanden sich im Rahmen der Auswertungen zu den unerwünschten Ereignissen der Studien. Unter Repaglinid wurden dabei numerisch auffällig häufiger kardiovaskuläre Ereignisse beobachtet als unter der Gabe von Sulfonylharnstoffen. Allerdings blieb die Beleglage aufgrund der geringen Ereignisraten bei insgesamt kleinen Fallzahlen unklar.

Dies ist vor allem deshalb gravierend, weil in Fachkreisen derzeit der Zusammenhang zwischen der Anwendung von oralen Antidiabetika und dem Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen diskutiert wird; ein diesbezüglicher Schaden einzelner Wirkstoffe erscheint dabei nicht ausgeschlossen. Die Gremien der FDA diskutieren in diesem Zusammenhang, die Zulassung für neuere Antidiabetika nicht mehr nur allein auf Studien zu beschränken, die auf den HbA1c-Wert ausgerichtet sind, sondern Langzeitstudien zu fordern, in denen der Einfluss der Medikamente auf die kardiovaskulären Folgekomplikationen untersucht wurde [74].

6.1.3 Studien zur Lebensqualität

In einer Stellungnahme wurde angeführt, dass die Datenlage zum Einfluss einer Behandlung mit Gliniden auf die Lebensqualität sehr dünn ist. Entsprechend sollten auch Abstractpublikationen bei der Nutzenbewertung berücksichtigt werden. Dabei wurde auf das im Vorbericht zitierte Kongressabstract Testa 2000 [57] verwiesen.

In dem angeführten Kongressabstract Testa 2000 finden sich Angaben zur Lebensqualität für den Vergleich einer Behandlung von Nateglinid vs. Placebo. Diese Studie wurde nicht in die Nutzenbewertung eingeschlossen, da entgegen der Zulassung Nateglinid nicht in der

Kombination mit Metformin verabreicht wurde. Diese Studie kann daher über die Behandlung innerhalb der Zulassung, die Gegenstand der vorliegenden Nutzenbewertung ist, keine zuverlässigen Ergebnisse liefern. Zu den in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien wurden weder im Rahmen der Literaturrecherche noch in den Unterlagen der Hersteller Daten zur Lebensqualität identifiziert. Auch wurden solche Daten nicht im Rahmen der Anhörung zum Vorbericht eingereicht.

Insgesamt ergab sich damit keine Notwendigkeit für eine Änderung des Berichts.

6.1.4 Studien außerhalb der Zulassung

Von einem der Stellungnehmenden wurde angemerkt, dass der Ausschluss von Studien außerhalb der in Deutschland gültigen Zulassung kritisch zu betrachten sei. Aus Sicht des Stellungnehmenden wird dadurch die Evidenzbasis künstlich eingeschränkt. Weiterhin wurde angemerkt, dass das IQWiG in der Diskussion der Kommentare zum Berichtsplan Version 0.1 [18] selber festgestellt habe, dass unabhängig von der Abfassung der Fachinformation eine Kombination der Glinide mit nicht in der Fachinformation genannten Kombinationspartnern möglich sei. Mit der Eingrenzung auf die vom IQWiG vorgenommene Betrachtung werde somit im Ergebnis die im Raum stehende Frage nicht adäquat beantwortet, da klinisch relevante Fälle ausgeblendet würden.

Hierzu ist anzumerken, dass nach § 35b des SGB V das IQWiG eine Nutzenbewertung im Rahmen der Zulassung durchführt. Der erstellte Bericht dient dabei primär als Empfehlung an den G-BA für Richtlinienentscheidungen im Rahmen des bestimmungsgemäßen Gebrauchs eines Arzneimittels. Entsprechend wird der zurzeit gültige Zulassungsstatus der Glinide als Einschlusskriterium für Studien angewendet. Der Zulassungsstatus reflektiert die zurzeit für die Glinide gültige Indikationsstellung unter Berücksichtigung möglicher Sicherheitsbedenken der Zulassungsbehörden. Eine Nutzenbewertung in diesem Rahmen erscheint sinnvoll, da die Bewertung eine Entscheidungsgrundlage für die Anwendung der Glinide im Rahmen der Zulassung darstellen soll. Es ist nicht Gegenstand des Berichtes, die Effekte der Glinide bei Anwendung außerhalb des Zulassungsstatus darzustellen. Für eine Bewertung außerhalb des Zulassungsstatus beruft das Bundesministerium für Gesundheit entsprechende Off-Label-Expertengruppen (§ 35b Abs. 3).

Selbst wenn also in der Realität die Glinide auch gemeinsam in Kombination mit blutzuckersenkenden Medikamenten angewandt werden, für die eine solche Kombinationstherapie nicht zugelassen ist, ist dies nicht Gegenstand des Berichts. Es ist vielmehr zu hinterfragen, ob die Behandlung mit Gliniden außerhalb der Zulassung in Anbetracht der umfangreichen Therapiealternativen überhaupt zu rechtfertigen ist. Die Betrachtung von Studien, die allein aufgrund der Überschreitung des Zulassungsstatus nicht in die Bewertung eingegangen sind (Anhang E), gab zumindest keinerlei Anhaltspunkt dafür, dass in solchen Anwendungssituationen ein besonderer Nutzen der Glinide gegeben ist.

Insgesamt wurden 7 Studien zu Repaglinid und Nateglinid identifiziert, die allein deshalb nicht in die Nutzenbewertung eingeschlossen wurden, weil die Behandlung in den Studien nicht dem Zulassungsstatus der Glinide bzw. der Vergleichsbehandlung entsprach [19,42,68,75-79]. In diesen Studien wurde entweder Nateglinid in der nicht zugelassenen Monotherapie angewandt, oder die Patienten erhielten eine Glinid / Metformin-Behandlung als primäre Therapie, und nicht, wie es gemäß der Fachinformation der Glinide gefordert ist, nach Ausschöpfen einer Metformin-Vorbehandlung. In der Vergleichsstudie Repaglinid / Metformin vs. Rosiglitazon / Metformin wurde ein Teil der Patienten (ca. 16 %) nicht mit Metformin vorbehandelt bzw. es blieb für die Vergleichsbehandlung mit Rosiglitazon / Metformin unklar, ob in der Vorbehandlung maximal verträgliche Metformindosierungen verwendet wurden [68].

Unabhängig von der Frage, inwieweit die Ergebnisse dieser Studien auf die Behandlung im Rahmen der Zulassung anwendbar sind, sind auch diese Studien nicht geeignet den Einfluss einer langfristigen Anwendung der Glinide auf die Vermeidung von Folgeerkrankungen zu bewerten, da sie hierauf nicht ausgerichtet waren und ihre Laufzeit maximal 1 Jahr (6 Studien) bzw. 2 Jahre (1 Studie) betrug.

Ziel der 3 24-Wochen-Studien war es, die HbA1c-Änderung unter Anwendung der Glinide bzw. den Einfluss von Nateglinid auf die Betazellfunktion zu untersuchen (Horton 2000 bzw. Horton 2004, Studie 1411, Mari 2005) [42,75,78,79]. In der 26-Wochen-Studie [68] wurde die HbA1c-Änderung von Repaglinid / Metformin vs. Rosiglitazon / Metformin bestimmt. In den beiden 1-Jahres-Studien wurde der Einfluss von Nateglinid auf die Konzentrationen von Albumin und Fettsäure bindenden Proteinen im Urin bzw. auf die Intima-media-Dicke der Karotis beobachtet (Mita 2007, Nakamura 2006) [76,77]. In der 2-Jahres-Studie (PRESERVE-β-Studie) [19] war die Änderung des HbA1c-Werts am Studienende das primäre Zielkriterium. Diese war nach 2 Jahren zwischen den Behandlungsgruppen (Nateglinid vs. Glibenclamid) vergleichbar.

Zusammenfassend hatte keine der identifizierten Studien außerhalb der Zulassung das Ziel, den Nutzen der Glinide hinsichtlich diabetischer Folgekomplikationen zu untersuchen. Aus den Stellungnahmen ergab sich kein Änderungsbedarf hinsichtlich der Berücksichtigung von Studien außerhalb der Zulassung.

6.1.5 Fehlende Studien und Zielgrößen

Wie oben bereits erwähnt, fehlen Langzeitstudien, die primär den Nachweis des Nutzens hinsichtlich der diabetesbedingten Folgekomplikationen zum Ziel haben, vollständig. Dies ist umso bemerkenswerter, als dass Repaglinid und Nateglinid seit ca. 10 bzw. 7 Jahren zugelassen sind.

Zudem wurden für die Mehrzahl der Therapiealternativen keine relevanten Studien identifiziert, in denen die Glinide mit diesen verglichen wurden. So lagen bspw. weder

Studien zum Vergleich der Glinide mit neueren Antidiabetika (bspw. Exenatide oder Gliptinen) vor, noch fanden sich Studien, in denen die Glinide mit verschiedenen, bereits längerfristig im Markt befindlichen blutzuckersenkenden Antidiabetika (Glitazone, Acarbose, Insulin) im Rahmen der Zulassung verglichen wurden. Speziell für Repaglinid fand sich darüber hinaus keine relevante und zulassungskonform durchgeführte Studie zur Kombinationstherapie mit Metformin. Auch fehlten Studien, in denen der Zusatznutzen der Glinide im Vergleich untereinander untersucht wurde.

Darüber hinaus fanden sich zu einer Mehrzahl der im Berichtsplan definierten Zielgrößen (u. a. Lebensqualität und Behandlungszufriedenheit) keine relevanten Studien.

Insgesamt lässt der Nutzen der Glinide gegenüber einer Vielzahl von Therapiealternativen mangels Daten daher nicht einschätzen. Für die vorliegenden Therapievergleiche ist zu wichtigen patientenrelevanten Zielgrößen keine Aussage möglich.

Zusammenfassend lässt sich mangels Daten keine Aussage hinsichtlich der Effekte der Glinide im Vergleich zu einer Vielzahl von Therapiealternativen treffen, sodass es auch keinen Beleg für einen Zusatznutzen der Glinide gegenüber diesen Therapiealternativen gibt. Für die untersuchten Therapievergleiche liegen zu wichtigen patientenrelevanten Zielgrößen keine Daten vor. Insgesamt sind daher dringend entsprechende Studien zu fordern.

6.2 Behandlung von Patienten mit Niereninsuffizienz

Nierenfunktionsstörungen sind eine häufige Begleiterkrankung bei Patienten mit Typ-2-Diabetes-mellitus. Sie können daher im individuellen Fall einen relevanten Aspekt bei der Auswahl der blutzuckersenkenden Therapie darstellen. Bereits im Rahmen der Anhörung zum vorläufigen Berichtsplan wurde diesbezüglich ein Vorteil der Glinide postuliert, da eine Einschränkung bei dieser Patientengruppe nicht gegeben sei. In der vorliegenden Nutzenbewertung wurden jedoch keine relevanten Studien identifiziert, die bei Patienten mit Niereninsuffizienz durchgeführt wurden. Im Gegenteil wurden in den meisten der identifizierten Studien Patienten mit Niereninsuffizienz explizit ausgeschlossen. Insofern lässt sich aus den vorliegenden Daten kein Beleg für einen Nutzen bzw. Zusatznutzen der Glinide für Patienten mit Niereninsuffizienz ableiten. Dies erscheint insofern problematisch, als dass gerade Patienten mit schweren Nierenerkrankungen ein erhöhtes Risiko für Folgekomplikationen (wie bspw. das Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen) haben. Deshalb sind Studien bei dieser speziellen Population sinnvoll und möglich.

Auch in der Anhörung zum Vorbericht war die Behandlung von Patienten mit Nierenfunktionsstörung Gegenstand mehrerer Stellungnahmen. In einer Stellungnahme wurde angeführt, dass bei Patienten mit Typ-2-Diabetes-mellitus der Anteil von Patienten mit einer diabetischen Nierenerkrankung bereits bei Diagnosebeginn 2,8 % und 10 Jahre nach Diagnosestellung 9,6 % beträgt [80]. Die Stellungnehmenden leiteten daraus ab, dass im Falle

eines Verordnungsausschlusses der Glinide für mehrere Hunderttausend Patienten mit Diabetes mellitus eine Therapie mit oralen Antidiabetika nicht möglich sei.

Diese Einschätzung wird vom IQWiG nicht geteilt, und zwar insbesondere aus den nachfolgend dargestellten Gründen.

1. Bei der durchgeführten Schätzung bleibt der Schweregrad einer Nierenfunktionsstörung unberücksichtigt. Dieser ist aber für die Frage, welche Arzneimittel innerhalb ihres jeweiligen Zulassungsstatus verwendet werden können, wichtig. Die nachfolgende Tabelle 64 zeigt, dass für Patienten mit leichter bis mittelgradiger Niereninsuffizienz eine Vielzahl von Therapieoptionen zur Verfügung steht. Der Vollständigkeit halber wurden neben oralen Antidiabetika auch die Angaben zu den verschiedenen Insulinpräparaten dargestellt.

Tabelle 64: Anwendbarkeit blutzuckersenkender Medikamente bei Patienten mit Niereninsuffizienz

Wirkstoff	Grad der Nierenfunktionsstörung	Anwendbarkeit gemäß Fachinformation
Anwendung grundsätzlich möglich (ggf. Dosisanpassung)		
Normalinsulin [81]	NI (ohne nähere Konkretisierung)	Insulinbedarf kann verringert sein
NPH-Insulin [82]	NI (ohne nähere Konkretisierung)	Insulinbedarf kann verringert sein
Insulin Detemir [83]	NI (ohne nähere Konkretisierung)	Überwachung des Blutzuckers muss intensiviert und Dosierung individuell angepasst werden
Insulin Glargin [84]	NI (ohne nähere Konkretisierung)	Insulinbedarf kann verringert sein
Insulin Aspart [85]	NI (ohne nähere Konkretisierung)	Insulinbedarf kann verringert sein; engmaschige Kontrolle des Blutzuckerspiegels und Dosisanpassung empfohlen
Insulin Glulisin [86]	NI (ohne nähere Konkretisierung)	Insulinbedarf kann verringert sein
Insulin Lispro [87]	NI (ohne nähere Konkretisierung)	Insulinbedarf kann verringert sein
Nateglinid ^a [22]	mittelschwere bis schwere NI (CLCR 15–50 ml/min) unter Dialyse	u. U. Dosisanpassung erforderlich
Repaglinid [21]	NI (ohne nähere Konkretisierung)	vorsichtige Einstellung
Rosiglitazon [88]	leichte bis mittelschwere NI (ohne nähere Konkretisierung)	keine Dosisanpassung erforderlich
	schwere NI (CLCR < 30 ml/min)	Anwendung mit Vorsicht

(Fortsetzung)

Tabelle 64 (Fortsetzung): Anwendbarkeit blutzuckersenkender Medikamente bei Patienten mit Niereninsuffizienz

Wirkstoff	Grad der Nierenfunktionsstörung	Anwendbarkeit gemäß Fachinformation
Anwendung eingeschränkt bei schwerer NI oder TNI		
Pioglitazon [89]	NI (CLCR > 4 ml/min)	keine Dosisanpassung erforderlich
	Dialysepatienten	Kontraindikation
Exenatide [90]	leichte NI (CLCR 50–80 ml/min)	keine Dosisanpassung erforderlich
	mäßige NI (CLCR 30–50 ml/min)	Dosiseskalation von 5 µg auf 10 µg sollte konservativ erfolgen
	TNI oder schwere NI (CLCR < 30 ml/min)	Anwendung nicht empfohlen
Glibenclamid [91]	NI (ohne nähere Konkretisierung)	Reduktion von Initial- und Erhaltungsdosis
	schwere NI (ohne nähere Konkretisierung)	Kontraindikation
Gliclazid [92]	leichte bis mäßige NI (ohne nähere Konkretisierung)	dasselbe Dosierungsschema wie bei Patienten mit normaler NF
	schwere NI (ohne nähere Konkretisierung)	Kontraindikation
Glimepirid [93]	schwere NI (ohne nähere Konkretisierung)	Kontraindikation; Wechsel auf Insulin erforderlich
Gliquidon [94]	NI (ohne nähere Konkretisierung)	Reduktion von Initial- und Erhaltungsdosis
	schwere NI (ohne nähere Konkretisierung)	Kontraindikation
Acarbose [95]	schwere NI (CLCR < 25 ml/min)	Kontraindikation
Miglitol [96]	leichte bis mäßige NI (CLCR > 25 ml/min)	keine Dosisanpassung erforderlich
	CLCR < 25 ml/min	Kontraindikation
Sitagliptin [97]	leichte NI (CLCR ≥ 50 ml/min)	keine Dosisanpassung erforderlich
	mäßige oder schwere NI (ohne nähere Konkretisierung)	sollten nicht behandelt werden

(Fortsetzung)

Tabelle 64 (Fortsetzung): Anwendbarkeit blutzuckersenkender Medikamente bei Patienten mit Niereninsuffizienz

Wirkstoff	Grad der Nierenfunktionsstörung	Anwendbarkeit gemäß Fachinformation
Vildagliptin [98]	leichte NI (CLCR \geq 50 ml/min)	keine Dosisanpassung erforderlich
	mittelschwere bis schwere NI (ohne nähere Konkretisierung) oder Dialysepatienten mit TNI	Anwendung nicht empfohlen
Anwendung eingeschränkt bereits bei leichter bis mäßiger NI		
Metformin [99]	ältere Patienten (bedingt durch häufig eingeschränkte Nierenfunktion)	Dosierung nach Nierenfunktion richten
	Nierenversagen oder NI (CLCR $<$ 60 ml/min) oder akute Zustände, die zur Beeinträchtigung der Nierenfunktion führen können	Kontraindikation
a: Nur in Kombination mit Metformin zugelassen. NI: Niereninsuffizienz; CLCR: Kreatinin-Clearance; TNI: terminale Niereninsuffizienz.		

2. Durch die Tatsache, dass für beide Glinide laut Zulassung nur Metformin als Kombinationspartner infrage kommt, ergibt sich auch für sie eine erhebliche Einschränkung hinsichtlich ihrer Einsatzmöglichkeiten bei Patienten mit Niereninsuffizienz. Dies bedeutet beispielsweise, dass Nateglinid bereits bei mäßiger Niereninsuffizienz nicht mehr zulassungskonform angewendet werden kann, da Nateglinid nur in Kombination mit Metformin, nicht aber als Monotherapie zugelassen ist. Aus demselben Grund beschränkt sich für Repaglinid die Anwendung bei Patienten mit mindestens mäßiggradiger Niereninsuffizienz allein auf die Monotherapie. Allerdings stellt sich hier die Frage, ob eine Repaglinid-Monotherapie bei einer relevanten Anzahl von Patienten mit mindestens mäßiggradiger Niereninsuffizienz überhaupt eine Therapieoption sein kann. Das Risiko für die Entwicklung einer Niereninsuffizienz steigt mit zunehmender Krankheitsdauer, gleichzeitig verringert sich i. d. R. die Betazellfunktion. Dies führt dann zu einem erhöhten Bedarf an blutzuckersenkenden Medikamenten. Diese Tatsache spiegelt sich beispielsweise im Zulassungstext für Glimepirid wider (siehe auch Tabelle 64). Dort wird bei der Entwicklung einer schweren Nierenfunktionsstörung ein Umstieg von Glimepirid auf Insulin (und nicht auf irgendein anderes orales Antidiabetikum) als erforderlich bezeichnet.

In den Stellungnahmen zum Vorbericht wurden auch weitere Punkte im Zusammenhang mit der Behandlung von Patienten mit Nierenfunktionsstörungen adressiert. Die vorgebrachten Argumente werden in den nachfolgenden Abschnitten adressiert.

6.2.1 Feststellung des Zusatznutzens durch die Zulassungsbehörden

In einigen Stellungnahmen wurde postuliert, dass allein durch die Tatsache, dass Glinide für die Behandlung von Patienten mit Nierenfunktionsstörungen zugelassen sind, der Zusatznutzen gegeben sei. Es wurde darauf verwiesen, dass die Zulassungsbehörde EMEA aufgrund der eingereichten Daten diesen Zusatznutzen anerkannt habe.

Das IQWiG teilt diese Einschätzung nicht. Die Feststellung eines Zusatznutzens ist nicht Gegenstand der Bewertung durch die Zulassungsbehörden; der Begriff findet sich im Arzneimittelgesetz nicht. Gegenstand der Zulassung ist u. A. die Frage, ob das Nutzen-Risiko-Verhältnis für das jeweilige Arzneimittel negativ ausfällt und deshalb eine Zulassung zu versagen ist. Dies sagt im Falle der Zulassung nichts über den Stellenwert des Medikaments innerhalb des Therapiegebietes aus. Im speziellen Fall hat die EMEA auch keinen Zusatznutzen anerkannt, sondern Glinide für die Behandlung von Patienten mit Nierenschädigungen zugelassen, verbunden mit dem Hinweis, dass klinische Daten für die Behandlung von Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz fehlen [59,60]. Insofern ergibt sich aus den Stellungnahmen kein Änderungsbedarf.

6.2.2 Studie AGEE-1096 bei Patienten mit Niereninsuffizienz

In einer Stellungnahme wurde angeführt, dass die EMEA aufgrund der Studie AGEE-1096 [100] die Anwendbarkeit von Repaglinid auch bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen anerkannt und daher die Kontraindikation „schwere Niereninsuffizienz“ aus der Fachinformation gestrichen habe. Bei dieser Entscheidung wurden nach Ansicht des Stellungnehmenden alle Studien akzeptiert, die in der Lage sind, die Fragestellung einer Behandlung mit Repaglinid bei Niereninsuffizienz wissenschaftlich hinreichend zu beantworten. Die Studie AGEE-1096 wurde von dem Stellungnehmenden daher als relevant für den vorliegenden Bericht angesehen.

Die Feststellung, dass die EMEA die Anwendbarkeit von Repaglinid bei Patienten mit Niereninsuffizienz festgestellt hat, wird nicht bestritten. Die angeführte Studie AGEE-1096 wurde nicht in die Nutzenbewertung des IQWiG eingeschlossen, da sie nicht geeignet ist, den Nutzen oder Zusatznutzen von Repaglinid zu belegen. In die Studie AGEE-1096 wurden 281 Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 eingeschlossen, davon 151 (54 %) mit normaler Nierenfunktion und 130 (46 %) mit einer Nierenfunktionsstörung unterschiedlichen Schweregrades (leicht: 64 Patienten [23 %]; mittel: 44 Patienten [16 %]; schwer: 12 Patienten [4 %]; sehr schwer: 10 Patienten [4 %]). Alle Patienten wurden nach einer 1- bis 4-wöchigen Titrationsphase über 3 Monate mit Repaglinid behandelt (maximal 12 mg Repaglinid pro Tag). Die Behandlung mit anderen Antidiabetika wurde nach einer 6-wöchigen Run-in-Phase abgesetzt. Ziel der Untersuchung war es, a.) die Wirkung von Repaglinid auf den HbA_{1c}-Wert und b.) u. a. anhand von unerwünschten Ereignissen und hypoglykämischen Episoden das Sicherheitsprofil von Repaglinid bei Patienten mit einer Nierenfunktionsstörung gegenüber Patienten ohne eine Nierenfunktionsstörung zu vergleichen. Ziel dieser Studie war

es jedoch nicht, den Nutzen einer Behandlung mit Repaglinid generell bzw. den Zusatznutzen gegenüber einer anderen blutzuckersenkenden Behandlung aufzuzeigen.

16 % (46 Patienten) der eingeschlossenen Patienten beendeten die Studie nicht. Der Hauptgrund hierfür war, dass bei 27 Patienten die Repaglinid-Monotherapie nicht effektiv war. Am Studienende zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich des HbA1c-Werts zwischen den verschiedenen Patientengruppen. Die Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen in Abhängigkeit von der Nierenfunktion sind in der folgenden Tabelle 65 dargestellt. Ab einem mittelschweren Stadium der Niereninsuffizienz traten numerisch auffällig mehr schwerwiegende unerwünschte Ereignisse auf; aufgrund der sehr geringen Fallzahlen bei den Patienten mit schwerer (12 Patienten) und sehr schwerer (10 Patienten) Nierenfunktionsstörung ist die Schätzung der berichteten Raten allerdings extrem unpräzise und damit kaum aussagefähig. Ob die beobachteten Unterschiede durch die Erkrankung selbst oder durch die Behandlung mit Repaglinid bedingt sind, lässt sich aus der vorliegenden Studie nicht ableiten. Für diese Fragestellung, die für die vorliegende Nutzenbewertung relevant wäre, wurde sie nicht konzipiert.

Tabelle 65: Unerwünschte Ereignisse während der Behandlung mit Repaglinid – Studie AGEE-1096

Ereignis	Normal	Gestörte Nierenfunktion				Gesamt
		Leicht	Mittel	Schwer	Sehr schwer	
	(N = 151)	(N = 64)	(N = 44)	(N = 12)	(N = 10)	(N = 130)
UE	55 (36,4 %) 85	25 (39,0 %) 51	9 (20,4 %) 18	5 (41,6 %) 10	6 (60,0 %) 9	45 (34,6 %) 88
SUE	4 (2,6 %) 6	2 (3,1 %) 2	3 (6,8 %) 3	1 (8,3 %) 1	2 (20,0 %) 2	8 (6,1 %) 8
Todesfälle	2 (1,3 %) 2	-	1 (2,3 %) 1	-	-	1 (0,8 %) 1

Angabe jeweils als Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis (Anteil an der jeweiligen Patientengruppe in %); Ereignisse insgesamt.
N: Anzahl Patienten in Patientengruppe; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis.
kursiv: Angaben laut jeweiligem Studienbericht; in öffentlich zugänglichen Publikationen keine oder unzureichende Angaben.

Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse dieser Studie weder einen Nutzen von Repaglinid noch einen Zusatznutzen im Vergleich zu einem anderen blutzuckersenkenden Medikament. Aus der Stellungnahme ergab sich daher kein Änderungsbedarf für den Bericht.

6.2.3 Glitazone als Therapiealternative bei Patienten mit Niereninsuffizienz

In einer Stellungnahme wurden Glitazone zwar grundsätzlich als geeignet für die Behandlung von Patienten mit einer Nierenfunktionsstörung angesehen; es wurde aber darauf verwiesen, dass sie aufgrund von weiteren Einschränkungen häufig nicht einsetzbar seien. Eine Einschränkung ergibt sich nach Ansicht des Stellungnehmenden dadurch, dass Glitazone

kontraindiziert sind für die Behandlung von Patienten mit einer Herzinsuffizienz (NYHA I-IV). Herzinsuffizienz und Niereninsuffizienz scheinen als häufige Komorbiditäten aufzutreten, wie in einer Publikation von Patel et al. 2008 [101] beschrieben wird. In dieser Arbeit wird dargestellt, dass ca. 65 % der Patienten mit einer Herzinsuffizienz, die sich zu einer Behandlung im Krankenhaus aufhielten, auch eine chronische Nierenerkrankung aufwiesen (Gesamtkohorte: 15 560 Patienten aus 137 Krankenhäusern). Entsprechend sei vor der Behandlung mit einem Glitazon der Ausschluss einer Herzinsuffizienz bei Patienten mit einer Niereninsuffizienz zu fordern.

Eine weitere Einschränkung ergibt sich nach Angaben der Stellungnehmenden aus dem Hinweis, dass eine Behandlung mit Pioglitazon bei Frauen zu einer höheren Frakturrate führt [58]. Da Patienten mit einer chronischen Nierenerkrankung ein erhöhtes Osteoporose- und Frakturrisiko besitzen [102], wird die Behandlung mit einem Medikament, das den Knochenstoffwechsel negativ beeinflusst, als kritisch eingestuft [103].

Zusammenfassend wird in der Stellungnahme der Schluss gezogen, dass Glitazone für die meisten Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen keine geeignete Therapiealternative darstellen und die Glinide somit als einzige orale Therapiemöglichkeit für diese Patientengruppe übrig bleiben.

Dass Glitazone durch die beschriebenen Einschränkungen möglicherweise nur begrenzt bei Patienten mit einer Niereninsuffizienz eingesetzt werden können, wird vom IQWiG nicht bestritten. Dies ist bei der Therapie im Einzelfall durch den behandelnden Arzt bzw. die behandelnde Ärztin entsprechend zu berücksichtigen. Wie in Abschnitt 6.2 dargestellt wurde, ergeben sich aber auch für die Glinide erhebliche Einschränkungen hinsichtlich ihrer zulassungskonformen Anwendbarkeit bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen. Die geringsten Einschränkungen ergeben sich für eine Behandlung mit Insulin. Auch nach den Empfehlungen der Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) sollte im Falle der Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie die Behandlung mit Insulin durchgeführt und die Gabe von oralen Antidiabetika (außer Glipizide [in Deutschland nicht verfügbares Sulfonylharnstoff-Präparat]) vermieden werden [104].

Zusammenfassend ergab sich durch die Stellungnahmen kein Änderungsbedarf für den Bericht.

6.3 Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht

Insgesamt wurden 5 Stellungnahmen zum Vorbericht frist- und formgerecht eingereicht. In diesen Stellungnahmen wurden u.a. folgende Themenkomplexe angesprochen, die bereits in der vorhergehenden Diskussion adressiert wurden:

- Studien zur Lebensqualität (Abschnitt 6.1.3)

- Zulassungsstatus der Glinide (Abschnitte 6.1.4 und 6.1.5)
- Behandlung von Patienten mit Niereninsuffizienz (Abschnitt 6.2 einschließlich der Unterabschnitte)

Die Stellungnahmen zu anderen Themenkomplexen werden in den nachfolgenden Abschnitten 6.3.1 bis 6.3.3 gewürdigt.

Weitere Änderungen, die sich durch die Anhörung zum Vorbericht ergeben haben, sind im Abschnitt 3.2 beschrieben.

6.3.1 Relevante Komparatoren

Die vorliegende Nutzenbewertung war so angelegt, dass Vergleichsstudien zwischen den Gliniden und möglichen Therapiealternativen eingeschlossen werden sollten. Mögliche Therapiealternativen stellen dabei orale Antidiabetika (unter Berücksichtigung ihres jeweiligen Zulassungsstatus) sowie Insulin dar. Ebenfalls sollten Studien eingeschlossen werden, in denen der Nutzen der Glinide im Placebovergleich (bzw. im Vergleich zu keiner definierten Behandlung) untersucht wurde. Wie in Abschnitt 6.1.5 angegeben fanden sich nur zu wenigen Therapiealternativen relevante Studien.

In einer der Stellungnahmen wurde kritisiert, dass Studien, in denen keine Behandlung vor dem Einsatz von Nateglinid durchgeführt wurde, ausgeschlossen wurden, obwohl „keine Behandlung“ als Einschlusskriterium der Nutzenbewertung angegeben wurde. Dem Argument kann das IQWiG nicht folgen. Die Angabe „keine Behandlung“ im Zusammenhang mit den Einschlusskriterien des Berichts beschreibt, dass Studien ohne definierte Vergleichsbehandlung (als Vergleichsgruppe) in die Bewertung eingeschlossen wurden, sofern die übrigen Einschlusskriterien (z. B. Anwendung der Glinide innerhalb der Zulassung) erfüllt waren. Studien, in denen keine blutzuckersenkende Behandlung vor der Gabe von Nateglinid (und damit vor der Randomisierung) durchgeführt wurde, wurden ausgeschlossen, weil dies nicht den Zulassungsbedingungen für Nateglinid entspricht. Durch die Stellungnahme ergab sich daher kein Änderungsbedarf.

6.3.1.1 Standardtherapie bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2

Aus Sicht einiger Stellungnehmenden wurde in der vorliegenden Nutzenbewertung die Vergleichsbehandlung nicht klar definiert. Laut den Stellungnehmenden liegt der Sinn und Zweck einer Nutzenbewertung darin, zu untersuchen, ob das zu bewertende Medikament im Vergleich zu der bislang nach dem aktuellen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse bestehenden Standardtherapie einen Zusatznutzen aufweist. Das Fehlen einer definierten Standardtherapie im Bericht wurde daher von den Stellungnehmenden als nicht akzeptabel bezeichnet, da es zu unfairen Vergleichen gegenüber selektiv ausgesuchten Arzneimitteln führe. In einer weiteren Stellungnahme wurde darauf hingewiesen, dass aus aktuellen

Leitlinien hervorgehe, dass bei Diabetes mellitus Typ 2 neben Diät und Bewegung Metformin als erste pharmakologische Therapieoption zu wählen sei, sofern keine Kontraindikationen vorliegen [105,106]. Eine Nutzenbewertung sollte laut den Stellungnehmenden immer im Vergleich zur Standardtherapie erfolgen.

Das IQWiG teilt die Auffassung des Stellungnehmenden nicht, dass eine Nutzenbewertung allein im Vergleich zu einer, wie auch immer definierten, „Standardtherapie“ erfolgen sollte. Im vorliegenden Bericht wird der Nutzen der Glinide daher im Vergleich zu allen alternativ möglichen Therapieoptionen (unter Beachtung ihres jeweiligen Zulassungsstatus) bewertet. Eine selektive Auswahl von Arzneimitteln mit der Folge unfairer Vergleiche lässt sich aus Sicht des IQWiG hieraus nicht ableiten. Die Einbeziehung aller möglichen Therapieoptionen im Gegensatz zu einer Fokussierung allein auf Metformin erlaubt eine umfassendere Bewertung. Dies erscheint auch sinnvoll und notwendig, da in Situationen, in denen Metformin nicht eingesetzt werden kann (z. B. bei Niereninsuffizienz mit einer Kreatinin-clearance < 60 ml/min), eine Bewertung gegenüber allen anderen möglichen Therapieoptionen sinnvoll ist. Auffällig ist, dass von einem der Stellungnehmenden auf der einen Seite ein Vergleich allein gegenüber Metformin (als Standardtherapie) gefordert wird, in derselben Stellungnahme aber an anderer Stelle ein Vergleich mit der Standardtherapie Metformin aufgrund des unterschiedlichen Wirkprofils der Medikamente als nicht angemessen eingestuft wird.

Wie bereits in der „Diskussion und Würdigung der Stellungnahmen zum Berichtsplan „A05-05C“ [18] dargestellt wurde, liegen für die Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 zahlreiche Therapiealternativen vor. Verschiedene Leitlinien unterbreiten Vorschläge, wie ein stufenweises Vorgehen zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 aussehen könnte, und zeigen mögliche Behandlungsoptionen je nach Stadium der Erkrankung auf. Diese Vorschläge stellen Empfehlungen dar und können nicht als zwingende Handlungsanweisung angesehen werden. Dies gilt allein schon deshalb, weil die zitierten Leitlinien die Zulassungsbedingungen der einzelnen Medikamente nicht vollständig beachten. Davon unabhängig wurden in den Stellungnahmen die Empfehlungen in den zitierten Leitlinien selektiv dargestellt. So wird in dem in den gemeinsamen Empfehlungen der amerikanischen und europäischen Diabetesgesellschaft abgebildeten Therapiealgorithmus die Behandlung mit Gliniden (neben anderen Alternativen) explizit nicht berücksichtigt [105].

Problematischer als die Frage eines Vergleichs der Glinide allein gegenüber einer (wie auch immer bestimmten) Standardtherapie erscheint der generelle Mangel an geeigneten Langzeitstudien, um eine umfassende Bewertung der Glinide gegenüber den vorhandenen Therapieoptionen durchzuführen. Die Stellungnahmen ergaben keinerlei Hinweis darauf, dass entsprechende Studien durchgeführt wurden oder werden.

Insgesamt ergab sich kein Änderungsbedarf für den Bericht.

6.3.1.2 Humaninsulin als therapeutische Alternative

In einer der Stellungnahmen wurde hinterfragt, ob Humaninsulin eine therapeutische Alternative bei der Erstbehandlung bislang medikamentös unbehandelter Patienten darstellt. Nach Vorgabe der aktuellen Leitlinien der deutschen und der amerikanischen Diabetesgesellschaft (DDG / ADA) sowie der europäischen Gesellschaft für Diabetesforschung (EASD) sollte zunächst eine Therapie mit einem oralen blutzuckersenkenden Medikament (Metformin) erfolgen.

Wie in Abschnitt 6.3.1.1 dargestellt, stellen die Empfehlungen in Leitlinien keine zwingende Handlungsanweisung dar. Davon unabhängig wird aber auch eine initiale Therapie von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 mit Insulin als Handlungsoption dargestellt und auch durchaus durchgeführt [1]. Für Nateglinid gilt darüber hinaus, dass eine Zulassung zur Erstbehandlung medikamentös zuvor unbehandelter Patienten gar nicht gegeben ist. Es sind zudem Therapiesituationen denkbar, wo die in den Leitlinien beschriebenen Behandlungsoptionen oraler Antidiabetika nicht infrage kommen, z. B. bei Kontraindikationen gegen diese Medikamente. Hier stellt Humaninsulin in jedem Fall eine wichtige Therapieoption dar. Insgesamt ergab sich durch die Stellungnahme daher kein Änderungsbedarf für den Bericht.

6.3.2 Potenzielle Senkung des Hypoglykämierisikos für Patienten mit unregelmäßiger Nahrungsaufnahme

Von einem der Stellungnehmenden wurde die Erwartung geäußert, dass aufgrund der Pharmakodynamik der Glinide eine Behandlung von Patienten mit unregelmäßiger Nahrungsaufnahme (z. B. bei aktiven jüngeren Patienten, die durch berufliche Anforderungen ihre Mahlzeit verschieben müssen, aber auch bei geistig eingeschränkten Pflegebedürftigen, bei denen das Pflegepersonal nicht sicher ist, ob der Patient in der Tat seine Mahlzeit zu sich nimmt) in einer geringeren Rate an Hypoglykämien und geringere Blutzuckerschwankungen resultieren könnte. In diesem Fall drohe bei gut eingestellten Diabetikern eine Unterzuckerung. Dem Stellungnehmenden waren hierzu aber keine Studien bekannt, in denen solche Patienten untersucht wurden. Im Rahmen der Berichterstellung wurden zu dieser Problematik ebenfalls keine Studien identifiziert – inwieweit diese Vermutung zutrifft oder nicht, bleibt deshalb offen.

6.3.3 Sonstige Stellungnahmen zur Berichtsmethodik

Einige der Stellungnahmen bezogen sich auf methodische Aspekte, die im Rahmen der Berichtsplanerstellung und der dazugehörigen Erörterung geklärt wurden, ohne dass wesentliche neue Argumente hierzu vorgebracht wurden. Diesbezüglich wird auf die Diskussion im Dokument „Dokumentation und Würdigung der Stellungnahmen zum Berichtsplan A05-05C“ [18] verwiesen, in der die angesprochenen Aspekte ausführlich

diskutiert wurden. Die darüber hinaus adressierten methodischen Aspekte werden im Folgenden adressiert.

In einer der Stellungnahmen wurde darauf verwiesen, dass die im Bericht zitierten Allgemeinen Methoden des Institutes in der Version 2.0 nicht mehr gültig seien. Es fehle daher eine ergänzende Darlegung, inwiefern Inhalte des Berichtes in Bezug auf die gültigen Methoden (Version 3.0) anzupassen sind. Hierzu ist anzumerken, dass sich die Grundzüge der Nutzenbewertung zwischen den Allgemeinen Methoden Version 2.0 [107] und den Allgemeinen Methoden der Version 3.0 [108] nicht unterscheiden. Zudem wird im Berichtsplan zur Nutzenbewertung das jeweilige projektspezifische Vorgehen konkretisiert. Das im Berichtsplan zum Auftrag A05-05C [17] beschriebene Vorgehen ist mit den Allgemeinen Methoden Version 3.0 konsistent. Vonseiten des Stellungnehmenden wurde in diesem Zusammenhang kein konkreter Aspekt des Vorberichts oder des Berichtsplans benannt, der als nicht methodenkonform angesehen wird. Insgesamt ergab sich daher keine Notwendigkeit für eine Änderung des Berichts.

Eine Stellungnahme bemängelte die Gleichsetzung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen und unerwünschten Ereignissen in Tabelle 2 des Vorberichtes (Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien). Hier handelt es sich um ein Missverständnis. In der genannten Tabelle 2 werden unerwünschte Arzneimittelwirkungen und unerwünschte Ereignisse nicht gleichgesetzt, sondern es wird beschrieben, dass unerwünschte Ereignisse die Operationalisierung der für den vorliegenden Bericht relevanten Zielgröße „unerwünschte Arzneimittelwirkungen“ darstellen. Unerwünschte Ereignisse können auch unabhängig von der Gabe eines Medikamentes auftreten. Die randomisierte kontrollierte Studie ist das geeignete Mittel, um kausal durch das jeweilige Arzneimittel verursachte Nebenwirkungen (d. h. unerwünschte Arzneimittelwirkungen) festzustellen. Dies geschieht z.B. durch die Beschreibung eines Effekts im Vergleich zu Placebo (oder je nach Fragestellung einer anderen Behandlung) hinsichtlich unerwünschter Ereignisse. Ein Änderungsbedarf für den vorliegenden Bericht ergab sich daher nicht.

In einer weiteren Stellungnahme wurden die Aussagen zum Nutzen der Glinide kritisiert. Die Ergebnisse für Repaglinid und Nateglinid hinsichtlich HbA1c-Senkung und Hypoglykämien wurden nach Ansicht des Stellungnehmenden zwar richtig dargestellt. Der Schlussfolgerung, dass sich aus der Abwägung zwischen Wirksamkeit (HbA1c-Senkung) und unerwünschter Arzneimittelwirkung insgesamt jedoch kein Beleg für einen Nutzen der beiden Glinide ergibt, könne aber ohne eine weitere begründete Argumentation zum Stellenwert des Endpunktes HbA1c so nicht gefolgt werden. Hierzu ist anzumerken, dass die Blutzuckersenkung allein nicht als Nachweis für den Nutzen eines oralen Antidiabetikums herangezogen werden kann, wie auch im Abschnitt „Hintergrund“ dargestellt wurde. Bei der Nutzenbewertung oraler Antidiabetika dient der HbA1c-Wert als Hilfsparameter dafür, die in einer Studie beobachtete Hypoglykämierate zu werten. Insbesondere kann dadurch in direkt vergleichenden Studien beurteilt werden, ob ein blutzuckersenkendes Arzneimittel gegenüber einem anderen

blutzuckersenkenden Arzneimittel einen Vorteil dahin gehend hat, dass trotz vergleichbarer Blutzuckersenkung weniger (schwere) Hypoglykämien auftreten. Die Blutzuckersenkung im Vergleich zu Placebo kann hingegen auch dann nicht als Nutznachweis angesehen werden, wenn keine Hypoglykämien auftreten, da das Risiko für Hypoglykämien nicht nur von der Blutzuckersenkung selber, sondern auch vom Basisrisiko (z. B. HbA1c-Wert bei Studienbeginn) und dem Therapieziel innerhalb der Studie abhängt. Falls in einer Studie Hypoglykämien nicht in ausreichender Zahl beobachtet werden, kann dies also allein durch das Ausgangsrisiko und das Therapieziel bedingt sein. Insofern führte die Stellungnahme nicht zu einer Änderung des Berichts.

In einer Stellungnahme wurde angemerkt, dass die Bewertung des Verzerrungspotenzials Unklarheiten enthält (siehe Abschnitt 4.6 „Informationsbewertung“). So würden die Prozentangaben, anhand derer festgelegt wurde, ob eine relevante Verletzung des ITT-Prinzips durch die Nichtberücksichtigung von Patienten bei der Auswertung vorlag, nicht begründet. Hierzu ist anzumerken, dass es keine allgemein anerkannten Grenzwerte bei der Nichtberücksichtigung von Patienten gibt, anhand derer eine Beurteilung zur Verletzung des ITT-Prinzips erfolgen sollte. In der Literatur werden zum Teil bereits Ausfallraten > 20 Prozentpunkte [109] als nicht mehr aussagekräftig betrachtet. Die gewählten Grenzwerte von > 10 % (Nichtberücksichtigung von Patienten) bzw. > 5 % (Unterschied in der Nichtberücksichtigungsrate zwischen den Gruppen) stellen insofern einen Kompromiss dar, der zwar ein hohes Verzerrungspotenzial für die berichteten Ergebnisse attestiert, aber insgesamt noch nicht zum Ausschluss einer Studie aus der Nutzenbewertung führt.

Weiterhin wurden die Bewertungsmaßstäbe für den Grad der Verzerrung (hoch bzw. niedrig) kritisiert. Deren Anwendung sei im Einzelnen in den vorliegenden Bewertungen der Studien nicht konkret dargestellt worden. Der Stellungnehmende verweist darauf, dass dies nach seiner Ansicht nicht bedeuten soll, dass die durchgeführten Bewertungen der Studien im Hinblick auf das Verzerrungspotenzial fehlerhaft sind, sondern nach seiner Ansicht ein Bedarf an einer nachvollziehbaren Darstellung besteht. Dieser Ansicht folgt das IQWiG nicht. Im vorliegenden Bericht wurde transparent sowohl auf Studienebene, als auch für jeden Endpunkt spezifisch angegeben, welche Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials herangezogen wurden. Im Falle einer Einstufung als „hoch“ wurde eine explizite Begründung für diese Einstufung angegeben. Insgesamt ergab sich daher durch diese Stellungnahme kein Änderungsbedarf.

7 Fazit

Sowohl zu Repaglinid als auch zu Nateglinid liegen ausschließlich Kurzzeitstudien vor. Aus diesen Studien ergibt sich kein Beleg für einen Nutzen der Glinide. Es ist ebenfalls kein Beleg für einen Zusatznutzen gegenüber anderen Therapieoptionen vorhanden. Es liegen allerdings nur Vergleichsstudien gegenüber Metformin oder Sulfonylharnstoffen vor. Im Vergleich zu diesen Therapieoptionen gibt es auch keinen Beleg für einen höheren oder geringeren Schaden der Glinide.

Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zur Therapiezufriedenheit fehlten in den Studien vollständig. Bezogen auf die Gewichtsveränderung zeigte sich ein Hinweis auf eine stärkere Gewichtsabnahme (2 kg) unter Metformin im Vergleich zu Repaglinid. Die Relevanz des Effekts ist unklar.

Weder zu Repaglinid noch zu Nateglinid lagen Langzeitstudien vor, die auf die Untersuchung von mikro- oder makrovaskulären Folgeerkrankungen ausgerichtet waren.

Insgesamt gibt es keinen Beleg für einen Nutzen oder Zusatznutzen der Glinide.

8 Liste der eingeschlossenen Studien

8.1 Repaglinid vs. Placebo

Studie 065

Jovanovic L, Dailey G, 3rd, Huang WC, Strange P, Goldstein BJ. Repaglinide in type 2 diabetes: a 24-week, fixed-dose efficacy and safety study. *J Clin Pharmacol* 2000; 40(1): 49-57.

Novo Nordisk. Repaglinide in type II diabetes: a placebo-controlled, double-blind, randomized, six-month, fixed dose safety study; study no. AGEE/DCD/065/USA; clinical trial report [unveröffentlicht]. 1997.

8.2 Repaglinid vs. Metformin

Studie Derosa 2003b

Derosa G, Mugellini A, Ciccarelli L, Crescenzi G, Fogari R. Comparison of glycaemic control and cardiovascular risk profile in patients with type 2 diabetes during treatment with either repaglinide or metformin. *Diabetes Res Clin Pract* 2003; 60(3): 161-169.

Studie 1411

Novo Nordisk. Multicentre, randomised, comparative, open, three armed parallel group study on the use of metformin, repaglinide or the combination of both in type 2 diabetic patients after failure of dietary measures: study no. AGEE-1411; integrated clinical trial report [unveröffentlicht]. 2006.

8.3 Repaglinid vs. Sulfonylharnstoffe

Studie 050

Wolffenbittel BH, Landgraf R. A 1-year multicenter randomized double-blind comparison of repaglinide and glyburide for the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1999; 22(3): 463-467.

Novo Nordisk. A 1-year, multicentre, randomized and double-blind comparison of repaglinide and glibenclamide for the treatment of type 2 diabetes mellitus: a phase III trial; study no. AGEE/DCD/050/D/NL; clinical trial report [unveröffentlicht]. 1997.

Studie Abbatecola 2006

Abbatecola AM, Rizzo MR, Barbieri M, Grella R, Arciello A, Laieta MT et al. Postprandial plasma glucose excursions and cognitive functioning in aged type 2 diabetics. *Neurology* 2006; 67(2): 235-240.

Studie 047

Novo Nordisk. A 1-year, multicentre, randomized and double-blind comparison of repaglinide and gliclazide for the treatment of type 2 diabetes mellitus: a phase III trial; study no. AGEE/DCD/047/B/F/I; clinical trial report [unveröffentlicht]. 1997.

Studie Derosa 2003a

Derosa G, Mugellini A, Ciccarelli L, Crescenzi G, Fogari R. Comparison between repaglinide and glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus: a one-year, randomized, double-blind assessment of metabolic parameters and cardiovascular risk factors. *Clin Ther* 2003; 25(2): 472-484.

Studie Li 2002

Li ML, Gao SZ, Li WH. The clinical efficacy of repaglinide in elderly patients with type 2 diabetes [Chinesisch]. *Chinese Journal of Geriatrics* 2002; 21(2): 131-132.

8.4 Nateglinid plus Metformin vs. Placebo plus Metformin**Studie 354**

Marre M, Van Gaal L, Usadel KH, Ball M, Whatmough I, Guitard C. Nateglinide improves glycaemic control when added to metformin monotherapy: results of a randomized trial with type 2 diabetes patients. *Diabetes Obes Metab* 2002; 4(3): 177-186.

Novartis. Nateglinide (DJN 608): a multicenter, double-blind, randomized, parallel-group, fixed dose study to prospectively evaluate the safety, efficacy and tolerability of two doses of nateglinide plus metformin combination therapy, compared to metformin monotherapy in subjects with non-insulin dependent diabetes mellitus inadequately controlled with prior metformin and diet; study no. DJN B354; clinical study report [unveröffentlicht]. 1999.

8.5 Nateglinid plus Metformin vs. Sulfonylharnstoffe plus Metformin

Studie 2308

Ristic S, Collober-Maugeais C, Pecher E, Cressier F. Comparison of nateglinide and gliclazide in combination with metformin, for treatment of patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on maximum doses of metformin alone. *Diabet Med* 2006; 23(7): 757-762.

Novartis. A multicenter, double-blind, randomized, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of nateglinide and gliclazide in combination with metformin, in type 2 diabetes patients inadequately controlled on maximally tolerated doses of metformin alone; study no. DJN608A 2308; clinical study report [unveröffentlicht]. 2003.

9 Literatur

1. Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft. Diabetes mellitus. Arzneiverordnung in der Praxis 2002; (Sonderheft Therapieempfehlungen): 1-32.
2. Landgraf R. Meglitinide analogues in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Drugs Aging* 2000; 17(5): 411-425.
3. Dornhorst A. Insulinotropic meglitinide analogues. *Lancet* 2001; 358(9294): 1709-1716.
4. Gerich JE. Clinical significance, pathogenesis, and management of postprandial hyperglycemia. *Arch Intern Med* 2003; 163(11): 1306-1316.
5. Kirpichnikov D, McFarlane SI, Sowers JR. Metformin: an update. *Ann Intern Med* 2002; 137(1): 25-33.
6. Krepinsky J, Ingram AJ, Clase CM. Prolonged sulfonylurea-induced hypoglycemia in diabetic patients with end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 2000; 35(3): 500-505.
7. Budde K, Neumayer HH, Fritsche L, Sulowicz W, Stompor T, Eckland D. The pharmacokinetics of pioglitazone in patients with impaired renal function. *Br J Clin Pharmacol* 2003; 55(4): 368-374.
8. Chapelsky MC, Thompson-Culkin K, Miller AK, Sack M, Blum R, Freed MI. Pharmacokinetics of rosiglitazone in patients with varying degrees of renal insufficiency. *J Clin Pharmacol* 2003; 43(3): 252-259.
9. Hasslacher C. Safety and efficacy of repaglinide in type 2 diabetic patients with and without impaired renal function. *Diabetes Care* 2003; 26(3): 886-891.
10. Inoue T, Shibahara N, Miyagawa K, Itahana R, Izumi M, Nakanishi T et al. Pharmacokinetics of nateglinide and its metabolites in subjects with type 2 diabetes mellitus and renal failure. *Clin Nephrol* 2003; 60(2): 90-95.
11. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000; 321(7258): 405-412.
12. Ceriello A, Hanefeld M, Leiter L, Monnier L, Moses A, Owens D et al. Postprandial glucose regulation and diabetic complications. *Arch Intern Med* 2004; 164(19): 2090-2095.
13. Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, Miyata T, Isami S, Motoyoshi S et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract* 1995; 28(2): 103-117.

14. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998; 352(9131): 854-865.
15. Abaira C, Colwell J, Nuttall F, Sawin CT, Henderson W, Comstock JP et al. Cardiovascular events and correlates in the Veterans Affairs Diabetes Feasibility Trial: Veterans Affairs Cooperative Study on glycemic control and complications in type II diabetes. *Arch Intern Med* 1997; 157(2): 181-188.
16. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med* 2007; 356(24): 2457-2471.
17. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Glinide zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2: Berichtsplan; Auftrag A05-05C; Version 1.0 [online]. 24.04.2008 [Zugriff: 20.02.2009]. URL: http://www.iqwig.de/download/A05-05C_Berichtsplan_Version_1_0_Glinide_zur_Behandlung_des_Diabetes_mellitus_Typ2.pdf.
18. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Glinide zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2: Dokumentation und Würdigung der Stellungnahmen zum Berichtsplan; Auftrag A05-05C [online]. 24.04.2008 [Zugriff: 20.02.2009]. URL: http://www.iqwig.de/download/A05-05C_Dokumentation_und_Wuerdigung_der_Stellungnahmen_zum_Berichtsplan_vorlaeufige_Version.pdf.
19. Gerich J, Raskin P, Jean-Louis L, Purkayastha D, Baron MA. PRESERVE-beta: two-year efficacy and safety of initial combination therapy with nateglinide or glyburide plus metformin. *Diabetes Care* 2005; 28(9): 2093-2099.
20. World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: report of a WHO consultation; part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus [online]. 1999 [Zugriff: 19.02.2008]. URL: http://www.diabetes.com.au/pdf/who_report.pdf.
21. Novo Nordisk. NovoNorm: Fachinformation. Berlin: Rote Liste Service GmbH; 2008.
22. Novartis Pharma. STARLIX 60 mg Filmtabletten, STARLIX 120 mg Filmtabletten: Fachinformation. Berlin: Rote Liste Service GmbH; 2006.
23. European Medicines Agency. Note for guidance on clinical investigation of medicinal products in the treatment of diabetes mellitus [online]. 30.05.2002 [Zugriff: 19.02.2008]. URL: <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ewp/108000en.pdf>.

24. Moher D, Schulz KF, Altman DG. The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomised trials. *Lancet* 2001; 357(9263): 1191-1194.
25. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Vereinbarung über die vertrauliche Behandlung von Unterlagen [online]. 19.08.2005 [Zugriff: 19.02.2008]. URL: <http://www.iqwig.de/download/IQWiG-VFA-Mustervertrag.pdf>.
26. Ciccarelli L, Derosa G, Mugellini A, Boschi D, Ghelfi M, Fogari R. Comparison between repaglinide plus metformin vs glimepiride plus metformin on glucose metabolism and lipoprotein (a) in type 2 diabetic patients: a 1-year study. *Diabetes* 2003; 52(Suppl 1): A458.
27. Mugellini A, DeRosa G, Ciccarelli L, Boschi D, Ghelfi M, Fogari R. Comparison between repaglinide plus metformin vs glimepiride plus metformin on glucose metabolism, fibrinolytic, and coagulation measurements in type 2 diabetic patients: a 1 year study. *Diabetes Metab* 2003; 29(Hors serie 2): 4S259-4S260.
28. Cheatham WW, Strange P. A randomized, placebo-controlled, double-blind, fixed-dose study of repaglinide. *Diabetologia* 1998; 41(Suppl 1): A235.
29. Wolffenbittel BHR, Landgraf R. Long-term efficacy and safety of repaglinide in comparison with glibenclamide in subjects with type 2 diabetes. *Diabetologia* 1998; 41(Suppl 1): A235.
30. Chuang LM, Juang JH, Wu HP, Chiang YD, Li KL, Jorgensen LN et al. Clinical efficacy and safety of NovoNorm in the treatment of Chinese type 2 diabetes in Taiwan. *Diabetologia* 1999; 42(Suppl 1): A241.
31. Rhee C, Hang Y, Lyness W, Raskin P. Repaglinide/metformin fixed-dose combination tablet vs. rosiglitazone/metformin fixed-dose combination tablet in T2DM subjects evaluated by prior OAD treatment regimen. *Diabetes* 2008; 57(Suppl 1): A586-A587.
32. Inukai K, Nakashima Y, Ikegami Y, Imai K, Awata T, Katayama S. Long term treatment with insulin-stimulating agent, nateglinide, ameliorates insulin resistance in type 2 diabetic patients. *Diabetes* 2006; 55(Suppl 1): A483.
33. Ishida T, Murao K, Sayo Y, Hosokawa H. Therapeutic guideline for the trials of various types of hypoglycemic agents using the figure of homeostatic model assessment of insulin resistance and insulin secretion in type 2 diabetes. *Diabetes* 2001; 50(Suppl 2): A438.
34. Marre M, Whatmough I, Pongowski M, Guitard C. Nateglinide added to metformin offers safe and effective treatment for type 2 diabetics. *Diabetes Res Clin Pract* 2000; 50(Suppl 1): S71.

35. Chuang L, Tai T, Juang JH, Chiang YD, Ki K, Jorgensen LN et al. Effect of a prandial glucose regulator (NovoNorm) at two doses (0.5 mg and 2 mg) on glycemic control in type 2 diabetes in Taiwan. *JAMA Southeast Asia* 1999; 15(1): 22-25.
36. Novo Nordisk. A 1-year, multicentre, randomized and double-blind comparison of repaglinide and glibenclamide for the treatment of type 2 diabetes mellitus: a phase III trial; study no. AGEE/DCD/046/UK; clinical trial report [unveröffentlicht]. 1997.
37. Novo Nordisk. A 1-year, multicentre, randomized and double-blind comparison of repaglinide and gliclazide for the treatment of type 2 diabetes mellitus: a phase III trial; study no. AGEE/DCD/047/B/F/I; clinical trial report [unveröffentlicht]. 1997.
38. Novo Nordisk. A 1-year, multicentre, randomized and double-blind comparison of repaglinide and glipizide for the treatment of type 2 diabetes mellitus: a phase III trial; study no. AGEE/DCD/048/DK/N/S/SF; clinical trial report [unveröffentlicht]. 1997.
39. Novo Nordisk. A one-year comparison of repaglinide and glyburide for the treatment of type 2 diabetes mellitus: study no. AGEE/DCD/049/USA; clinical report [unveröffentlicht]. 1997.
40. Novo Nordisk. A 1-year, multicentre, randomized and double-blind comparison of repaglinide and glibenclamide for the treatment of type 2 diabetes mellitus: a phase III trial; study no. AGEE/DCD/050/D/NL; clinical trial report [unveröffentlicht]. 1997.
41. Novo Nordisk. Repaglinide in type II diabetes: a placebo-controlled, double-blind, randomized, six-month, fixed dose safety study; study no. AGEE/DCD/065/USA; clinical trial report [unveröffentlicht]. 1997.
42. Novo Nordisk. Multicentre, randomised, comparative, open, three armed parallel group study on the use of metformin, repaglinide or the combination of both in type 2 diabetic patients after failure of dietary measures: study no. AGEE-1411; integrated clinical trial report [unveröffentlicht]. 2006.
43. Novo Nordisk. A multi-centre, single armed, open labelled trial to study the efficacy and safety profile of repaglinide & metformin combination therapy in Chinese type 2 diabetics: study no. AGEE-1655; clinical trial report [unveröffentlicht]. 2007.
44. Derosa G, Mugellini A, Ciccarelli L, Crescenzi G, Fogari R. Comparison of glycaemic control and cardiovascular risk profile in patients with type 2 diabetes during treatment with either repaglinide or metformin. *Diabetes Res Clin Pract* 2003; 60(3): 161-169.
45. Jibrán R, Suliman MI, Qureshi F, Ahmed M. Safety and efficacy of repaglinide compared with glibenclamide in the management of type 2 diabetic Pakistani patients. *Pakistan Journal of Medical Sciences* 2006; 22(4): 385-390.

46. Novartis. DJN 608/nateglinide: a double-blind, randomized, parallel-group study to prospectively evaluate the efficacy, safety, and tolerability of SDZ DJN 608 monotherapy, metformin monotherapy, SDZ DJN 608 plus metformin combination therapy, and placebo in subjects with non-insulin dependent diabetes mellitus inadequately controlled on diet alone; study no. B351-E-00; clinical study report [unveröffentlicht]. 1999.
47. Novartis. DJN 608/nateglinide: a double-blind, randomized, parallel-group fixed dose extension to study B351-E-00 to prospectively evaluate the long-term safety, and tolerability of SDZ DJN 608 monotherapy, metformin monotherapy and SDZ DJN 608 plus metformin combination therapy in subjects with non-insulin dependent diabetes mellitus; study no. B351-E-01; clinical study report [unveröffentlicht]. 1999.
48. Novartis. A multicenter, double-blind, randomized, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of nateglinide and gliclazide in combination with metformin, in type 2 diabetes patients inadequately controlled on maximally tolerated doses of metformin alone; study no. DJN608A 2308; clinical study report [unveröffentlicht]. 2003.
49. Novartis. Nateglinide (DJN 608): a multicenter, double-blind, randomized, parallel-group, fixed dose study to prospectively evaluate the safety, efficacy and tolerability of two doses of nateglinide plus metformin combination therapy, compared to metformin monotherapy in subjects with non-insulin dependent diabetes mellitus inadequately controlled with prior metformin and diet; study no. DJN B354; clinical study report [unveröffentlicht]. 1999.
50. Novartis. Nateglinide: a double blind, randomized, active-controlled, 2 period crossover study to investigate the impact of nateglinide therapy on the risk for hypoglycemia in comparison to glibenclamide in type 2 diabetic patients; study no. CDJN 608 A 2404 (exercise); clinical study report (abbreviated) [unveröffentlicht]. 2005.
51. Novartis. Nateglinide: a single-centre, prospective, randomized, within-patient trial to evaluate a new blood glucose monitoring method (continuous glucose monitoring system - MinMed) on the measurement of 2 h post-prandial glycemia in patients with type 2 diabetes not sufficiently controlled by monotherapy with metformin and treated with a free combination of nateglinide and metformin or with a fixed combination of glyburide and metformin; study no. CDJN608A 2417; clinical study report [unveröffentlicht]. 2008.
52. Novartis. Nateglinide: a multicenter, double-blind, randomized, parallel-group trial to compare the effect on glycemic control of treatment for up to 12 months with nateglinide 120 mg TID or glibenclamide 5 mg TID given in combination with metformin 850 mg BID in patients with type 2 diabetes who have been treated with intensive insulin following failure of previous maximum oral therapy; study no. CDJN608 0105; clinical study report (abbreviated) [unveröffentlicht]. 2002.

53. Harada S, Nomura M, Nakaya Y, Ito S. Nateglinide with glibenclamide examination using the respiratory quotient (RQ). *J Med Invest* 2006; 53(3-4): 303-309.
54. Horton E, Clinkingbeard C, Gatlin M, Mallows S. Nateglinide alone and in combination with metformin improves glycemic control by reducing mealtime glucose spikes in type 2 diabetes [451-P]. *Diabetes* 2000; 49(Suppl 1): A112.
55. Horton E, Clinkingbeard C, Gatlin M, Mallows S. Nateglinide alone and in combination with metformin improves glycemic control by reducing mealtime glucose spikes in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2000; 43(Suppl 1): A186.
56. Horton E, Clinkingbeard C, Gatlin M, Mallows S. Nateglinide alone and in combination with metformin improves glycemic control by reducing mealtime glucose spikes in type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2000; 50(Suppl 1): S70.
57. Testa MA, Hayes JF, Turner RR, Simonson DC. Improved quality of life is associated with improved glycemic control in type 2 diabetes: an international, multi-cultural, multi-center, placebo-controlled clinical trial [497-OR]. *Diabetes* 2000; 49(Suppl 1): A73.
58. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2: Abschlussbericht; Auftrag A05-05A [online]. 26.11.2008 [Zugriff: 27.02.2009]. (IQWiG-Berichte; Band 40). URL: http://www.iqwig.de/download/A05-05A_AB_Glitazone_zur_Behandlung_des_Diabetes_mellitus_Typ_2.pdf.
59. European Medicines Agency. NovoNorm: European public assessment report; scientific discussion [online]. 01.02.2001 [Zugriff: 06.09.2007]. URL: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Novonorm/086698en6.pdf>.
60. European Medicines Agency. Starlix: European public assessment report; scientific discussion [online]. 01.02.2004 [Zugriff: 06.09.2007]. URL: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/starlix/023601en6.pdf>.
61. Center for Drug Evaluation and Research. Starlix; approval package for application number 21-204; medical review(s); part 1 [online]. 22.12.2000 [Zugriff: 06.09.2007]. URL: http://www.fda.gov/cder/foi/nda/2000/21-204_Stsrlix_medr_P1.pdf.
62. Center for Drug Evaluation and Research. Starlix; approval package for application number 21-204; medical review(s); part 2 [online]. 22.12.2000 [Zugriff: 06.09.2007]. URL: http://www.fda.gov/cder/foi/nda/2000/21-204_Stsrlix_medr_P2.pdf.
63. Abbatecola AM, Rizzo MR, Barbieri M, Grella R, Arciello A, Laieta MT et al. Postprandial plasma glucose excursions and cognitive functioning in aged type 2 diabetics. *Neurology* 2006; 67(2): 235-240.

64. Derosa G, Mugellini A, Ciccarelli L, Crescenzi G, Fogari R. Comparison between repaglinide and glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus: a one-year, randomized, double-blind assessment of metabolic parameters and cardiovascular risk factors. *Clin Ther* 2003; 25(2): 472-484.
65. Esposito K, Giugliano D, Nappo F, Marfella R. Regression of carotid atherosclerosis by control of postprandial hyperglycemia in type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 2004; 110(2): 214-219.
66. Li ML, Gao SZ, Li WH. The clinical efficacy of repaglinide in elderly patients with type 2 diabetes [Chinesisch]. *Chinese Journal of Geriatrics* 2002; 21(2): 131-132.
67. Velentgas P, Cole JA, Costa L, Ziyadeh N, Shea K, Seeger JD et al. Rates of serious vascular events among patients dispensed type 2 antidiabetic medications in the U.S. and U.K. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 2005; 14: S173-S174.
68. Novo Nordisk. Repaglinide and metformin combination tablet (NN4440) in a TID regimen compared to a BID regimen and BID avandamet in subjects with type 2 diabetes: a twenty-six week, open-label, multicenter, randomised, parallel group trial to investigate efficacy and safety; study no. NN4440-1794; clinical trial report [unveröffentlicht]. 2008.
69. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352(9131): 837-853.
70. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358(24): 2560-2572.
71. American Diabetes Association Workgroup on Hypoglycemia. Defining and reporting hypoglycemia in diabetes: a report from the American Diabetes Association Workgroup on Hypoglycemia. *Diabetes Care* 2005; 28(5): 1245-1249.
72. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. *Comput Stat Data Anal* 1994; 17: 555-574.
73. ICH Expert Working Group. ICH harmonised tripartite guideline: clinical safety data management; definitions and standards for expedited reporting; E2A; current step 4 version [online]. 27.10.1994 [Zugriff: 21.10.2008]. URL: <http://www.ich.org/LOB/media/MEDIA436.pdf>.

74. Joffe HV, Parks MH. The role of cardiovascular assessment in the pre-approval and post-approval settings for drugs and biologics developed for the treatment of type 2 diabetes mellitus: background introductory memorandum [online]. 2008 [Zugriff: 28.08.2008]. URL: <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/08/briefing/2008-4368b1-01-FDA.pdf>.
75. Mari A, Gastaldelli A, Foley JE, Pratley RE, Ferrannini E. Beta-cell function in mild type 2 diabetic patients: effects of 6-month glucose lowering with nateglinide. *Diabetes Care* 2005; 28(5): 1132-1138.
76. Mita T, Watada H, Shimizu T, Tamura Y, Sato F, Watanabe T et al. Nateglinide reduces carotid intima-media thickening in type 2 diabetic patients under good glycemic control. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007; 27(11): 2456-2462.
77. Nakamura T, Sugaya T, Kawagoe Y, Ueda Y, Koide H. Effect of pioglitazone on urinary liver-type fatty acid-binding protein concentrations in diabetes patients with microalbuminuria. *Diabetes Metab Res Rev* 2006; 22(5): 385-389.
78. Horton ES, Clinkingbeard C, Gatlin M, Foley J, Mallows S, Shen S. Nateglinide alone and in combination with metformin improves glycemic control by reducing mealtime glucose levels in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23(11): 1660-1665.
79. Horton ES, Foley JE, Shen SG, Baron MA. Efficacy and tolerability of initial combination therapy with nateglinide and metformin in treatment-naive patients with type 2 diabetes. *Curr Med Res Opin* 2004; 20(6): 883-889.
80. Biermann E. Wichtige Diabetes-Begleitkrankheiten. In: Deutsche Diabetes Union (Ed). *Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes 2009*. Mainz: Kirchheim; 2008.
81. Novo Nordisk. Actrapid: Fachinformation [online]. 12.2008 [Zugriff: 15.02.2009]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
82. Novo Nordisk. Protaphane: Fachinformation [online]. 09.2007 [Zugriff: 15.02.2009]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
83. Novo Nordisk. Levemir: Fachinformation [online]. 04.2008 [Zugriff: 15.02.2009]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
84. Sanofi-Aventis. Lantus 100 Einheiten/ml Injektionslösung in einer Durchstechflasche: Fachinformation [online]. 09.2008 [Zugriff: 15.02.2009]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
85. Novo Nordisk. NovoRapid: Fachinformation [online]. 08.2007 [Zugriff: 15.02.2009]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

86. Sanofi-Aventis. Apidra 100 Einheiten/ml Injektionslösung in einer Durchstechflasche: Fachinformation [online]. 06.2008 [Zugriff: 15.02.2009]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
87. Lilly. Humalog: Fachinformation [online]. 05.2007 [Zugriff: 15.02.2009]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
88. GlaxoSmithKline. AVANDIA 4 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 03.2008 [Zugriff: 15.02.2009]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
89. Takeda Pharma. Actos 15 mg Tabletten: Fachinformation [online]. 20.08.2007 [Zugriff: 15.02.2009]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
90. Lilly. Byetta: Fachinformation [online]. 02.2008 [Zugriff: 15.02.2009]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
91. Heumann. Glibenclamid 3,5 Heumann: Fachinformation [online]. 10.2008 [Zugriff: 15.02.2009]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
92. Servier Deutschland GmbH. DIAMICRON UNO 30 mg: Fachinformation. Berlin: Rote Liste Service GmbH; 2008.
93. Sanofi-Aventis. Amaryl: Fachinformation. Berlin: Rote Liste Service GmbH; 2006.
94. Astellas Pharma. Glurenorm: Fachinformation. Berlin: Rote Liste Service GmbH; 2008.
95. Bayer Vital. Glucobay: Fachinformation. Berlin: Rote Liste Service GmbH; 2006.
96. Sanofi-Aventis. Diastabol 50 mg Tabletten, Diastabol 100 mg Tabletten: Fachinformation. Berlin: Rote Liste Service GmbH; 2007.
97. MSD. Januvia 100 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 02.2008 [Zugriff: 15.02.2009]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
98. Novartis Pharma. Galvus: Fachinformation [online]. 03.2008 [Zugriff: 15.02.2009]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
99. Sandoz Pharmaceuticals. Metformin Sandoz 1000 mg Filmtabletten: Fachinformation. Berlin: Rote Liste Service GmbH; 2006.
100. Novo Nordisk. Repaglinide: a multi-center, multi-national, open-label, parallel-group trial to study the efficacy and safety of repaglinide in type 2 diabetic subjects without and with renal impairment; study no. AGEE-1096; integrated clinical trial report [unveröffentlicht]. 2000.

101. Patel UD, Hernandez AF, Liang L, Peterson ED, LaBresh KA, Yancy CW et al. Quality of care and outcomes among patients with heart failure and chronic kidney disease: a Get With the Guidelines; Heart Failure Program study. *Am Heart J* 2008; 156(4): 674-681.
102. Miller PD. Treatment of osteoporosis in chronic kidney disease and end-stage renal disease. *Curr Osteoporos Rep* 2005; 3(1): 5-12.
103. Dachverband der Deutschsprachigen Wissenschaftlichen Gesellschaften für Osteologie (DVO) e.V. Evidenzbasierte Konsensus-Leitlinie zur Osteoporose: Prophylaxe, Diagnostik und Therapie bei Frauen ab der Menopause, bei Männern ab dem 60. Lebensjahr; Langfassung 2006. Stuttgart: Schattauer; 2006. URL: http://lutherhaus.de/osteo/leitlinien-dvo/PDFs/Osteoporose-Leitlinie_Langfassung.pdf.
104. Sampanis C. Management of hyperglycemia in patients with diabetes mellitus and chronic renal failure. *Hippokratia* 2008; 12(1): 22-27.
105. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: update regarding thiazolidinediones: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2008; 31(1): 173-175.
106. Matthaei S, Bierwirth R, Fritsche A, Gallwitz B, Häring HU, Joost HG et al. Medikamentöse antihyperglykämische Therapie des Diabetes mellitus Typ 2. Update der Evidenzbasierten Leitlinie der Deutschen Diabetes-Gesellschaft. [online] 10/2008 [Zugriff: 09.01.2009]. URL: http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/redaktion/mitteilungen/leitlinien/EBL_Dm_Typ2_Update_2008.pdf.
107. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Methoden: Version 2.0 [online]. 19.12.2006 [Zugriff: 24.02.2009]. URL: http://www.iqwig.de/download/Methoden_IQWiG_V-2-0.pdf.
108. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 3.0 [online]. 27.05.2008 [Zugriff: 24.02.2009]. URL: http://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_3_0.pdf.
109. Schulz KF, Grimes DA. Sample size slippages in randomised trials: exclusions and the lost and wayward. *Lancet* 2002; 359(9308): 781-785.
110. Schwarz SL, Gerich JE, Marcellari A, Jean-Louis L, Purkayastha D, Baron MA. Nateglinide, alone or in combination with metformin, is effective and well tolerated in treatment-naïve elderly patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2008; 10(8): 652-660.

Anhang A: Suchstrategien**Datum der letzten Recherche:** 13.01.2009**Suchmaske:** Ovid**Datenbanken:** MEDLINE In-Process & Other Non-Indexed Citations,
MEDLINE
MEDLINE Daily Update (Ovid)

ID	Suchformulierung
#1	(Glinid\$ or Meglitinid\$ or Nateglinid\$ or Repaglinid\$).ab,ti.
#2	(Starlix or Novonorm or Novo Norm or Prandin).ab,ti.
#3	(nateglinide or repaglinide or meglitinide or 105816-04-4 or 135062-02-1).rn.
#4	or/1-3
#5	Diabetes mellitus/
#6	Diabetes mellitus, type 2/
#7	(diabet\$ or niddm or t2dm).ab,ti.
#8	or/5-7
#9	CONTROLLED CLINICAL TRIAL.pt.
#10	RANDOMIZED CONTROLLED TRIALS/
#11	RANDOM ALLOCATION/
#12	DOUBLE BLIND METHOD/
#13	SINGLE BLIND METHOD/
#14	RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL.pt.
#15	or/9-14
#16	ANIMALS/ not HUMANS/
#17	15 not 16
#18	CLINICAL TRIAL.pt.
#19	exp CLINICAL TRIALS/
#20	(clinic\$ adj25 trial\$).tw.
#21	((singl\$ or doubl\$ or trebl\$ or tripl\$) adj (blind\$ or mask\$)).tw.
#22	PLACEBOS/
#23	placebo\$.tw.
#24	random\$.tw.
#25	RESEARCH DESIGN/

#26	(latin adj square).tw.
#27	or/18-26
#28	27 not 16
#29	28 not 17
#30	17 or 29
#31	search\$.tw. or meta analysis.mp,pt. or review.pt. or di.xs. or associated.tw.
#32	30 or 31
#33	and/4,8,32

Suchmaske: Ovid

Datenbank: Embase

ID	Suchformulierung
#1	meglitinide/ or nateglinide/ or repaglinide/
#2	(Glinid\$ or Meglitinid\$ or Nateglinid\$ or Repaglinid\$).ab,ti.
#3	(Starlix or Novonorm or Novo Norm or Prandin).ab,ti.
#4	(105816-04-4 or 135062-02-1).rn.
#5	or/1-4
#6	diabetes mellitus/
#7	non insulin dependent diabetes mellitus/
#8	(diabet\$ or niddm or t2dm).ab,ti.
#9	or/6-8
#10	randomization/ or random sample/
#11	randomized controlled trial/
#12	Placebo/
#13	(random\$ or Placebo\$).ab,ti.
#14	Single Blind Procedure/ or Double Blind Procedure/
#15	((singl\$ or doubl\$ or trebl\$ or tripl\$) adj6 (blind\$ or mask\$)).ab,ti.
#16	exp clinical trial/
#17	(Clinic\$ adj6 (trial\$ or Stud\$)).ab,ti.
#18	crossover procedure/
#19	(cross over or crossover).ab,ti.
#20	or/10-19

#21	exp methodology/
#22	search\$.tw.
#23	review.pt.
#24	or/21-23
#25	20 or 24
#26	5 and 9 and 25

Suchmaske: Ovid

Datenbank: Biosis Previews

ID	Suchformulierung
#1	(Glinid\$ or Meglitinid\$ or Nateglinid\$ or Repaglinid\$).ab,ti.
#2	(Starlix or Novonorm or Novo Norm or Prandin).ab,ti,cb.
#3	(Glinid\$ or Meglitinid\$ or Nateglinid\$ or Repaglinid\$ or 105816-04-4 or 135062-02-1).cb.
#4	or/1-3
#5	(diabetes or diabetes mellitus or type 2 diabetes or type 2 diabetes mellitus).ds.
#6	(diabet\$ or niddm or t2dm).ab,ti.
#7	5 or 6
#8	(random\$ or placebo\$).ab,ti,mi.
#9	((singl\$ or doubl\$ or trebl\$ or tripl\$) adj6 (blind\$ or mask\$)).ab,ti,mi.
#10	(clinic\$ adj6 (trial\$ or stud\$)).ab,ti,mi.
#11	(cross over or crossover).ab,ti,mi.
#12	or/8-11
#13	search\$.ab,ti.
#14	(meta analy\$ or metaanaly\$).mp.
#15	systematic review\$.mp.
#16	or/13-15
#17	12 or 16
#18	4 and 7 and 17

Suchmaske: Wiley

Datenbanken: Cochrane Central Register of Controlled Trials
Cochrane Database of Systematic Reviews
Database of Abstracts of Reviews of Effects
Health Technology Assessment

ID	Suchformulierung
#1	(Glinid* or Meglitinid* or Nateglinid* or Repaglinid*):ti,ab,kw
#2	(Starlix or Novonorm or Novo Norm or Prandin):ti,ab,kw
#3	(#1 OR #2)
#4	MeSH descriptor Diabetes Mellitus, this term only
#5	MeSH descriptor Diabetes Mellitus, Type 2 explode all trees
#6	(diabet* or niddm or t2dm):ti,ab,kw
#7	(#4 OR #5 OR #6)
#8	(#3 AND #7)

Suchmaske: Ovid

Datenbanken: MEDLINE In-Process & Other Non-Indexed Citations,
MEDLINE
MEDLINE Daily Update
BIOSIS Previews
EMBASE

#	Search History
1	(Glinid\$ or Meglitinid\$ or Nateglinid\$ or Repaglinid\$).ti.
2	(Starlix or Novonorm or Novo Norm or Prandin).ti.
3	(antidiabet\$ or diabet\$ or niddm or t2dm).ti.
4	(1 or 2) and 3
5	limit 4 to abstracts
6	4 not 5

Anhang B: Liste der ausgeschlossenen Dokumente zum Thema mit Ausschlussgründen**Ausschlussgrund E1: Einsatz der Glinide bei Patienten mit Kontraindikationen**

1. Napoli A, Ciampa F, Colatrella A, Fallucca F. Use of repaglinide during the first weeks of pregnancy in two type 2 diabetic women. *Diabetes Care* 2006; 29(10): 2326-2327.

Ausschlussgrund E2: Einsatz der Glinide außerhalb des Zulassungsstatus

1. Bakiner O, Ertorer ME, Bozkirli E, Tutuncu NB, Demirag NG. Repaglinide plus single-dose insulin glargine: a safe regimen for low-risk type 2 diabetic patients who insist on fasting in Ramadan. *Acta Diabetol* 2009; 46(1): 63-65.

2. Bengel F, Abletshauer C, Neverve J, Schnell O, Nekolla SG, Standl E et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate effects of the antidiabetic agent nateglinide on myocardial blood flow and coronary vasoreactivity in asymptomatic diabetes mellitus type 2. *J Nucl Med* 2002; 43(5 Suppl): 139P.

3. Brehm A, Bernroider E, Krssak M, Anderwald C, Krebs M, Schmid AI et al. Comparison of the effects of glimepiride vs. pioglitazone plus nateglinide therapy on insulin sensitivity and ectopic fat storage in well-controlled type 2 diabetes. *Diabetes* 2005; 54(Suppl 1): A528.

4. Civera M, Merchante A, Salvador M, Sanz J, Martinez I. Safety and efficacy of repaglinide in combination with metformin and bedtime NPH insulin as an insulin treatment regimen in type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2008; 79(1): 42-47.

5. Dashora UK, Sibal L, Ashwell SG, Home PD. Insulin glargine in combination with nateglinide in people with type 2 diabetes: a randomized placebo-controlled trial. *Diabet Med* 2007; 24(4): 344-349.

6. Davies MJ, Howe J, Jarvis J, Johnston V, Kitchener D, McNally PG et al. Use of the combination of insulin and the prandial glucose regulator repaglinide in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia* 2002; 45(Suppl 2): A 265.

7. Davies MJ, Thaware PK, Tringham JR, Howe J, Jarvis J, Johnston V et al. A randomized controlled trial examining combinations of repaglinide, metformin and NPH insulin. *Diabet Med* 2007; 24(7): 714-719.

8. De Luis DA, Aller R, Cuellar L, Terroba C, Ovalle H, Izaola O et al. Effect of repaglinide addition to NPH insulin monotherapy on glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2001; 24(10): 1844-1845.

9. Del Prato S, Heine RJ, Keilson L, Guitard C, Shen SG, Emmons RP. Treatment of patients over 64 years of age with type 2 diabetes: experience from nateglinide pooled database retrospective analysis. *Diabetes Care* 2003; 26(7): 2075-2080.
10. Derosa G, D'Angelo A, Fogari E, Salvadeo S, Gravina A, Ferrari I et al. Nateglinide and glibenclamide metabolic effects in naive type 2 diabetic patients treated with metformin. *J Clin Pharm Ther* 2009; 34(1): 13-23.
11. Derosa G, D'Angelo A, Fogari E, Salvadeo S, Gravina A, Ferrari I et al. Effects of nateglinide and glibenclamide on prothrombotic factors in naive type 2 diabetic patients treated with metformin: a 1-year, double-blind, randomized clinical trial. *Intern Med* 2007; 46(22): 1837-1846.
12. Dimitriadis G, Boutati E, Lambadiari V, Mitrou P, Maratou E, Brunel P et al. Restoration of early insulin secretion after a meal in type 2 diabetes: effects on lipid and glucose metabolism. *Eur J Clin Invest* 2004; 34(7): 490-497.
13. Dimitriadis G, Boutati E, Lambadiari V, Mitrou P, Maratou E, Houssianakou E et al. Comparison of the effects of nateglinide and glibenclamide on postprandial glucose and lipid fluxes in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2002; 45(Suppl 2): A 245.
14. Foley JE, Gatlin M, Dunn FL, Horton ES. Both nateglinide and metformin sustain HbA1c lowering over 52 weeks in drug-naive type 2 diabetes patients. *Diabetologia* 2001; 44(Suppl 1): A215.
15. Fonseca V, Grunberger G, Gupta S, Shen S, Foley JE. Addition of nateglinide to rosiglitazone monotherapy suppresses mealtime hyperglycemia and improves overall glycemic control. *Diabetes Care* 2003; 26(6): 1685-1690.
16. Fonseca V, Gupta S, Shen S, Foley JE. Addition of nateglinide to rosiglitazone monotherapy suppresses mealtime hyperglycemia and improves overall glycemic control. *Diabetes Metab* 2003; 29(Hors serie 2): 4S261-4S262.
17. Fujita T, Kosugi K, Ueda N, Hatano M. Oral nateglinide administration improves glycemic control of type 2 diabetic patients, treated with intermediate-acting insulin. *Diabetes* 2001; 50(Suppl 2): A435.
18. Furlong NJ, Hulme SA, O'Brien SV, Hardy KJ. Repaglinide versus metformin in combination with bedtime NPH insulin in patients with type 2 diabetes established on insulin/metformin combination therapy. *Diabetes Care* 2002; 25(10): 1685-1690.
19. Furlong NJ, Hulme SA, O'Brien SV, Hardy KJ. Comparison of repaglinide vs. gliclazide in combination with bedtime NPH insulin in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with oral hypoglycaemic agents. *Diabet Med* 2003; 20(11): 935-941.

20. Gao HW, Xie C, Wang HN, Lin YJ, Hong TP. Beneficial metabolic effects of nateglinide versus acarbose in patients with newly-diagnosed type 2 diabetes. *Acta Pharmacol Sin* 2007; 28(4): 534-539.
21. Gatlin M, Rosenstock J, Mallows S, Bush C. Nateglinide improves glycemic control alone and in combination with troglitazone in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2000; 43(Suppl 1): A188.
22. Gerich J, Raskin P, Jean-Louis L, Purkayastha D, Baron MA. PRESERVE-beta: two-year efficacy and safety of initial combination therapy with nateglinide or glyburide plus metformin. *Diabetes Care* 2005; 28(9): 2093-2099.
23. Gonzalez-Clemente JM. Improvement of glycaemic control by nateglinide decreases systolic blood pressure in drug-naive patients with type 2 diabetes. *Eur J Clin Invest* 2008; 38(3): 174-179.
24. Gribble FM, Manley SE, Levy JC. Randomized dose ranging study of the reduction of fasting and postprandial glucose in type 2 diabetes by nateglinide (A-4166). *Diabetes Care* 2001; 24(7): 1221-1225.
25. Hershon K, Holmes D, Ball M, Dickinson S, Saloranta C. Nateglinide efficacy and safety in patients with mild hyperglycemia. *Diabetes* 2001; 50(Suppl 2): A437.
26. Hollander PA, Schwartz SL, Gatlin MR, Haas SJ, Zheng H, Foley JE et al. Importance of early insulin secretion: comparison of nateglinide and glyburide in previously diet-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2001; 24(6): 983-988.
27. Holmes D, Raccach D, Escobar-Jimenez F, Standl E. Targeting postprandial hyperglycaemia in patients with type 2 diabetes: nateglinide vs acarbose. *Diabetologia* 2001; 44(Suppl 1): A215.
28. Horton E, Clinkingbeard C, Gatlin M, Mallows S. Nateglinide alone and in combination with metformin improves glycemic control by reducing mealtime glucose spikes in type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2000; 50(Suppl 1): S70.
29. Horton E, Clinkingbeard C, Gatlin M, Mallows S. Nateglinide alone and in combination with metformin improves glycemic control by reducing mealtime glucose spikes in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2000; 43(Suppl 1): A186.
30. Horton ES, Clinkingbeard C, Gatlin M, Foley J, Mallows S, Shen S. Nateglinide alone and in combination with metformin improves glycemic control by reducing mealtime glucose levels in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23(11): 1660-1665.

31. Horton ES, Foley JE, Shen SG, Baron MA. Efficacy and tolerability of initial combination therapy with nateglinide and metformin in treatment-naive patients with type 2 diabetes. *Curr Med Res Opin* 2004; 20(6): 883-889.
32. Horton ES, Gatlin M, Dunn FL, Foley JE. Risks/benefits of achieving HbA1c goals with nateglinide. *Diabetes* 2001; 50(Suppl 2): A438.
33. Houlden R, Ross S, Harris S, Yale JF, Sauriol L, Gerstein HC. Treatment satisfaction and quality of life using an early insulinization strategy with insulin glargine compared to an adjusted oral therapy in the management of Type 2 diabetes: the Canadian INSIGHT study. *Diabetes Res Clin Pract* 2007; 78(2): 254-258.
34. Islas-Andrade S, Revilla-Monsalve MC, Martinez de Hurtado E, Chacin LF, Caminos QR, Yupanqui H et al. Evaluation of the effects of nateglinide on postprandial glycemia in patients with type 2 diabetes mellitus: a multicenter, multinational, non-randomized, non-controlled Latin American study. *Pharmacology* 2003; 68(2): 89-95.
35. Israel MK, Dabrowski I, Purkayastha D. Effects of nateglinide in combination with basal insulin glargine with metformin and/or thiazolidinedione in type 2 diabetes patients. *Diabetes* 2008; 57(Suppl 1): A572.
36. Iwasaki K, Okubo M, Ogawa A, Kawata R, Shimokawa K, Takasugi K et al. Nateglinide improves glycemic control in type 2 diabetes. *Diabetes* 2001; 50(Suppl 2): A438.
37. Iwase M, Iino K, Doi Y, Asano T, Iida M. Nateglinide may increase high-molecular weight adiponectin in type 2 diabetic patients with hypoadiponectinemia. *Diabetes Res Clin Pract* 2008; 82(3): e19-e22.
38. Kamikubo T, Kamada T, Sameshima H, Tokuda T, Hosoyamada K, Yanagida H et al. The addition of nateglinide to insulin twice daily monotherapy improved glycemic control in type 2 diabetes. *Diabetes Metab* 2003; 29(Hors serie 2): 4S262-4S263.
39. Kishikawa H, Okada Y, Kanda K, Tanaka Y. Indication for nateglinide in type 2 diabetes mellitus. *J UOEH* 2005; 27(2): 179-188.
40. Kosugi K, Fujita T, Hatano M, Ueda N, Okano R. Effect of nateglinide on type 2 diabetes treated with insulin. *Diabetes Metab* 2003; 29(Hors serie 2): 4S260-4S261.
41. Kurebayashi S, Watada H, Tanaka Y, Kawasumi M, Kawamori R, Hirose T. Efficacy and adverse effects of nateglinide in early type 2 diabetes: comparison with voglibose in a cross-over study. *Endocr J* 2006; 53(2): 213-217.
42. Lawrence IG, Srinivasan BT, Tringham J, Jarvis J, Howe J, Skinner C et al. Insulin treatment after 3 years in patients with type 2 diabetes following participation in a study of

- combination regimes of insulin, repaglinide and metformin. *Diabetes* 2005; 54(Suppl 1): A513.
43. Li YX, Ding GX, Li QF, Chen L, Hu GL, Ji QH et al. Clinical evaluation of efficacy and safety of nateglinide in the treatment of type 2 diabetes [Chinesisch]. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao* 2008; 30(2): 211-213.
44. Liebl A. Improved glycemic control and CV risk profile in type 2 diabetes patients treated with insulin detemir plus repaglinide in a "Real Life" setting over 12 months. *Diabetes* 2008; 57(Suppl 1): A577.
45. Mari A, Gastaldelli A, Foley J, Pratley R, Ferrannini E. Effect of nateglinide on beta-cell function in patients with mild type 2 diabetes: a model analysis. *Diabetologia* 2003; 46(Suppl 2): A169.
46. Mari A, Gastaldelli A, Foley JE, Pratley RE, Ferrannini E. Beta-cell function in mild type 2 diabetic patients: effects of 6-month glucose lowering with nateglinide. *Diabetes Care* 2005; 28(5): 1132-1138.
47. Matsuura K, Mori Y, Itoh Y, Tajima N. Effect of nateglinide on nonalcoholic fatty liver disease as a complication in type 2 diabetes. *Diabetes* 2007; 56(Suppl 1): A555.
48. Mita T, Watada H, Shimizu T, Tamura Y, Sato F, Watanabe T et al. Nateglinide reduces carotid intima-media thickening in type 2 diabetic patients under good glycemic control. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007; 27(11): 2456-2462.
49. Miyakawa T, Takei M, Nakano T, Oono A, Ueki A. Assessment of switching to nateglinide in diabetic patients who were moderately controlled by small doses of sulfonylurea drugs. *Diabetes Res Clin Pract* 2000; 50(Suppl 1): S72.
50. Mohanlal N, Holman RR. The effect of nateglinide stimulated insulin secretion on post challenge glucose and lipid metabolism in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2002; 45(Suppl 2): A246.
51. Mohanlal N, Karpe F, Holman RR. Post challenge glucose and lipid changes with nateglinide stimulated insulin secretion in type 2 diabetic subjects. *Clin Sci* 2003; 104(Suppl 49): 18P.
52. Mori Y, Ishii H, Hikita M, Yokoyama J, Tajima N. The improvement of early phase of insulin secretion after glucose load with nateglinide in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 2001; 50(Suppl 2): A127.

53. Mori Y, Kuriyama G, Tajima N. Effects of nateglinide on the elevation of postprandial remnant-like particle triglyceride levels in Japanese patients with type 2 diabetes assessment by meal tolerance test. *Endocrine* 2004; 25(3): 203-206.
54. Mori Y, Tajima N. Effect of nateglinide on postprandial hyperglycemia and hyperlipidemia in Japanese patients with type 2 diabetes: assessment by meal tolerance tests. *Diabetes* 2004; 53(Suppl 2): A138.
55. Morita Y, Ueno T, Sasaki N, Tateishi N, Nagata E, Kage M et al. Nateglinide improves non-alcoholic steatohepatitis (NASH) with type 2 diabetes. *J Hepatol* 2006; 44(2 Suppl): S257-S258.
56. Morita Y, Ueno T, Sasaki N, Tateishi Y, Nagata E, Kage M et al. Nateglinide is useful for nonalcoholic steatohepatitis (NASH) patients with type 2 diabetes. *Hepatogastroenterology* 2005; 52(65): 1338-1343.
57. Nagai T, Imamura M, Iizuka K, Mori M. Hypoglycemia due to nateglinide administration in diabetic patient with chronic renal failure. *Diabetes Res Clin Pract* 2003; 59(3): 191-194.
58. Nakamura T, Sugaya T, Kawagoe Y, Ueda Y, Koide H. Effect of pioglitazone on urinary liver-type fatty acid-binding protein concentrations in diabetes patients with microalbuminuria. *Diabetes Metab Res Rev* 2006; 22(5): 385-389.
59. Nishimura H, Aotani D, Nakano A, Shintani M, Maeda K. Insulin-sensitizing effects of nateglinide on type 2 diabetes mellitus. *Diabetes* 2004; 53(Suppl 2): A484.
60. Nishimura H, Shintani M, Maeda K. Possible extra-pancreatic effect of nateglinide on glucose metabolism in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes* 2003; 52(Suppl 1): A461.
61. Olansky L, Marchetti A, Lau H. Multicenter retrospective assessment of thiazolidinedione monotherapy and combination therapy in patients with type 2 diabetes: comparative subgroup analyses of glycemic control and blood lipid levels. *Clin Ther* 2003; 25(Suppl B): B64-B80.
62. Ozbek M, Erdogan M, Karadeniz M, Cetinkalp S, Ozgen AG, Saygili F et al. Preprandial repaglinide decreases exogenous insulin requirements and HbA1c levels in type 2 diabetic patients taking intensive insulin treatment. *Acta Diabetol* 2006; 43(4): 148-151.
63. Panelo A, Wing JR. Repaglinide/bedtime NPH insulin is comparable to twice-daily NPH insulin. *Diabetes Care* 2005; 28(7): 1789-1790.
64. Papa G, Fedele V, Chiavetta A, Lorenti I, Leotta C, Luca S et al. Therapeutic options for elderly diabetic subjects: open label, randomized clinical trial of insulin glargine added to oral

antidiabetic drugs versus increased dosage of oral antidiabetic drugs. *Acta Diabetol* 2008; 45(1): 53-59.

65. Pistrosch F, Passauer J, Fischer S, Kindel B, Hanefeld M, Gross P. In type 2 diabetes therapy of insulin resistance ameliorates endothelial dysfunction independent of glucose control. *Diabetologia* 2003; 46(Suppl 2): A416-A417.

66. Revilla-Monsalve MC, Islas-Andrade S, Martinez E, Chacin L, Yupanqui H, Lopez G et al. Evaluation of the effects of nateglinide on postprandial glycemia in patients with type 2 diabetes mellitus: a multicenter, multinational, non-randomized, non-controlled Latin-American study. *Diabetes* 2003; 52(Suppl 1): A454.

67. Riboni K, Carroll MF, Izard A, Burge MR, Schade DS. Nateglinide versus glipizide and the control of post meal hyperglycemia in type 2 diabetes. *J Investig Med* 2002; 50(1): 59A.

68. Rosak C, Hofmann U, Paulwitz O. Modification of beta-cell response to different postprandial blood glucose concentrations by prandial repaglinide and combined acarbose/repaglinide application. *Diabetes Nutr Metab* 2004; 17(3): 137-142.

69. Rosenstock J, Gatlin M, Mallows S, Bush C. Nateglinide improves glycemic control alone and in combination with troglitazone in type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2000; 50(Suppl 1): S71.

70. Rosenstock J, Hassman DR, Madder RD, Brazinsky SA, Farrell J, Khutoryansky N et al. Repaglinide versus nateglinide monotherapy: a randomized, multicenter study. *Diabetes Care* 2004; 27(6): 1265-1270.

71. Rosenstock J, Shen SG, Gatlin MR, Foley JE. Combination therapy with nateglinide and a thiazolidinedione improves glycemic control in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25(9): 1529-1533.

72. Saloranta C, Hershon K, Ball M, Dickinson S, Holmes D. Efficacy and safety of nateglinide in type 2 diabetic patients with modest fasting hyperglycemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(9): 4171-4176.

73. Schwartz S, Sievers R, Strange P, Lyness WH, Hollander P. Insulin 70/30 mix plus metformin versus triple oral therapy in the treatment of type 2 diabetes after failure of two oral drugs: efficacy, safety, and cost analysis. *Diabetes Care* 2003; 26(8): 2238-2243.

74. Schwarz SL, Gerich JE, Marcellari A, Jean-Louis L, Purkayastha D, Baron MA. Nateglinide, alone or in combination with metformin, is effective and well tolerated in treatment-naive elderly patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2008; 10(8): 652-660.

75. Sevinc A. Should diabetic patients treated long-term with sulfonylureas be switched to nateglinide? *Arch Intern Med* 2003; 163(14): 1741.
76. Shimabukuro M, Higa N, Takasu N, Tagawa T, Ueda S. A single dose of nateglinide improves post-challenge glucose metabolism and endothelial dysfunction in type 2 diabetic patients. *Diabet Med* 2004; 21(9): 983-986.
77. Srinivasan BT, Lawrence IG, Tringham J, Jarvis J, Howe J, Skinner C et al. 3 year follow up of a randomised controlled trial of combination regimes of insulin, repaglinide and metformin in people with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes* 2005; 54(Suppl 1): A127.
78. Standl E, Raccach D, Quesada M, Holmes D. Targeting postprandial hyperglycemia to achieve glycemic control in patients with type 2 diabetes: a comparison of nateglinide and acarbose. *Diabetes* 2001; 50(Suppl 2): A445.
79. Strojek K, Polaszewska-Muszynska M, Krassowski J, Gumprecht J, Rudzki H, Olejniczak H et al. Repaglinide versus sulphonylurea in combination with bedtime NPH insulin in patients with type 2 diabetes with secondary failure to oral treatment. *Diabetologia* 2003; 46(Suppl 2): A282.
80. Strojek K, Polaszewska-Muszynska M, Krassowski J, Gumprecht J, Rudzki H, Olejniczak H et al. Repaglinide versus sulfonylurea in combination with bedtime NPH insulin in patients with type 2 diabetes with secondary failure to oral treatment. *Diabetes* 2003; 52(Suppl 1): A135.
81. Taki H, Maki T, Iso T, Tanabe S, Kajiura T. Postmarketing study of nateglinide in Japan: treatment of medication-naïve patients with type 2 diabetes. *Adv Ther* 2005; 22(6): 621-635.
82. Takiguchi K, Ishihara H, Ohashi Y, Kosaka K, Hayashi Y, Arakawa Y et al. Escalating dose study of a novel non-su agent, A-4166, in type 2 diabetes. *Nihon University Journal of Medicine* 2000; 42(1): 31-45.
83. Tamez Perez HE, Coria MIH, De Ossio MDG, Pena ALT, Sanchez GF. Meglitinides in the control of patients with type 2 diabetes mellitus [Spanisch]. *Medicina Interna de Mexico* 2003; 19(4): 193-196.
84. Tentolouris N, Boutati E, Karambakalis N, Perrea D, Tselepis AD, Tsoukala C et al. Acute nateglinide administration in subjects with type 2 diabetes: effects on postprandial metabolism, coagulation, and fibrinolysis. *Nutrition Metabolism and Cardiovascular Diseases* 2005; 15(1): 6-12.
85. Tentolouris N, Boutati E, Karamvakalis N, Perrea D, Tselpepis AD, Tsoukala AT et al. Acute nateglinide administration in subjects with type 2 diabetes: effects on postprandial metabolism, coagulation, and fibrinolysis. *Diabetes* 2004; 53(Suppl 2): A495.

86. Torella R, Lunetta M, Vitali L. Repaglinide plus bedtime insulin is as effective as premixed insulin twice daily but more safe than insulin alone in type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with oha therapy. *Diabetologia* 2002; 45(Suppl 2): A245-A246.
87. Uto Y, Teno S, Iwamoto Y, Omori Y, Takizawa T. Nateglinide improves the early phase of insulin secretion and postprandial hyperglycemia in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2000; 50(Suppl 1): S69.
88. Uto Y, Teno S, Iwamoto Y, Omori Y, Takizawa T. Improvement of glucose tolerance by nateglinide occurs through enhancement of early phase insulin secretion. *Metabolism* 2002; 51(1): 20-24.
89. Wang YP, Wang Y, Li ZL, Wang SL, Zhang SM. Clinical observation of effect of repaglinide (NovoNorn) combined with NPH (Novolin N) on type 2 diabetes mellitus patients [Chinesisch]. *Tianjin Yi Yao* 2003; 31(5): 294-296.
90. Weaver JU, Robertson D, Atkin SL. Nateglinide alone or with metformin safely improves glycaemia to target in patients up to an age of 84. *Diabetes Obes Metab* 2004; 6(5): 344-352.
91. Yamada S, Watanabe M, Funae O, Atsumi Y, Suzuki R, Yajima K et al. Effect of combination therapy of a rapid-acting insulin secretagogue (glinide) with premixed insulin in type 2 diabetes mellitus. *Intern Med* 2007; 46(23): 1893-1897.

Ausschlussgrund E3: Nicht zugelassene Vergleichsbehandlung

1. Barone M, Aiello A, Allochis G, Borzi V, Cannata F, Caronna S et al. Repaglinide-metformin combination in the treatment of type 2 diabetes: comparison between three different combination regimens. *Diabetologia* 2004; 47(Suppl 1): A15.
2. Cheatham WW, Raskin P, Kennedy F, Woo V, Jain R, Boss A. The therapeutic effect of repaglinide combined with troglitazone in subjects with type 2 diabetes. *Diabetologia* 1999; 42(Suppl 1): A241.
3. Dejgaard A, Madsbad S, Kilhovd B, Lager I, Mustajoki P. Repaglinide compared to glipizide in the treatment of type 2 diabetic patients. *Diabetologia* 1998; 41(Suppl 1): A236.
4. Esposito K, Giugliano D, Nappo F, Marfella R. Regression of carotid atherosclerosis by control of postprandial hyperglycemia in type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 2004; 110(2): 214-219.

5. Fordan S, Hang Y, Lyness W, Raskin P. Twice-daily vs thrice-daily dosing of a repaglinide/metformin fixed-dose combination tablet in T2DM subjects previously treated with monotherapy vs dual therapy. *Diabetes* 2008; 57(Suppl 1): A596-A597.
6. Gerstein HC, Garon J, Joyce C, Rolfe A, Walter CM. Meal-based repaglinide therapy in type 2 diabetes can be titrated using either preprandial or postprandial blood glucose to maximize glycemic control. *Diabetes* 2001; 50(Suppl 2): A114.
7. Jibrán R, Suliman MI, Qureshi F, Ahmed M. Safety and efficacy of repaglinide compared with glibenclamide in the management of type 2 diabetic Pakistani patients. *Pakistan Journal of Medical Sciences* 2006; 22(4): 385-390.
8. Jovanovic L, Hassman DR, Gooch B, Jain R, Greco S, Khutoryansky N et al. Treatment of type 2 diabetes with a combination regimen of repaglinide plus pioglitazone. *Diabetes Res Clin Pract* 2004; 63(2): 127-134.
9. Jovanovic L, Jain R, Greco S, Hale P, Khutoryansky N, Santiago O. Repaglinide/pioglitazone combination therapy of type 2 diabetes. *Diabetes* 2001; 50(Suppl 2): A439.
10. Madsbad S, Kilhovd B, Lager I, Mustajoki P, Dejgaard A. Comparison between repaglinide and glipizide in Type 2 diabetes mellitus: a 1-year multicentre study. *Diabet Med* 2001; 18(5): 395-401.
11. Madshad S, Kilhovd B, Lager I, Mustajoki P, Dejgaard A. Superior glycaemic control with repaglinide compared with glipizide in type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2000; 50(Suppl 1): S70.
12. Marbury T, Huang WC, Strange P, Lebovitz H. Repaglinide versus glyburide: a one-year comparison trial. *Diabetes Res Clin Pract* 1999; 43(3): 155-166.
13. Marbury TC, Hatorp V, Damsbo P, Muller PG. Repaglinide can be given in a flexible preprandial dosing regimen in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 1998; 41(Suppl 1): A236.
14. Müller P, Strange P. Long-term use of repaglinide versus glyburide in type 2 diabetes. *Diabetologia* 1998; 41(Suppl 1): A60.
15. Raskin P, Kennedy F, Woo V, Jain R, Boss AH. A multicenter, randomized study of the therapeutic effect of repaglinide combined with troglitazone in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes* 1999; 48(Suppl 1): A107-A108.
16. Raskin P, McGill J, Hale P, Khutoryansky N, Santiago O. Repaglinide/rosiglitazone combination therapy of type 2 diabetes. *Diabetes* 2001; 50(Suppl 2): A128-A129.

17. Raskin P, McGill J, Saad MF, Cappleman JM, Kaye W, Khutoryansky N et al. Combination therapy for type 2 diabetes: repaglinide plus rosiglitazone. *Diabet Med* 2004; 21(4): 329-335.
18. Soegondo S, Subekti I, Luthariana L. The efficacy of repaglinide monotherapy and in combination with metformin in Indonesian type 2 diabetic patients. *Diabetes Metab* 2003; 29(Hors serie 2): 4S260.

Ausschlussgrund E5: Keine RCT

1. Abrahamian H, Francesconi M, Loiskandl A, Dzien A, Prager R, Weitgasser R. Evaluation of a new insulinotropic agent by using an innovative technology: efficacy and safety of nateglinide determined by continuous glucose monitoring. *Diabetes Technol Ther* 2004; 6(1): 31-37.
2. Ai M, Tanaka A, Ogita K, Shimokado K. Favorable effects of early insulin secretion by nateglinide on postprandial hyperlipidemia in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29(5): 1180.
3. Begovic B, Zulic I, Grujic M, Stevanovic D, Babic D, Ler Z et al. Clinical research of efficiency, tolerability and safety using repaglinide in treatment of patients with diabetes mellitus type 2. In: Tulunay FC, Orme M (Ed). *European collaboration: towards drug development and rational drug therapy; proceedings of the 6th Congress of the European Association for Clinical Pharmacology and Therapeutics; 24.-28.06.2003; Istanbul, Türkei*. Berlin: Springer; 2003. S. 118.
4. Benavides S, Striet J, Germak J, Nahata MC. Efficacy and safety of hypoglycemic drugs in children with type 2 diabetes mellitus. *Pharmacotherapy* 2005; 25(6): 803-809.
5. Bethel MA, Alexander J, Lane J, Barkauskas C, Feinglos MN. Diabetes on a cardiovascular ward: adherence to current recommendations. *South Med J* 2004; 97(11): 1031-1037.
6. Boccuzzi SJ, Wogen J, Fox J, Sung JC, Shah AB, Kim J. Utilization of oral hypoglycemic agents in a drug-insured U.S. population. *Diabetes Care* 2001; 24(8): 1411-1415.
7. Bonneville M, Colgin J, Nalesnick JA, Perez J, Wentz L. Patient perceptions of prandial oral therapy for type 2 diabetes. *Diabetes Educ* 2001; 27(5): 669-677.
8. Braithwaite SS, Kaufman CA, Wittrock JR. Repaglinide monotherapy for diabetes mellitus during glucocorticoid therapy. *Endocrinologist* 2003; 13(3): 163-168.

9. Burgun SJ, Gaillard TR, Osei K. Beneficial effects of repaglinide on glucose tolerance and insulin sensitivity in African-Americans with type 2 diabetes mellitus. *J Investig Med* 2000; 48(5): 264A.
10. Calvert MJ, McManus RJ, Freemantle N. The management of people with type 2 diabetes with hypoglycaemic agents in primary care: retrospective cohort study. *Fam Pract* 2007; 24(3): 224-229.
11. Chalmers J, Hunter JE, Robertson SJ, Baird J, Martin M, Franks CI et al. Effects of early use of pioglitazone in combination with metformin in patients with newly diagnosed type 2 diabetes. *Curr Med Res Opin* 2007; 23(8): 1775-1781.
12. Chandrasekharan S, Rao PP, Jayaram S, Jain SD, Ganesan R, Desai A. Efficacy and safety of nateglinide in the treatment of type II diabetes mellitus. *J Indian Med Assoc* 2002; 100(7): 467-468.
13. Chiang CW, Chiu HF, Chen CY, Wu HL, Yang CY. Trends in the use of oral antidiabetic drugs by outpatients in Taiwan: 1997-2003. *J Clin Pharm Ther* 2006; 31(1): 73-82.
14. Damci T, Kultursay H, Oguz A, Pehlivanoglu S, Tokgozoglu L. Sub-optimal drug treatment of diabetes and cardiovascular risk in diabetic patients in Turkey: a countrywide survey. *Diabetes Metab* 2004; 30(4): 327-333.
15. Damsbo P, Marbury TC, Hatorp V, Clauson P, Muller PG. Flexible prandial glucose regulation with repaglinide in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 1999; 45(1): 31-39.
16. De Pablos-Velasco PL, Martinez-Martin FJ, Molero R, Rodriguez-Perez F, Garcia-Puente I, Caballero A. Patterns of prescription of hypoglycaemic drugs in Gran Canaria (Canary Islands, Spain) and estimation of the prevalence of diabetes mellitus. *Diabetes Metab* 2005; 31(5): 457-462.
17. Devineni D, Walter YH, Smith HT, Lee JS, Prasad P, McLeod JF. Pharmacokinetics of nateglinide in renally impaired diabetic patients. *J Clin Pharmacol* 2003; 43(2): 163-170.
18. Dieken ML, Bauer C, Selenka K, Landgraf R. The impact of prandial repaglinide on eating behaviours and perceptions in type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2000; 50(Suppl 1): S69.
19. Doro P, Benko R, Kosik E, Matuz M, Toth K, Soos G. Utilization of oral antihyperglycemic drugs over a 7-year period (1998-2004) in a Hungarian population and adherence to drug therapy. *Eur J Clin Pharmacol* 2005; 61(12): 893-897.

20. Dunseath G, Peter R, Luzio S, Norlaila M, Pauvaday V, Owens DR. 12 hour profiles in type 2 diabetic subjects: comparison after treatment with repaglinide and gliclazide. *Diabetes* 2005; 54(Suppl 1): A147-A148.
21. Eid M, Mafauzy M, Faridah AR. Glycaemic control of type 2 diabetic patients on follow up at Hospital Universiti Sains Malaysia. *Malaysian Journal of Medical Sciences* 2003; 10(2): 40-49.
22. Flood TM. Serious hypoglycemia associated with misuse of repaglinide. *Endocr Pract* 1999; 5(3): 137-138.
23. Foos V, Munro V, Ann-Sofie B, Ray JA, Valentine WJ, Roze S et al. Long-term cost-effectiveness of treatment with metformin in combination with either repaglinide or nateglinide in type 2 diabetes patients with inadequate glycemic control: a Swedish analysis. *Diabetes* 2006; 55(Suppl 1): A552.
24. Guimaraes J, Bastos M, Campos MV, Rodrigues D, Fagulha A, Carvalheiro M. Hypoglycemia and oral anti diabetics [Portugiesisch]. *Arquivos de Medicina* 2004; 18(5-6): 267-272.
25. Harada S, Nomura M, Nakaya Y, Ito S. Nateglinide with glibenclamide examination using the respiratory quotient (RQ). *J Med Invest* 2006; 53(3-4): 303-309.
26. Hasslacher C. Safety and efficacy of repaglinide in type 2 diabetic patients with and without impaired renal function. *Diabetes Care* 2003; 26(3): 886-891.
27. Hasslacher C, Koselj M, Gall M-A, Sieber J, Dieken ML. Safety and efficacy of repaglinide in 281 type 2 diabetic patients with or without renal impairment. *Diabetes* 2001; 50(Suppl 2): A116.
28. Hatorp V, Hasslacher C, Clauson P. Pharmacokinetics of repaglinide in type 2 diabetes patients with and without renal impairment. *Diabetologia* 1999; 42(Suppl 1): A242.
29. Hatorp V, Huang WC, Strange P. Pharmacokinetic profiles of repaglinide in elderly subjects with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84(4): 1475-1478.
30. Hazama Y, Matsuhisa M, Ohtoshi K, Gorogawa SI, Kato K, Kawamori D et al. Beneficial effects of nateglinide on insulin resistance in type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2006; 71(3): 251-255.
31. He Y, Zhang R, Shao X, Hu C, Wang C, Bao Y et al. Association of KCNJ11 and ABCC8 genetic polymorphisms with response to repaglinide in Chinese diabetic patients. *Diabetologia* 2008; 51(Suppl 1): S375.

32. He YY, Zhang R, Shao XY, Hu C, Wang CR, Lu JX et al. Association of KCNJ11 and ABCC8 genetic polymorphisms with response to repaglinide in Chinese diabetic patients. *Acta Pharmacol Sin* 2008; 29(8): 983-989.
33. Hirschberg Y, McLeod J, Gareffa S, Spratt D. Pharmacodynamics and dose response of nateglinide in type 2 diabetics. *Diabetes* 1999; 48(Suppl 1): A100.
34. Hsieh MC, Shin SJ, Hsiao PJ. Glycemic control by repaglinide in diabetic patients with non-diabetes-related renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12(Suppl): 837A.
35. Hueb W, Uchida AH, Gersh BJ, Betti RTB, Lopes N, Moffa PJ et al. Effect of a hypoglycemic agent on ischemic preconditioning in patients with type 2 diabetes and stable angina pectoris. *Coron Artery Dis* 2007; 18(1): 55-59.
36. Inoue T, Shibahara N, Miyagawa K, Itahana R, Izumi M, Nakanishi T et al. Pharmacokinetics of nateglinide and its metabolites in subjects with type 2 diabetes mellitus and renal failure. *Clin Nephrol* 2003; 60(2): 90-95.
37. Ishii T, Yamakita T, Yamagami K, Yamamoto T, Miyamoto M, Yoshioka K et al. Nateglinide is safe and efficacious in lowering postprandial blood glucose in type 2 diabetic patients with various degree of renal function. *Diabetes* 2001; 50(Suppl 2): A118.
38. Jeger RV, Seeberger MD, Keller U, Pfisterer ME, Filipovic M. Oral hypoglycemics: increased postoperative mortality in coronary risk patients. *Cardiology* 2007; 107(4): 296-301.
39. Kabir KA, Basu AK, Rahman T. Observational study of effect of repaglinide (Novonorm) on blood glucose level of the fasting type 2 diabetics during Ramadan and comparison with the result of glimpride (Ameryl) used on fasting type 2 diabetics. *Diabetes Metab* 2003; 29(Hors serie 2): 4S260.
40. Kanatsuka A, Kawai K, Hirao K, Oishi M, Takagi H, Kobayashi M. Research on antihyperglycemic therapies in patients with type 2 diabetes mellitus in Japan (I): drug therapies and actual drug use [Japanisch]. *Journal of the Japan Diabetes Society* 2006; 49(6): 409-415.
41. Karter AJ, Moffet HH, Liu J, Parker MM, Ahmed AT, Ferrara A et al. Achieving good glycemic control: initiation of new antihyperglycemic therapies in patients with type 2 diabetes from the Kaiser Permanente Northern California Diabetes Registry. *Am J Manag Care* 2005; 11(4): 262-270.
42. Katsumata K, Oiso Y, Nakamura J, Shimizu M, Kato K, Ohno T et al. Prevalence and outcome of severe hypoglycemia at a hospital in Aichi Prefecture, based on a questionnaire

survey [Japanisch]. *Journal of the Japan Diabetes Society* 2006; 49(4): 251-257.

43. Khamaisi M, Leitersdorf E. Severe hypoglycemia from clarithromycin-repaglinide drug interaction. *Pharmacotherapy* 2008; 28(5): 682-684.

44. Kolendorf K, Eriksson J, Birkeland KI, Kjellstrom T. A comparison of two dose titration strategies for prandial NovoNorm in drug therapy-naive subjects with inadequately controlled type 2 diabetes. *Diabetologia* 2002; 45(Suppl 2): A244.

45. Koro CE, Bowlin SJ, Weiss SR. Antidiabetic therapy and the risk of heart failure in type 2 diabetic patients: an independent effect or confounding by indication. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 2005; 14(10): 697-703.

46. Kosachunhanun N, Benjasuratwong Y, Mongkolsomlit S, Rawdaree P, Plengvidhya N, Leelawatana R et al. Thailand diabetes registry project: glycemic control in Thai type 2 diabetes and its relation to hypoglycemic agent usage. *J Med Assoc Thai* 2006; 89 (Suppl 1): S66-S71.

47. Koselj M, Gall M, Sieber J, Dieken ML, Hasslacher C. Repaglinide is well tolerated and effective in type 2 diabetes complicated by renal impairment. *Diabetologia* 2001; 44(Suppl 1): A36.

48. Landgraf R, Bauer C, Selenka K, Dieken ML. Metabolic control with repaglinide and eating patterns of patients with type 2 diabetes compared to prior therapy. *Diabetes Res Clin Pract* 2000; 50(Suppl 1): S72.

49. Landgraf R, Frank M, Bauer C, Dieken ML. Prandial glucose regulation with repaglinide: its clinical and lifestyle impact in a large cohort of patients with type 2 diabetes. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000; 24 (Suppl 3): S38-S44.

50. Law A, Gause D, Sung J, Zhang W. Patient persistence with nateglinide compared with other antidiabetic agents. *Diabetes* 2003; 52(Suppl 1): A522.

51. Linares JG, Ponz MP, Perez JA, Deogracias JA, Gamboa RA, Gamboa IA et al. Use of repaglinide in type 2 diabetics with insufficient blood glucose control with sulfonylureas: observational study in 327 patients [Spanisch]. *Endocrinologia y Nutricion* 2002; 49(7): 217-221.

52. Lopez-Garcia F, Borrás J, Verdu C, Salazar VR, Ruiz JA, Sales J et al. Cholestatic hepatitis associated with repaglinide. *Diabetes Care* 2005; 28(3): 752-753.

53. Lu SC, Zhu YD, Shen JJ, Du XD. Efficacy observations of repaglinide in the treatment of type 2 diabetes among 68 cases. *Modern Applied Pharmacy* 2000; 17(3): 236-238.

54. Margolis DJ, Hoffstad O, Strom BL. Association between serious ischemic cardiac outcomes and medications used to treat diabetes. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2008; 17(8): 753-759.
55. Marshall V, Wilton L, Shakir S. Safety profile of repaglinide as used in general practice in England: results of a prescription-event monitoring study. *Acta Diabetol* 2006; 43(1): 6-13.
56. Matsuhisa M, Ohtoshi K, Yoshiuchi K, Kawamori D, Hazama Y, Gorogawa SI et al. Nateglinide enhances insulin sensitivity as well as early insulin secretion in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab* 2003; 29(Hors serie 2): 4S262.
57. Medvescek M. Results of a multicentre observational prospective study with repaglinide in type 2 diabetics. *Diabetes Metab* 2003; 29(Hors serie 2): 4S258-4S259.
58. Mehuys E, De Bolle L, Van Bortel L, Annemans L, Van Tongelen I, Remon JP et al. Medication use and disease management of type 2 diabetic Flemish patients. *Pharm World Sci* 2008; 30(1): 51-56.
59. Milenkovic T, Kozar-Markovic O, Percan V, Vesov G, Mitkova M, Kuzinovska N et al. 20-week multicentre, prospective, open-label study of the efficacy, safety and applicability of repaglinide as a first line therapy in treating type 2 diabetes patients in Diabetes Centres in Macedonia [Bulgarisch]. *Endocrinologia* 2005; 10(1): 28-34.
60. Monami M, Luzzi C, Lamanna C, Chiasserini V, Addante F, Desideri CM et al. Three-year mortality in diabetic patients treated with different combinations of insulin secretagogues and metformin. *Diabetes Metab Res Rev* 2006; 22(6): 477-482.
61. Mori Y, Ishii H, Hikita M, Tajima N. Clinical characteristics of nateglinide response as assessed by insulinogenic indices: preliminary study to determine an optimal indication for nateglinide. *Adv Ther* 2003; 20(6): 352-359.
62. Nan DN, Hernandez JL, Fernandez-Ayala M, Carrascosa M. Acute hepatotoxicity caused by repaglinide. *Ann Intern Med* 2004; 141(10): 823.
63. Onishi Y, Fujisawa T, Sakaguchi K, Maeda M. Effect of nateglinide on the size of LDL particles in patients with type 2 diabetes. *Adv Ther* 2006; 23(4): 549-555.
64. Orellana C, Robalino J. Combined treatment with nateglinide+metformin in Ecuadorian patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab* 2003; 29(Hors serie 2): 4S262.
65. Owens DR, Luzio S. Dose response study of repaglinide, a non-sulphonylurea insulin secretagogue, in type 2 diabetic patients. *Diabetes* 1999; 48(Suppl 1): A350.

66. Pavkovic P, Mrzljak V, Metelko Z. Glycaemic control using repaglinide in diabetic patients with type 2 diabetes and renal insufficiency. *Diabetes Metab* 2003; 29(Hors serie 2): 4S259.
67. Pfutzner A, Standl E, Strotmann HJ, Schulze J, Hohberg C, Pahler S et al. Type 2 diabetics without insulin therapy in Germany: epidemiological characteristics. *Diabetes, Stoffwechsel und Herz* 2006; 15(2): 9-16.
68. Riddle MC. The Treat-to-Target trial and related studies. *Endocr Pract* 2006; 12(Suppl 1): 71-79.
69. Ristic S, Collober-Maugeais C, Cressier F, Tang P, Pecher E. Nateglinide or gliclazide in combination with metformin for treatment of patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on maximum doses of metformin alone: 1-year trial results. *Diabetes Obes Metab* 2007; 9(4): 506-511.
70. Rosenblum MS, Clause SL, O'Neill JM. Claims-based analysis of treatment patterns, dose progression, and compliance in patients with type 2 diabetes. *Drug Benefit Trends* 2001; 13(Suppl B): 7-15.
71. Saito N. Clinical evaluation of nateglinide as rapid onset insulin secretagogue in elderly diabetic inpatients. *Diabetes Metab* 2003; 29(Hors serie 2): 4S261.
72. Sari R, Balci MK, Akbas SH, Avci B. The effects of diet, sulfonylurea, and repaglinide therapy on clinical and metabolic parameters in type 2 diabetic patients during Ramadan. *Endocr Res* 2004; 30(2): 169-177.
73. Schatz H, Schoppel K, Lehwalder D, Schandry R. Efficacy, tolerability and safety of nateglinide in combination with metformin: results from a study under general practice conditions. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2003; 111(5): 262-266.
74. Schiel R, Bocklitz G, Braun A, Leppert K, Stein G, Muller UA. Cognitive function and quality of diabetes care in patients with type-2-diabetes mellitus in general practitioner practice. *Eur J Med Res* 2003; 8(9): 419-427.
75. Schumacher S, Abbasi I, Weise D, Hatorp V, Sattler K, Sieber J et al. Single- and multiple-dose pharmacokinetics of repaglinide in patients with type 2 diabetes and renal impairment. *Eur J Clin Pharmacol* 2001; 57(2): 147-152.
76. Schumm-Draeger PM, Nazari N, Siegmund T. Praxisstudie zum Typ-2-Diabetes: Kombinationstherapie mit Nateglinide optimiert Stoffwechseleinstellung. *Diabetes und Stoffwechsel* 2005; 14(6): 359-364.

77. Shapiro MS, Abrams Z, Lieberman N. Clinical experience with repaglinide in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Israel Medical Association Journal* 2005; 7(2): 75-77.
78. Sherk DK, Bryant SM. Octreotide therapy for nateglinide-induced hypoglycemia. *Ann Emerg Med* 2007; 50(6): 745-746.
79. Shiba T. Improvement of insulin resistance by a new insulin secretagogue, nateglinide: analysis based on the homeostasis model. *Diabetes Res Clin Pract* 2003; 62(2): 87-94.
80. Silverstein JH, Rosenbloom AL. Treatment of type 2 diabetes mellitus in children and adolescents. *J Pediatr Endocrinol* 2000; 13 (Suppl 6): 1403-1409.
81. Soegondo S, Subekti I, Luthariana L. The efficacy of repaglinide monotherapy and in combination with metformin in Indonesian type 2 diabetes mellitus patients. *Acta Med Indones* 2004; 36(3): 142-147.
82. Stuart B, Shaffer TJ, Simoni-Wastila LJ, Zuckerman IH, Quinn CC. Variation in antidiabetic medication intensity among Medicare beneficiaries with diabetes mellitus. *Am J Geriatr Pharmacother* 2007; 5(3): 195-208.
83. Sugihara S, Sasaki N, Kohno H, Amemiya S, Tanaka T, Matsuura N. Survey of current medical treatments for childhood-onset type 2 diabetes mellitus in Japan. *Clinical Pediatric Endocrinology* 2005; 14(2): 65-75.
84. Suzuki K, Ueda H. Serum 1,5-anhydroglucitol is a potential marker of glycemia for diabetics with nateglinide treatment. *Diabetes* 2004; 53(Suppl 2): A465.
85. Taki H, Maki T, Iso T, Iwamoto K, Kajiura T. Postmarketing surveillance study of nateglinide in Japan. *Adv Ther* 2005; 22(5): 513-526.
86. Taki H, Maki T, Iso T, Iwamoto K, Kajiura T. Study of nateglinide in Japan: long-term treatment of patients with type 2 diabetes. *Adv Ther* 2006; 23(2): 307-324.
87. Twaites B, Wilton LV, Layton D, Shakir SAW. Safety of nateglinide as used in general practice in England: results of a prescription-event monitoring study. *Acta Diabetol* 2007; 44(4): 233-239.
88. Wu JH, Haan MN, Liang J, Ghosh D, Gonzalez HM, Herman WH. Impact of antidiabetic medications on physical and cognitive functioning of older Mexican Americans with diabetes mellitus: a population-based cohort study. *Ann Epidemiol* 2003; 13(5): 369-376.
89. Yood MU, Lafata JE, Koro C, Wells KE, Pladevall M. Time to pharmacotherapy change in response to elevated HbA1c test results. *Curr Med Res Opin* 2006; 22(8): 1567-1574.

90. Zhu NP, Liang GL, Li SH, Peng WX. Assay plasma nateglinide by HPLC-MS: application for pharmacokinetic in renal dysfunction patient. Chinese Journal of New Drugs and Clinical Remedies 2006; 25(5): 343-345.

Ausschlussgrund E6: Studiendauer < 24 Wochen

1. Abbink EJ, Van der Wal PS, Sweep CGJF, Smits P, Tack CJ. Compared to glibenclamide, repaglinide treatment results in a more rapid fall in glucose level and beta-cell secretion after glucose stimulation. Diabetes Metab Res Rev 2004; 20(6): 466-471.

2. Abbink EJ, Van der Wal PS, Sweep FC, Smits P, Tack CJ. Compared to glibenclamide, repaglinide treatment results in a more rapid fall in glucose level and a more rapid offset of insulin and proinsulin secretion after glucose stimulation. Diabetologia 2002; 45(Suppl 2): A244.

3. Abletshauser C, Brunel P, Usadel KH, Hanefeld M. Effect of nateglinide and glimepiride in reducing postprandial hyperglycaemia in patients with type 2 diabetes mellitus. British Journal of Diabetes and Vascular Disease 2005; 5(2): 93-99.

4. Anwar A, Azmi KN, Hamidon BB, Khalid BAK. An open label comparative study of glimepiride versus repaglinide in type 2 diabetes mellitus Muslim subjects during the month of Ramadan. Med J Malaysia 2006; 61(1): 28-35.

5. Balci M, Sari R, Akbas H, Avci B. The effects of diet, sulfonylurea, and repaglinide therapy on clinical and metabolic parameters in type 2 diabetic patients during Ramadan. Diabetes 2003; 52(Suppl 1): A442.

6. Barbieri M, Rizzo MR, Grella R, Passariello N, Barone M, Paolisso G. Comparison of the effect of repaglinide and glimepiride on cardiovascular risk factors in patients with type II diabetes. Diabetologia 2003; 46(Suppl 2): A281.

7. Barnett AH, Anderson DM, Shelley S, Morgan R, Owens DR. A placebo-controlled crossover study comparing the effects of nateglinide and glibenclamide on postprandial hyperglycaemia and hyperinsulinaemia in patients with type 2 diabetes. Diabetes Obes Metab 2004; 6(2): 104-113.

8. Bech P, Moses R, Gomis R. The effect of prandial glucose regulation with repaglinide on treatment satisfaction, wellbeing and health status in patients with pharmacotherapy naive type 2 diabetes: a placebo-controlled, multicentre study. Qual Life Res 2003; 12(4): 413-425.

9. Beisswenger PJ, Tamber M, Lapoint N, Keshavarz T, Howell S, Baron M. Nateglinide reduces post-prandial glucose and methylglyoxal levels in type 2 diabetes. *Diabetes* 2004; 53(Suppl 2): A471.
10. Bengel FM, Abletshauser C, Neverve J, Schnell O, Nekolla SG, Standl E et al. Effects of nateglinide on myocardial microvascular reactivity in type 2 diabetes mellitus: a randomized study using positron emission tomography. *Diabet Med* 2005; 22(2): 158-163.
11. Bouter KP, Deijns JJM, Hanefeld M, Guitard C. Nateglinide (A-4166), a new insulinotropic agent, controls prandial hyperglycemia in type 2 diabetic patients. *Diabetologia* 1998; 41(Suppl 1): A233.
12. Brogard JM, Landin-Olsson M, Eriksson J. Repaglinide with bedtime insulin improves glycaemic control in poorly controlled type 2 diabetes. *Diabetologia* 2000; 43(Suppl 1): A186.
13. Carroll MF, Gutierrez A, Castro M, Tsewang D, Schade DS. Targeting postprandial hyperglycemia: a comparative study of insulinotropic agents in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88(11): 5248-5254.
14. Carroll MF, IZard A, Riboni K, Burge MR, Schade DS. Control of postprandial hyperglycemia: optimal use of short-acting insulin secretagogues. *Diabetes Care* 2002; 25(12): 2147-2152.
15. Castro MG, Gutierrez A, Tsewang D, Carroll M, Burge M, Schade D. Does the choice of insulin secretagogue determine the postprandial hyperglycemic excursion? *Diabetes* 2003; 52(Suppl 1): A113.
16. Cesur M, Corapcioglu D, Gursoy A, Gonen S, Ozduman M, Emral R et al. A comparison of glycemic effects of glimepiride, repaglinide, and insulin glargine in type 2 diabetes mellitus during Ramadan fasting. *Diabetes Res Clin Pract* 2007; 75(2): 141-147.
17. Chisalita SI, Lindström T, Eson Jennersjö P, Paulsson JF, Westermark GT, Olsson AG et al. Differential lipid profile and hormonal response in type 2 diabetes by exogenous insulin aspart versus the insulin secretagogue repaglinide, at the same glycemic control. *Acta Diabetol* 2009; 46(1): 35-42.
18. Ciccarone A, Mari A, Pulizzi N, Bianchi C, Palumbo F, Benzi L et al. Assessment of insulin secretion in response to a mixed meal in type 2 diabetic patients: effects of short-term repaglinide and glibenclamide administration. *Diabetologia* 2005; 48(Suppl 1): A284.
19. Cozma L, Dunseath G, Luzio S, Owens D. Effects of repaglinide and gliclazide on insulin secretion before and after 4 months of treatment in type 2 diabetic subjects. *Diabetes* 2003; 52(Suppl 1): A444.

20. Cozma LS, Luzio SD, Dunseath GJ, Langendorf KW, Pieber T, Owens DR. Comparison of the effects of three insulinotropic drugs on plasma insulin levels after a standard meal. *Diabetes Care* 2002; 25(8): 1271-1276.
21. Cozma LS, Luzio SD, Dunseath GJ, Underwood PM, Owens DR. Beta-cell response during a meal test: a comparative study of incremental doses of repaglinide in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2005; 28(5): 1001-1007.
22. Damsbo P, Clauson P, Marbury TC, Windfeld K. A double-blind randomized comparison of meal-related glycemic control by repaglinide and glyburide in well-controlled type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 1999; 22(5): 789-794.
23. Deijns JJM, Bouter KP, Hanefeld M, Guitard C. Nateglinide (A-4166) controls glycemia in diet-treated type 2 diabetic patients. *Diabetologia* 1998; 41(Suppl 1): A230.
24. Embong MB. Lower risk of hypoglycemia with repaglinide compared to glibenclamide during Ramadan fasting in Muslim patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes* 2001; 50(Suppl 2): A434.
25. Eriksson JG, Brogard JM, Landin-Olsson M, Clauson P, Rasmussen M. The safety of repaglinide administered in combination with bedtime NPH-insulin in patients with Type 2 diabetes: a randomized, semi-blinded, parallel-group, multi-centre trial. *Diabetes* 1999; 48(Suppl 1): A360.
26. Fischer T, Bjork S, Oestergaard A, Walther KH, Clauson P, Gomis R. The effect of repaglinide on treatment satisfaction, well-being and health status in OHA-naive type 2 diabetes patients. *Diabetes* 1999; 48(Suppl 1): A417.
27. Fischer T, Bjork S, Ostergaard A, Langendorf KW, Clauson P, Gomis R. The effect of repaglinide on treatment satisfaction, well-being, and health status in type 2 diabetes patients. *Diabetologia* 1999; 42(Suppl 1): A242.
28. Fonseca VA, Kelley DE, Cefalu W, Baron MA, Purkayastha D, Nestler JE et al. Hypoglycemic potential of nateglinide versus glyburide in patients with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism* 2004; 53(10): 1331-1335.
29. Frandsen KB, Moses R, Gomis R, Clauson P. Efficacy and safety study of repaglinide, a flexible prandial glucose regulator, in type 2 diabetes patients. *Diabetologia* 1999; 42(Suppl 1): A242.
30. Frandsen KB, Moses RG, Gomis R, Clauson P, Schlienger JL, Devon I. The efficacy and safety of repaglinide used as a flexible prandial glucose regulator in patients with type 2 diabetes: a multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Diabetes* 1999; 48(Suppl 1): A113.

31. Gerstein HC, Garon J, Joyce C, Rolfe A, Walter CM. Pre-prandial vs. post-prandial capillary glucose measurements as targets for repaglinide dose titration in people with diet-treated or metformin-treated type 2 diabetes: a randomized controlled clinical trial. *Diabet Med* 2004; 21(11): 1200-1203.
32. Goldberg RB, Einhorn D, Lucas CP, Rendell MS, Damsbo P, Huang WC et al. A randomized placebo-controlled trial of repaglinide in the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1998; 21(11): 1897-1903.
33. Gomis R. Repaglinide as monotherapy in type 2 diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1999; 107 (Suppl 4): S133-S135.
34. Gonzalez de Serna D, Alba FM, Schwarz KE, Tsewang DW, Carroll MF, Schade DS. Is low-dose continuous nateglinide as effective as high-dose three times daily nateglinide in type 2 diabetes? *J Investig Med* 2006; 54(1 Suppl S): S106.
35. Gonzalez de Serna D, Robinson I, Martin P, Burge MR, Schade DS. Comparison of short-, intermediate-, and long-acting insulin secretagogues in type 2 diabetes. *J Investig Med* 2006; 54(1 Suppl S): S136.
36. Gonzalez de Serna D, Robinson I, Schade DS. Loss of free fatty acid control in the late postprandial period in type 2 diabetes. *Diabetes* 2006; 55(Suppl 1): A113.
37. Hajjaji IM, Tomi SO. Correlation between fasting, postprandial blood glucose & HbA1c and the effect of repaglinide (Novonorm) in unselected type 2 Libyan diabetics during Ramadan. *Diabetes Metab* 2003; 29(Hors serie 2): 4S260.
38. Hanefeld M, Bouter KP, Dickinson S, Guitard C. Rapid and short-acting mealtime insulin secretion with nateglinide controls both prandial and mean glycemia. *Diabetes Care* 2000; 23(2): 202-207.
39. Hedberg TG, Huang WC. Repaglinide: a double-blind, randomized, dose-response study. *Diabetologia* 1998; 41(Suppl 1): A235.
40. Hirschberg Y, Karara AH, Pietri AO, McLeod JF. Improved control of mealtime glucose excursions with coadministration of nateglinide and metformin. *Diabetes Care* 2000; 23(3): 349-353.
41. Hollingdal M, Juhl CB, Sturis J, Gall M, Damsbo P, Veldhuis JD et al. Repaglinide treatment amplifies first-phase insulin secretion and high-frequency pulsatile insulin release in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2002; 45(Suppl 2): A244.

42. Hollingdal M, Sturis J, Gall MA, Damsbo P, Pincus S, Veldhuis JD et al. Repaglinide treatment amplifies first-phase insulin secretion and high-frequency pulsatile insulin release in type 2 diabetes. *Diabet Med* 2005; 22(10): 1408-1413.
43. Horiuchi T, Inoue J, Araki A, Hattori A. Comparison of effects of nateglinide and glibenclamide on glucose excursions, insulin and C-peptide secretions in elderly type 2 diabetes. *Diabetes Metab* 2003; 29(Hors serie 2): 4S261.
44. Ismail MMA, Alaswad M, Ejamail A, Abdelaziz H, Shawesh K, Dorar N et al. Metabolic control of type 2 diabetes using repaglinide during the fasting month of Ramadan. *Diabetes Res Clin Pract* 2000; 50(Suppl 1): S71.
45. Jinagouda S, Schwartz S, Huffman D, Weinstein R, Davidson J, Huang W et al. Combination therapy in type 2 diabetes: repaglinide/metformin vs glyburide/metformin. *Diabetes* 2001; 50(Suppl 2): A439.
46. Kahn SE, Montgomery B, Howell W, Ligueros-Saylan M, Hsu CH, Devineni D et al. Importance of early phase insulin secretion to intravenous glucose tolerance in subjects with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(12): 5824-5829.
47. Kahn SE, Montgomery B, Ligueros-Saylan M, Hsu C, Devineni D, McLeod JF et al. Nateglinide enhances first phase insulin secretion and glucose clearance in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2000; 43(Suppl 1): A187.
48. Kahn SE, Montgomery B, Ligueros-Saylan M, Hsu C-H, Devineni D, McLeod J et al. Nateglinide increases first phase insulin secretion and enhances glucose clearance in type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2000; 50(Suppl 1): S69.
49. Keilson L, Mather S, Walter YH, Subramanian S, McLeod JF. Synergistic effects of nateglinide and meal administration on insulin secretion in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85(3): 1081-1086.
50. Kim YS, Lee HC, Han IK, Yeo JP, Jorgensen LN. Assessment and comparison of the efficacy and safety profiles of repaglinide and gliclazide in Korean patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 2001; 50(Suppl 2): A440.
51. Kolendorf K, Eriksson J, Birkeland KI, Kjellstrom T, Hreidarsson AB. Dose titration of repaglinide in patients with inadequately controlled type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2004; 64(1): 33-40.
52. Kurashvili R, Asatiani N, Nishnianidze M, Dundua M, Shelestova E. Rapid effect of repaglinide in combination with metformin in poorly controlled obese patients with type 2 diabetes mellitus. *Int J Obes* 2008; 32(Suppl 1): S163.

53. Landgraf R, Bilo HJ, Muller PG. A comparison of repaglinide and glibenclamide in the treatment of type 2 diabetic patients previously treated with sulphonylureas. *Eur J Clin Pharmacol* 1999; 55(3): 165-171.
54. Landin-Olsson M, Brogard JMM, Eriksson J, Rasmussen M, Clauson P. The efficacy of repaglinide administered in combination with bedtime NPH-insulin in patients with type 2 diabetes: a randomized, semi-blinded, parallel-group, multi-centre trial. *Diabetes* 1999; 48(Suppl 1): A117.
55. Li J, Tian H, Li Q, Wang N, Wu T, Liu Y et al. Improvement of insulin sensitivity and beta-cell function by nateglinide and repaglinide in type 2 diabetic patients: a randomized controlled double-blind and double-dummy multicentre clinical trial. *Diabetes Obes Metab* 2007; 9(4): 558-565.
56. Li J, Tian H, Yu H. Pioglitazone can improve atherogenic index of plasma (AIP) in patients with type 2 diabetes mellitus: comparison with glinides. *Diabetes* 2004; 53(Suppl 2): A477-A478.
57. Li JW, Tian HM, Li QF, Wang Z, Wu T, Liu Y. Improvement of beta cell function by nateglinide and repaglinide in type 2 diabetic patients: a randomized controlled double blinded and double dummy multicentre study. *Diabetologia* 2005; 48(Suppl 1): A284.
58. Li Jw, Tian Hm, Yu Hl, Zhang Xx, Zhao Gz, Wang Jn. Comparison of efficacy between nateglinide and repaglinide in treating type 2 diabetes: a randomized controlled double-blind clinical trial [Chinesisch]. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 2005; 36(2): 267-270.
59. Lindsay JR, McKillop AM, Mooney MH, O'Harte FPM, Flatt PR, Bell PM. Effects of nateglinide on the secretion of glycated insulin and glucose tolerance in type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2003; 61(3): 167-173.
60. Lu JM, Wang XL, Pan CY, Zhai HW. Evaluation of the efficacy of repaglinide compared with glibenclamide in newly diagnosed type 2 diabetic patients by continuous glucose monitoring system. *Diabetologia* 2005; 48(Suppl 1): A284.
61. Lund S, Tarnow L, Frandsen M, Pedersen O, Parving H-H, Vaag A. Effect of metformin vs. repaglinide on glycemic control and non-glycemic cardiovascular risk-factors in non-obese patients with type-2 diabetes mellitus (T2DM) uncontrolled by diet (the ReMet-Study). *Diabetes* 2003; 52(Suppl 1): A451.
62. Lund SS, Tarnow L, Frandsen M, Smidt UM, Pedersen O, Parving HH et al. Impact of metformin versus the prandial insulin secretagogue, repaglinide, on fasting and postprandial glucose and lipid responses in non-obese patients with type 2 diabetes. *Eur J Endocrinol* 2008; 158(1): 35-46.

63. Lund SS, Tarnow L, Poulsen G, Frandsen M, Smidt U, Pedersen O et al. Effect of metformin vs repaglinide on postprandial glycaemia, plasma lipoproteins and free fatty acids in non-obese patients with type-2 diabetes (T2DM). *Diabetologia* 2005; 48(Suppl 1): A285.
64. Lund SS, Tarnow L, Stehouwer CD, Schalkwijk CG, Teerlink T, Gram J et al. Impact of metformin versus repaglinide on non-glycaemic cardiovascular risk markers related to inflammation and endothelial dysfunction in non-obese patients with type 2 diabetes. *Eur J Endocrinol* 2008; 158(5): 631-641.
65. Lund SS, Tarnow L, Stehouwer CDA, Schalkwijk CG, Frandsen M, Smidt UM et al. Targeting hyperglycaemia with either metformin or repaglinide in non-obese patients with type 2 diabetes: results from a randomized crossover trial. *Diabetes Obes Metab* 2007; 9(3): 394-407.
66. Mafauzy M. Lower risk of hypoglycaemia with repaglinide compared to glibenclamide during Ramadan fasting in Muslim patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia* 2001; 44(Suppl 1): A60.
67. Mafauzy M. Repaglinide versus glibenclamide treatment of type 2 diabetes during Ramadan fasting. *Diabetes Res Clin Pract* 2002; 58(1): 45-53.
68. Major-Pedersen A, Ihlemann N, Hermann TS, Christiansen B, Kveiborg B, Dominguez H et al. Effects of acute and chronic attenuation of postprandial hyperglycemia on postglucose-load endothelial function in insulin resistant individuals: is stimulation of first phase insulin secretion beneficial for the endothelial function? *Horm Metab Res* 2008; 40(9): 607-613.
69. Manzella D, Grella R, Abbatecola AM, Paolisso G. Effect of repaglinide administration on endothelial function in type 2 diabetic patients. *Diabetologia* 2004; 47(Suppl 1): A15.
70. Manzella D, Grella R, Abbatecola AM, Paolisso G. Repaglinide administration improves brachial reactivity in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2005; 28(2): 366-371.
71. McLeod J, Hirschberg Y, Garreffa S, Keilson L, Mather S. Nateglinide enhances the physiological insulin response to a meal in type 2 diabetics. *Diabetologia* 1999; 42(Suppl 1): A241.
72. Miwa S, Watada H, Ohmura C, Tanaka Y, Kawamori R. Efficacy and safety of once daily gliclazide (20 mg/day) compared with nateglinide. *Endocr J* 2004; 51(4): 393-398.
73. Moses R. Repaglinide in combination therapy with metformin in type 2 diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1999; 107 (Suppl 4): S136-S139.

74. Moses R, Slobodniuk R, Boyages S, Colagiuri S, Kidson W, Carter J et al. Additional treatment with repaglinide provides significant improvement in glycaemic control in NIDDM patients poorly controlled on metformin. *Diabetologia* 1997; 40(Suppl 1): A322.
75. Moses R, Slobodniuk R, Boyages S, Colagiuri S, Kidson W, Carter J et al. Effect of repaglinide addition to metformin monotherapy on glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1999; 22(1): 119-124.
76. Moses RG, Gomis R, Frandsen KB, Schlienger JL, Dedov I. Flexible meal-related dosing with repaglinide facilitates glycemic control in therapy-naive type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2001; 24(1): 11-15.
77. Owens DR, Luzio SD, Ismail I, Bayer T. Increased prandial insulin secretion after administration of a single preprandial oral dose of repaglinide in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23(4): 518-523.
78. Papa G, Fedele V, Rizzo MR, Fioravanti M, Leotta C, Solerte SB et al. Safety of type 2 diabetes treatment with repaglinide compared with glibenclamide in elderly people: a randomized, open-label, two-period, cross-over trial. *Diabetes Care* 2006; 29(8): 1918-1920.
79. Parhofer KG, Laubach E, Geiss HC, Otto C. Einfluss einer verbesserten Blutzuckereinstellung auf den Lipidspiegel bei Patienten mit Typ-2-Diabetes. *Dtsch Med Wochenschr* 2002; 127(18): 958-962.
80. Pfeiffer AFH, Mohlig M, Otto B, Spranger J, Weickert MO, Rudovich NN. Effect of meglitinide on postprandial ghrelin secretion patterns in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes* 2006; 55(Suppl 1): A397-A398.
81. Pistrosch F, Herbrig K, Kindel B, Passauer J, Fischer S, Gross P. Rosiglitazone improves glomerular hyperfiltration, renal endothelial dysfunction, and microalbuminuria of incipient diabetic nephropathy in patients. *Diabetes* 2005; 54(7): 2206-2211.
82. Pistrosch F, Passauer J, Fischer S, Fuecker K, Hanefeld M, Gross P. In type 2 diabetes, rosiglitazone therapy for insulin resistance ameliorates endothelial dysfunction independent of glucose control. *Diabetes Care* 2004; 27(2): 484-490.
83. Profozic V, Babic D, Renar I, Rupprecht E, Skrabal Z, Metelko Z. Benzoic acid derivative hypoglycemic activity and pharmacokinetics in non-insulin dependent diabetic patients. *Diabetol Croat* 1996; 25(3): 109-116.
84. Raskin P, Jovanovic L, Berger S, Schwartz S, Woo V, Ratner R. Repaglinide/troglitazone combination therapy: improved glycemic control in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23(7): 979-983.

85. Raskin P, Klaff L, McGill J, South SA, Hollander P, Khutoryansky N et al. Efficacy and safety of combination therapy: repaglinide plus metformin versus nateglinide plus metformin. *Diabetes Care* 2003; 26(7): 2063-2068.
86. Reboussin DM, Goff DC Jr., Lipkin EW, Herrington DM, Summerson J, Steffes M et al. The combination oral and nutritional treatment of late-onset diabetes mellitus (CONTROL DM) trial results. *Diabet Med* 2004; 21(10): 1082-1089.
87. Rizzo MR, Barbieri M, Grella R, Passariello N, Barone M, Paolisso G. Repaglinide is more efficient than glimepiride on insulin secretion and post-prandial glucose excursions in patients with type II diabetes. *Diabetes Metab* 2003; 29(Hors serie 2): 4S259.
88. Rizzo MR, Barbieri M, Grella R, Passariello N, Barone M, Paolisso G. Repaglinide is more efficient than glimepiride on insulin secretion and post-prandial glucose excursions in patients with type 2 diabetes: a short term study. *Diabetes Metab* 2004; 30(1): 81-89.
89. Rizzo MR, Barbieri M, Grella R, Passariello N, Paolisso G. Repaglinide has more beneficial effect on cardiovascular risk factors than glimepiride: data from meal-test study. *Diabetes Metab* 2005; 31(3 Pt 1): 255-260.
90. Robling MR, Dolben J, Luzio SD, Godtfredsen S, Owens DR. Single dose-response study of a new oral hypoglycaemic agent in diet-treated patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM). *Br J Clin Pharmacol* 1992; 34(2): 173P.
91. Roudovitch N, Dieken ML, Pfeiffer AFH. Repaglinide plus metformin: therapy effects on insulin secretion and sensitivity in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2001; 44(Suppl 1): A235.
92. Rudovich N, Rochlitz H, Dieken ML, Pfeiffer A. Comparison of effects of repaglinide and nateglinide on insulin secretion and postloading glucose excursions in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 2003; 52(Suppl 1): A454.
93. Rudovich NN, Dieken MHL, Pfeiffer AFH. Comparison of effects of repaglinide and nateglinide on insulin secretion and postloading glucose excursions in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2002; 45(Suppl 2): A245.
94. Rudovich NN, Leyck Dieken MG, Rochlitz H, Pfeiffer AFH. Enhancement of early- and late-phase insulin secretion and insulin sensitivity by the combination of repaglinide and metformin in type 2 diabetes mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2004; 112(7): 395-400.
95. Rudovich NN, Rochlitz H, Dieken MGL, Pfeiffer AFH. Comparison of effects of repaglinide and nateglinide on insulin secretion and postloading glucose excursions in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2003; 46(Suppl 2): A282-A283.

96. Schmitz O, Lund S, Andersen PH, Jonler M, Porksen N. Optimizing insulin secretagogue therapy in patients with type 2 diabetes: a randomized double-blind study with repaglinide. *Diabetes Care* 2002; 25(2): 342-346.
97. Schumacher S, Abbasi I, Weise D, Sattler K, Dieken ML, Hasslacher C. Single- and multiple-dose pharmacokinetics of repaglinide in patients with type 2 diabetes and renal impairment. *Diabetes Res Clin Pract* 2000; 50(Suppl 1): S72-S73.
98. Singhal P, Carey PE, Bennett S, Taylor R. Post-prandial metabolic control in type 2 diabetes: repaglinide achieves more physiological plasma free fatty acid profiles. *Diabetes* 2001; 50(Supplement 2): A521.
99. Singhal P, Caumo A, Cobelli C, Taylor R. Effect of repaglinide and gliclazide on postprandial control of endogenous glucose production. *Metabolism* 2005; 54(1): 79-84.
100. Strange P, Schwartz SL, Graf RJ, Polvino W, Weston I, Marbury TC et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and dose-response relationship of repaglinide in type 2 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 1999; 1(3): 247-256.
101. Takayanagi N, Onuma T, Nishiyama K, Kato S, Nomiyama T, Ogihara T et al. Relationship between postprandial increase in remnant-lipoprotein and in endogenous insulin-response in type 2 diabetic patients: comparison between the effect of acarbose and nateglinide. *Diabetologia* 2002; 45(Suppl2): A388-A389.
102. Tankova T, Koev D, Dakovska L, Kirilov G. The effect of repaglinide on insulin secretion and oxidative stress in type 2 diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract* 2003; 59(1): 43-49.
103. Tentolouris N, Kolia M, Tselepis AD, Perea D, Kitsou E, Alevizou V et al. Repaglinide reduces postprandial chylomicron-deficient plasma triglycerides in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2001; 44(Suppl 1): A301.
104. Tentolouris N, Kolia M, Tselepis AD, Perea D, Kitsou E, Kyriaki D et al. Lack of effect of acute repaglinide administration on postprandial lipaemia in patients with type 2 diabetes mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2003; 111(6): 370-373.
105. Tian HM, Li QF, Wang NZ, Wu T, Liu Y, Ni ZZ et al. Comparison of efficacy and safety of the domestic nateglinide with repaglinide on type 2 diabetes mellitus: multi-centre, double-blind, dummy, randomised clinical trial [Chinesisch]. *Chinese Journal of Evidence Based Medicine* 2004; 4(7): 446-452.
106. Tronier B, Marbury TC, Damsbo P, Windfeld K. A new oral hypoglycaemic agent, repaglinide minimises risk of hypoglycaemia in well controlled NIDDM patients. *Diabetologia* 1995; 38(Suppl 1): A195.

107. Uchino H, Niwa M, Shimizu T, Nishiyama K, Kawamori R. Impairment of early insulin response after glucose load, rather than insulin resistance, is responsible for postprandial hyperglycemia seen in obese type 2 diabetes: assessment using nateglinide, a new insulin secretagogue. *Endocr J* 2000; 47(5): 639-641.
108. Ushakova O, Sokolovskaya V, Morozova A, Valeeva F, Zanozina O, Sazonova O et al. Comparison of biphasic insulin aspart 30 given three times daily or twice daily in combination with metformin versus oral antidiabetic drugs alone in patients with poorly controlled type 2 diabetes: a 16-week, randomized, open-label, parallel-group trial conducted in Russia. *Clin Ther* 2007; 29(11): 2374-2384.
109. Vakkilainen J, Mero N, Schweizer A, Foley JE, Taskinen M-R. Effects of nateglinide and glibenclamide on postprandial lipid and glucose metabolism in type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2002; 18(6): 484-490.
110. Van Gaal LF, Van Acker KL, Damsbo P, De Leeuw IH. Metabolic effects of repaglinide, a new oral hypoglycaemic agent in therapy-naive type 2 diabetics. *Diabetologia* 1995; 38(Suppl 1): A43.
111. Van Gaal LF, Van Acker KL, De Leeuw IH. Repaglinide improves blood glucose control in sulphonylurea-naive type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2001; 53(3): 141-148.
112. Walter YH, Spratt DI, Garreffa S, McLeod JF. Mealtime glucose regulation by nateglinide in type-2 diabetes mellitus. *Eur J Clin Pharmacol* 2000; 56(2): 129-133.
113. Whitelaw DC, Clark PM, Smith JM, Nattrass M. Effects of the new oral hypoglycaemic agent nateglinide on insulin secretion in type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med* 2000; 17(3): 225-229.
114. Wolffenbuttel BH, Nijst L, Sels JP, Menheere PP, Muller PG, Kruseman AC. Effects of a new oral hypoglycaemic agent, repaglinide, on metabolic control in sulphonylurea-treated patients with NIDDM. *Eur J Clin Pharmacol* 1993; 45(2): 113-116.
115. Xing Q, Bai R, Li CC, Du JL. Efficacy and safety of Novolon (repaglinide) with and without metformin in treatment of type 2 diabetes mellitus [Chinesisch]. *Journal of Dalian Medical University* 2007; 29(3): 241-243.
116. Xu L, Yan L, Jie S, Ran J, Yang Z, Min W et al. Comparison of the effects on triglyceride and meal-related early phase insulin secretion in newly diagnosed type 2 diabetes with three insulin secretagogue monotherapies. *Diabetes* 2008; 57(Suppl 1): A568.
117. Yang CC, Lin JD, Kuo KL, Wu CZ, Li JC, Hung YJ et al. The comparison of second phase insulin secretion in patients treated with repaglinide or gliclazide. *Diabetes Metab Syndr* 2007; 1(1): 37-42.

118. Yngen M, Ostenson CG, Hjemdahl P, Wallen NH. Meal-induced platelet activation in type 2 diabetes mellitus: effects of treatment with repaglinide and glibenclamide. *Diabet Med* 2006; 23(2): 134-140.

119. Yokoyama H, Kannno S, Ishimura I, Node K. Miglitol increases the adiponectin level and decreases urinary albumin excretion in patients with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism* 2007; 56(11): 1458-1463.

120. Zhang H, Bu P, Lei M, Mo Z, Liao E. Effects of treatment with repaglinide or gliclazide on glucose control and early-phase insulin secretion in patients with newly diagnosed type 2 diabetes. *Diabetologia* 2008; 51(Suppl 1): S375-S376.

Ausschlussgrund E7: Keine Vollpublikation verfügbar

1. Cheatham WW, Strange P. A randomized, placebo-controlled, double-blind, fixed-dose study of repaglinide. *Diabetologia* 1998; 41(Suppl 1): A235.

2. Chuang LM, Juang JH, Wu HP, Chiang YD, Li KL, Jorgensen LN et al. Clinical efficacy and safety of NovoNorm in the treatment of Chinese type 2 diabetes in Taiwan. *Diabetologia* 1999; 42(Suppl 1): A241.

3. Ciccarelli L, Derosa G, Mugellini A, Boschi D, Ghelfi M, Fogari R. Comparison between repaglinide plus metformin vs glimepiride plus metformin on glucose metabolism and lipoprotein (a) in type 2 diabetic patients: a 1-year study. *Diabetes* 2003; 52(Suppl 1): A458.

4. Inukai K, Nakashima Y, Ikegami Y, Imai K, Awata T, Katayama S. Long term treatment with insulin-stimulating agent, nateglinide, ameliorates insulin resistance in type 2 diabetic patients. *Diabetes* 2006; 55(Suppl 1): A483.

5. Ishida T, Muraio K, Sayo Y, Hosokawa H. Therapeutic guideline for the trials of various types of hypoglycemic agents using the figure of homeostatic model assessment of insulin resistance and insulin secretion in type 2 diabetes. *Diabetes* 2001; 50(Suppl 2): A438.

6. Marre M, Whatmough I, Pongowski M, Guitard C. Nateglinide added to metformin offers safe and effective treatment for type 2 diabetics. *Diabetes Res Clin Pract* 2000; 50(Suppl 1): S71.

7. Mugellini A, DeRosa G, Ciccarelli L, Boschi D, Ghelfi M, Fogari R. Comparison between repaglinide plus metformin vs glimepiride plus metformin on glucose metabolism, fibrinolytic, and coagulation measurements in type 2 diabetic patients: a 1 year study. *Diabetes Metab* 2003; 29(Hors serie 2): 4S259-4S260.

8. Rhee C, Hang Y, Lyness W, Raskin P. Repaglinide/metformin fixed-dose combination tablet vs. rosiglitazone/metformin fixed-dose combination tablet in T2DM subjects evaluated by prior OAD treatment regimen. *Diabetes* 2008; 57(Suppl 1): A586-A587.

9. Wolffenbittel BHR, Landgraf R. Long-term efficacy and safety of repaglinide in comparison with glibenclamide in subjects with type 2 diabetes. *Diabetologia* 1998; 41(Suppl 1): A235.

Anhang C: Liste der gescreenten systematischen Übersichten

1. Barnett A, Allsworth J, Jameson K, Mann R. A review of the effects of antihyperglycaemic agents on body weight: the potential of incretin targeted therapies. *Curr Med Res Opin* 2007; 23(7): 1493-1507.
2. Berry C, Tardif JC, Bourassa MG. Coronary heart disease in patients with diabetes; part I: recent advances in prevention and noninvasive management. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49(6): 631-642.
3. Black C, Donnelly P, McIntyre L, Royle PL, Shepherd JP, Thomas S. Meglitinide analogues for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (2): CD004654.
4. Bolen S, Feldman L, Vassy J, Wilson L, Yeh H-C, Marinopoulos S et al. Systematic review: comparative effectiveness and safety of oral medications for type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 2007; 147(6): 386-399.
5. Braunstein S. New developments in type 2 diabetes mellitus: combination therapy with a thiazolidinedione. *Clin Ther* 2003; 25(7): 1895-1917.
6. Buse JB, Tan MH, Prince MJ, Erickson PP. The effects of oral anti-hyperglycaemic medications on serum lipid profiles in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2004; 6(2): 133-156.
7. Campbell A. Glycaemic control in type 2 diabetes. *Clin Evid* 2005; (14): 474-490.
8. Davidson JA. Treatment of the patient with diabetes: importance of maintaining target HbA_{1c} levels. *Curr Med Res Opin* 2004; 20(12): 1919-1927.
9. Donner TW. Tight control of hyperglycemia in type 2 diabetes mellitus. *Insulin* 2006; 1(4): 166-172.
10. Eleftheriadou I, Grigoropoulou P, Katsilambros N, Tentolouris N. The effects of medications used for the management of diabetes and obesity on postprandial lipid metabolism. *Curr Diabetes Rev* 2008; 4(4): 340-356.
11. Gangji AS, Cukierman T, Gerstein HC, Goldsmith CH, Clase CM. A systematic review and meta-analysis of hypoglycemia and cardiovascular events: a comparison of glyburide with other secretagogues and with insulin. *Diabetes Care* 2007; 30(2): 389-394.
12. Gerich JE. Matching treatment to pathophysiology in type 2 diabetes. *Clin Ther* 2001; 23(5): 646-659.

13. Goodarzi MO, Bryer-Ash M. Metformin revisited: re-evaluation of its properties and role in the pharmacopoeia of modern antidiabetic agents. *Diabetes Obes Metab* 2005; 7(6): 654-665.
14. Halimi S, Raskin P, Liebl A, Kawamori R, Fulcher G, Yan G. Efficacy of biphasic insulin aspart in patients with type 2 diabetes. *Clin Ther* 2005; 27 (Suppl 2): S57-74.
15. Heine RJ, Diamant M, Mbanya JC, Nathan DM. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: the end of recurrent failure? *BMJ* 2006; 333(7580): 1200-1204.
16. Home P. Contributions of basal and post-prandial hyperglycaemia to micro- and macrovascular complications in people with type 2 diabetes. *Curr Med Res Opin* 2005; 21(7): 989-998.
17. Inzucchi SE. Oral antihyperglycemic therapy for type 2 diabetes: scientific review. *JAMA* 2002; 287(3): 360-372.
18. Johansen OE, Birkeland KI. Defining the role of repaglinide in the management of type 2 diabetes mellitus: a review. *Am J Cardiovasc Drugs* 2007; 7(5): 319-335.
19. Lee WC, Balu S, Cobden D, Joshi AV, Pashos CL. Prevalence and economic consequences of medication adherence in diabetes: a systematic literature review. *Manag Care Interface* 2006; 19(7): 31-41.
20. Leiter LA, Ceriello A, Davidson JA, Hanefeld M, Monnier L, Owens DR et al. Postprandial glucose regulation: new data and new implications. *Clin Ther* 2005; 27 (Suppl 2): S42-56.
21. Levetan C. Oral antidiabetic agents in type 2 diabetes. *Curr Med Res Opin* 2007; 23(4): 945-952.
22. Levien TL, Baker DE, Campbell RK, White JR Jr. Nateglinide therapy for type 2 diabetes mellitus. *Ann Pharmacother* 2001; 35(11): 1426-1434.
23. Malone M. Medications associated with weight gain. *Ann Pharmacother* 2005; 39(12): 2046-2055.
24. Meriden T. Progress with thiazolidinediones in the management of type 2 diabetes mellitus. *Clin Ther* 2004; 26(2): 177-190.
25. Monami M, Lamanna C, Marchionni N, Mannucci E. Comparison of different drugs as add-on treatments to metformin in type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 2008; 79(2): 196-203.

26. Pacanowski MA, Hopley CW, Aquilante CL. Interindividual variability in oral antidiabetic drug disposition and response: the role of drug transporter polymorphisms. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2008; 4(5): 529-544.
27. Perkins JM, Davis SN. The rationale for prandial glycemic control in diabetes mellitus. *Insulin* 2007; 2(2): 52-60.
28. Rendell MS, Kirchain WR. Pharmacotherapy of type 2 diabetes mellitus. *Ann Pharmacother* 2000; 34(7-8): 878-895.
29. Richter B, Bandeira-Echtler E, Bergerhoff K, Clar C, Ebrahim SH. Pioglitazone for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; (4): CD006060.
30. Saenz A, Fernandez-Esteban I, Mataix A, Ausejo M, Roque M, Moher D. Metformin monotherapy for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; (3): CD002966.
31. Saenz Calvo A, Fernandez Esteban I, Mataix Sanjuan A, Ausejo Segura M, Roque M, Moher D. Metformin for type-2 diabetes mellitus. Systematic review and meta-analysis [Spanisch]. *Aten Primaria* 2005; 36(4): 183-191.
32. Selvin E, Bolen S, Yeh HC, Wiley C, Wilson LM, Marinopoulos SS et al. Cardiovascular outcomes in trials of oral diabetes medications: a systematic review. *Arch Intern Med* 2008; 168(19): 2070-2080.
33. Tolman KG, Fonseca V, Dalpiaz A, Tan MH. Spectrum of liver disease in type 2 diabetes and management of patients with diabetes and liver disease. *Diabetes Care* 2007; 30(3): 734-743.
34. Van de Laar FA, Lucassen PL, Akkermans RP, Van de Lisdonk EH, Rutten GE, Van Weel C. Alpha-glucosidase inhibitors for patients with type 2 diabetes: results from a Cochrane systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care* 2005; 28(1): 154-163.
35. Vinik A. Advancing therapy in type 2 diabetes mellitus with early, comprehensive progression from oral agents to insulin therapy. *Clin Ther* 2007; 29(6 Pt 1): 1236-1253.
36. Whitaker NA. Diabetes mellitus: a systemic review and update. *Practical Optometry* 2002; 13(5): 146-154.
37. Whitaker NA. Diabetes mellitus: a systemic review and update. *Clinical and Refractive Optometry* 2006; 17(11): 408-418.
38. Zammitt NN, Frier BM. Hypoglycemia in type 2 diabetes: pathophysiology, frequency, and effects of different treatment modalities. *Diabetes Care* 2005; 28(12): 2948-2961.

Anhang D: Bislang unveröffentlichte Informationen pharmazeutischer Unternehmen

Kurzbeschreibung der Studie AGEE-1411 (im Bericht „1411“ genannt)

Die Studie AGEE-1411 war eine 24-wöchige, multizentrische, offene, parallele Phase-IV-Studie zum Vergleich von Repaglinid (6 mg/Tag) mit Metformin (2550 mg/Tag) bzw. mit Repaglinid (6 mg/Tag) in Kombination mit Metformin (1700 mg/Tag) bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2.

Primäres Ziel der Studie war es, den Einfluss der Testinterventionen auf den HbA1c-Wert zu untersuchen. Als weitere Zielgrößen wurden u. a. Hypoglykämien, die Änderung des Körpergewichts und des BMI sowie das Auftreten von sonstigen unerwünschten Ereignissen erhoben. Die geplante Fallzahl von insgesamt 198 Patienten (66 in jeder Behandlungsgruppe) berücksichtigte eine klinisch relevante HbA1c-Differenz von 0,5 % mit einer Standardabweichung von 0,8 % und einer Drop-out-Rate von 15 %.

Die Patienten wurden den Behandlungsgruppen mittels einer Blockrandomisierung (6 Blöcke) im Verhältnis 1:1:1 zugeteilt. Neu in die Studie eingeschlossene Patienten erhielten die Behandlungsnummern (und damit die Behandlung) fortlaufend, beginnend mit der kleinsten Nummer. Die Behandlung war nicht verblindet.

Die Behandlung bestand aus einer 4-wöchigen Titrationsphase nach der Randomisierung und einer 20-wöchigen Erhaltungsphase. In der Titrationsphase wurde die Dosierung der Studienmedikation in Abhängigkeit von der Blutglukose angepasst. Während der Erhaltungsphase blieb die Dosierung konstant. Die Randomisierung wurde am Anfang der Behandlung (Baseline-Visite) vorgenommen. Visiten im Studienzentrum fanden zu Baseline und nach 2, 4, 12 und 24 Wochen statt. Bei den Visiten wurden klinische Untersuchungen durchgeführt und die unerwünschten Ereignisse dokumentiert.

Die wichtigsten Einschlusskriterien sowie Angaben zur Methodik der statistischen Analysen können dem Bericht in der Studienergebnisdatenbank des Herstellers (http://www.novonordisk-trials.com/website/pdf/registry/bin_20070524-122529-161.pdf) entnommen werden. Relevante Ausschlusskriterien der Studie waren: Bedarf einer Insulintherapie, vaskuläre Komplikationen, Niereninsuffizienz, Lebererkrankungen.

Daten und Informationen aus dem Studienbericht, die für die Bewertung von Repaglinid relevant waren, sind in den Tabellen und im Text der Nutzenbewertung dargestellt.

Kurzbeschreibung der Studie AGEE/DCD/047/B/F/I (im Bericht „047“ genannt)

Die Studie AGEE/DCD/047/B/F/I war eine multizentrische, asymmetrisch randomisierte, doppelblinde, parallele Phase-III-Studie mit Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2. Es wurden folgende Therapieoptionen verglichen: Repaglinid (Anfangsdosis: 1,5 oder 3 mg/Tag; Höchstdosis: 12 mg/Tag) mit Gliclazid (Anfangsdosis: 80 oder 160 mg/Tag; Höchstdosis: 240 mg/Tag). Alle Patienten erhielten zu Studienbeginn die niedrigste Dosierung. Eine Ausnahme bildeten Patienten, deren Nüchternblutglukose über 9 mmol/dL lag; diese Patienten erhielten zu Studienbeginn die zweite Dosierungsstufe (3 mg/Tag Repaglinid bzw. 160 mg/Tag Gliclazid).

Primäres Ziel der Studie war es, den Einfluss der Testinterventionen auf den HbA1c-Wert nach 14 Monaten zu untersuchen. Als sekundäre Zielgrößen wurden u. a. das Auftreten von Hypoglykämien und sonstigen unerwünschten Ereignissen erhoben. Die geplante Fallzahl von insgesamt 300 Patienten berücksichtigte eine klinisch relevante HbA1c-Differenz von 0,6 % mit einer Standardabweichung von 1,5.

Die Patienten wurden den Behandlungsgruppen asymmetrisch in 6er-Blöcken im Verhältnis 2:1 (Repaglinid:Gliclazid) zugeteilt. Neu in die Studie eingeschlossene Patienten erhielten die Behandlungsnummern (und damit die Behandlung) fortlaufend, beginnend mit der kleinsten Nummer. Weder der Patient noch der Prüfarzt wusste, welcher Patient welche Behandlung erhielt. Die Testmedikation und das Placebo sahen in beiden Gruppen identisch aus.

Die Studie bestand aus einer 6- bis 8-wöchigen Titrationsphase nach der Randomisierung und einer 12-monatigen Erhaltungsphase. In der Titrationsphase wurde die Studienmedikation in 4 Stufen angepasst: 1,5 mg, 3 mg, 6 mg oder 12 mg Repaglinid täglich bzw. 80 mg, 160 mg, 200 mg oder 240 mg Gliclazid täglich. In der Erhaltungsphase blieb die Dosierung konstant. Die Visiten im Studienzentrum fanden zu Studienbeginn, 3-mal während der Titrationsphase, zu Beginn der Erhaltungsphase und nach 1, 3, 6, 9 und 12 Monaten statt. Während der Visiten wurden klinische Untersuchungen durchgeführt und die unerwünschten Ereignisse dokumentiert.

Die wichtigsten Einschlusskriterien der Studie waren: Diagnose des Diabetes mellitus Typ 2 vor mehr als 6 Monaten; Vorbehandlung mit oralen Antidiabetika und / oder Diät; HbA1c \geq 6,5 % für Patienten, die mit Diät vorbehandelt waren; HbA1c $>$ 12 % für Patienten, die mit OAD vorbehandelt waren; BMI zwischen 21 und 35 kg/m²; Alter zwischen 40 und 75 Jahren.

Die wichtigsten studienspezifischen Ausschlusskriterien waren: erhöhtes Serumkreatinin; erhöhte Lebertransaminasen; dauerhafte Behandlung mit Insulin; kardiale Erkrankungen (Myokardinfarkt, Herzinsuffizienz NYHA III–IV, Angina pectoris); schwerwiegender Bluthochdruck; Hypoglykämie-Wahrnehmungsstörungen; Glibenclamid-Kontraindikation

(Diabetes Typ 1, Ketoazidose, diabetisches Koma, Niereninsuffizienz); Behandlung mit systemischen Kortikosteroiden.

Die Auswertung wurde auf Basis der Intention-to-Treat- (ITT), Per-Protokoll- (PP) und Safety-Populationen durchgeführt. Die ITT-Population war definiert als alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Behandlungsdosis erhielten und an mindestens einer Visite nach der Randomisierung teilgenommen hatten. Die ITT-Analyse wurde für alle Wirksamkeitsparameter durchgeführt. Die PP-Population war folgendermaßen definiert: die Patienten, die die Einschlusskriterien erfüllten, oder an der Studie trotz Abweichung von den Einschlusskriterien aufgrund eines Einverständnisses zwischen dem Sponsor und dem Studienleiter teilnahmen, keine Kriterien für einen Studienabbruch erfüllten, mehr als 90 % ihrer insgesamt geplanten Studienmedikation oder mindestens 75 % ihrer insgesamt geplanten Studienmedikation und mindestens 75 % ihrer geplanten Medikation in den letzten 3 Behandlungsmonaten eingenommen hatten und die mindestens 24 Wochen der Erhaltungsphase beendet hatten. Die Safety-Population umfasste alle Patienten, die mindestens eine Behandlungsdosis erhielten.

Für den primären Wirksamkeitsnachweis (HbA1c-Änderung) zwischen den Behandlungsgruppen wurde als primäre Analyse eine einfache ANOVA mit der Behandlung als Faktor durchgeführt. Supplementär wurde eine ANOVA mit wiederholten Messungen mit den Faktoren Behandlung, Visite, Interaktion Behandlung-Visite und Patient angewandt. Die fehlenden Werte wurden nach dem LOCF-Prinzip ersetzt. Für die sekundären Wirksamkeitsparameter wurden die Änderungen zum Studienbeginn mit einem t-Test analysiert.

Für quantitative Variablen wurden folgende statistische Maßzahlen berechnet: Anzahl der vorhandenen Werte, Mittelwert, Standardfehler, 95 %-Konfidenzintervall, p-Wert.

Daten und Studieninformationen, die in die vorliegende Nutzenbewertung eingegangen sind, finden sich in den Tabellen und im Text des Berichts zur Nutzenbewertung.

Anhang E: Allein aufgrund des Zulassungsstatus ausgeschlossene Studien

Im Folgenden sind tabellarisch die Studien aufgelistet, die allein deshalb ausgeschlossen wurden, weil sie nicht den aktuellen Zulassungsstatus der Glinide widerspiegeln (siehe Tabelle 66).

Für diese Studien wurde jeweils geprüft, inwieweit die Studienergebnisse auf Patienten anwendbar sind, die innerhalb der Zulassungsbedingungen behandelt werden (vgl. auch Abschnitt 4.4).

Als „nicht anwendbar“ wurden die Ergebnisse aus Studien angesehen, wenn der Nachweis der Anwendbarkeit fehlte und wenn plausible Gründe gegen die Anwendbarkeit der Ergebnisse sprachen. Die Ergebnisse dieser Studien wurden im Bericht nicht dargestellt, da sie zur Bewertung des Arzneimittels nicht herangezogen werden konnten.

Als „unklar anwendbar“ wurden die Ergebnisse aus Studien angesehen, wenn der Nachweis der Anwendbarkeit fehlte und keine plausiblen Gründe vorhanden waren, die gegen die Anwendbarkeit der Ergebnisse sprachen. Die Charakteristika, die Qualität und die Ergebnisse zum HbA1c und zu schweren Hypoglykämien dieser Studien werden im Folgenden ergänzend tabellarisch dargestellt (siehe Tabelle 67 bis Tabelle 69).

Tabelle 66: Allein aufgrund des Zulassungsstatus ausgeschlossene Studien

Studie	Therapievergleich	Ausschlussgrund	Anwendbarkeit
Mari 2005 [75]	Nateglinid (verschiedene Dosierungen) vs. Placebo	Nateglinid-Monotherapie	nein
Mita 2007 [76]	Nateglinid vs. keine Behandlung	Nateglinid-Monotherapie	nein
Nakamura 2006 [77]	Pioglitazon vs. Glibenclamid vs. Voglibose vs. Nateglinid	Nateglinid-Monotherapie	nein
Horton 2000 [78] Horton 2004 [79]	Nateglinid + Placebo vs. Metformin + Placebo vs. Nateglinid + Metformin vs. Placebo	Nateglinid-Monotherapie bzw. Nateglinid / Metformin-Kombinationsbehandlung als Primärtherapie ohne Metformin-Vorbehandlung	nein (Nateglinid-Monotherapie) bzw. unklar (Nateglinid / Metformin-Kombinationsbehandlung)
PRESERVE-β [19,110]	Nateglinid + Metformin vs. Glibenclamid + Metformin	Nateglinid / Metformin-Kombinationsbehandlung als Primärtherapie ohne Metformin-Vorbehandlung	unklar
AGEE-1411 [42]	Repaglinid + Metformin vs. keine Behandlung + Metformin	Repaglinid / Metformin-Kombinationsbehandlung als Primärtherapie ohne Metformin-Vorbehandlung	unklar
NN4440-1794 [68]	Repaglinid + Metformin (2× täglich) vs. Repaglinid + Metformin (3× täglich) vs. Rosiglitazon + Metformin (2× täglich)	Repaglinid / Metformin bzw. Rosiglitazon / Metformin-Kombinationsbehandlung ohne Metformin-Vorbehandlung bzw. Metformin-Vorbehandlung mit submaximaler Dosierung	unklar

Anhang E 1: Charakteristika, Qualität und Ergebnisse der Studien mit unklarer Anwendbarkeit

Im Folgenden werden die Studiencharakteristika, die Studienqualität und die Studienergebnisse aus den Studien unklarer Anwendbarkeit dargestellt (Tabelle 67 bis Tabelle 69).

Bei der unten aufgeführten Studie 1411 handelt es sich um eine dreiarmlige Studie. Von dieser ist in den folgenden Tabellen der Therapiearm dargestellt, in dem Repaglinid in Kombination mit Metformin angewandt wurde (im Vergleich zum Therapiearm mit einer Metformin-Monotherapie). Dieser Therapiearm wurde nicht in die Nutzenbewertung eingeschlossen, weil die Patienten die Kombinationstherapie als primäre Behandlung erhalten haben und nicht – wie in der Fachinformation von Repaglinid gefordert – nach einer Vorbehandlung mit Metformin. Der dritte Therapiearm (= Repaglinid-Monotherapie) wurde in die Nutzenbewertung eingeschlossen.

Die Studie 351 (Horton 2000, Horton 2004) ist nicht aufgeführt, da placebokontrollierte Studien gemäß Abschnitt 4.4 des Berichts nur dann berücksichtigt werden, wenn keine Studien mit einer aktiven Vergleichssubstanz vorliegen oder zusätzliche patientenrelevante Endpunkte berichtet wurden. Beide Kriterien waren für die Studie 351 nicht erfüllt: 1. Mit der eingeschlossenen Studie 2308 lag eine aktivkontrollierte Studie vor. 2. Bezogen auf zusätzliche Endpunkte wurde in der Studie 351 laut Angaben im Studienbericht zwar ein zusätzlicher patientenrelevanter Endpunkt erhoben (Lebensqualität), die Ergebnisse befanden sich allerdings in einem Appendix, der von der Firma Novartis nicht übermittelt wurde.

Tabelle 67: Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Studiencharakteristika und Studienqualität

Studie	Intervention/ Kontrolle	Zahl der Patienten ^a	Studiendauer	Primäres Zielkriterium	Aspekte der Studienqualität			
					Zuteilungs- verdeckung	Verblindung Patient	Verblindung Behandler	Verblindung Endpunkterheber ^b
Repaglinid + Metformin vs. keine Behandlung + Metformin								
1411	<i>Repa + Met</i> <i>Met</i>	56 60	24 Wochen (inkl. 4 Wochen Titrationsphase)	HbA1c-Wert- Veränderung am Studienende	adäquat	nein	nein	ja
Repaglinid + Metformin vs. Rosiglitazon + Metformin								
NN4440-1794	<i>Repa + Met</i> (2× täglich) <i>Repa + Met</i> (3× täglich) <i>Rosi + Met</i> (2× täglich)	187 187 187	26 Wochen (inkl. 4 Wochen Titrationsphase)	HbA1c-Wert- Veränderung nach 26 Wochen im Vergleich zum Studienbeginn	adäquat	nein	nein	ja
Nateglinid + Metformin vs. Glibenclamid + Metformin								
PRESERVE-β	Nate + Met Glib + Met	219 209	2 Jahre (inkl. 16 Wochen Titrationsphase)	HbA1c-Wert- Veränderung nach 2 Jahren im Vergleich zum Studienbeginn	unklar	ja	ja	ja
Glib: Glibenclamid; Met: Metformin; Nate: Nateglinid; Repa: Repaglinid; Rosi: Rosiglitazon; <i>kursiv</i> : Angaben laut jeweiligem Studienbericht; in öffentlich zugänglichen Publikationen keine oder unzureichende Angaben								

^a Anzahl der randomisierten Patienten.^b Bezogen auf das primäre Zielkriterium der Studie.

Tabelle 68: Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Ergebnisse zum HbA1c

Studie Gruppe	Beginn ^a	6 Monate (Endpunkt)	12 Monate	2 Jahre (Endpunkt)	HbA1c-Änderung (Beginn bis Ende)	Gruppenunterschied der HbA1c-Änderung ^b Differenz [95%-KI]; p-Wert
Repaglinid + Metformin vs. Keine Behandlung + Metformin						
1411						
Repa + Met (N = 56)	8 (1,2)	6,1 (1,2)	-	-	-1,9 (1,3)	k. A.; p = 0,66 ^c
Met (N = 60)	8,2 (1,5)	6,2 (1,1)	-	-	-2 (1,5)	
Repaglinid + Metformin vs. Rosiglitazon + Metformin						
NN4440-1794						<i>Repa + Met (2× tägl.) vs. Rosi + Met</i>
Repa + Met (N = 187)	8,5 (1,1)	7,4 (0,1) ^d	-	-	-0,99 (0,092)	0,027 [-0,201; 0,254]; 0,819 ^e
Repa + Met (N = 187)	8,3 (1,0)	7,3 (0,1)	-	-	-1,02 (0,093)	<i>Repa + Met (3× tägl.) vs. Rosi + Met</i>
Rosi + Met (N = 187)	8,5 (1,1)	7,4 (0,1)	-	-	-1,01 (0,101)	-0,096 [-0,323; 0,132]; 0,409
Nateglinid + Metformin vs. Glibenclamid + Metformin						
PRESERVE-β						
Nate + Met (N = 219)	8,4 (1,2)	-	6,6 (-1,8 ± 0,1) ^f	7,0 (-1,4 ± 0,1)	-1,2 (0,1) ^g	k. A.; p = 0,173
Glib + Met (N = 209)	8,3 (1,1)	-	6,4 (-1,9 ± 0,1)	6,7 (-1,6 ± 0,1)	-1,5 (0,1)	
Glib: Glibenclamid; k. A.: keine Angaben; Met: Metformin; N: Anzahl der randomisierten Patienten. Die in der Tabelle präsentierten Ergebnisse können sich ggf. auf eine abweichende Patientenzahl beziehen. Bei größeren Abweichungen wird gesondert darauf hingewiesen; Nate: Nateglinid; Repa: Repaglinid; Rosi: Rosiglitazon; <i>kursiv</i> : Angaben laut jeweiligem Studienbericht; in öffentlich zugänglichen Publikationen keine oder unzureichende Angaben						

^a Angabe der Mittelwerte mit Standardabweichung in Klammern, sofern nicht anders angegeben.

^b Angegeben als Differenz: Glinid minus Vergleich.

^c p-Wert aus ANCOVA für 3-Gruppen-Vergleich.

^d Bezogen auf die ITT-Population mit LOCF (Standardfehler in Klammern)

^e ANCOVA mit Behandlung und HbA1c-Basiswert als Einflussgrößen bezogen auf die ITT-Population.

^f Bezogen auf die Completer-Population: [Nate + Met]: 141; [Glib + Met]: 122; (mittlere Veränderung zu Baseline inklusive SE).

^g Standardfehler in Klammern.

Tabelle 69: Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Ergebnisse zu schweren Hypoglykämien

Studie Gruppe	Schwere Hypoglykämien ^a		
	Patienten mit mindestens einem Ereignis (%)	Ereignisse/Patient/ Jahr	Ereignisse insgesamt im Studienverlauf
Repaglinid + Metformin vs. keine Behandlung + Metformin			
1411			
Repa + Met (N = 56)	0 ^b	0	0
Met (N = 60)	0	0	0
Repaglinid + Metformin vs. Rosiglitazon + Metformin			
NN4440-1794			
Repa + Met (N = 187)	0	0	0
Repa + Met (N = 187)	0	0	0
Rosi + Met (N = 187)	0	0	0
Nateglinid + Metformin vs. Glibenclamid + Metformin			
PRESERVE-β			
Nate + Met (N = 219)	0	k. A.	k. A.
Glib + Met (N = 209)	2	k. A.	k. A.
Glib: Glibenclamid; k. A.: keine Angaben; Met: Metformin; N: Anzahl der randomisierten Patienten. Die in der Tabelle präsentierten Ergebnisse können sich ggf. auf eine abweichende Patientenanzahl beziehen. Bei größeren Abweichungen wird gesondert darauf hingewiesen; Nate: Nateglinid; Repa: Repaglinid; <i>kursiv</i> : Angaben laut jeweiligem Studienbericht; in öffentlich zugänglichen Publikationen keine oder unzureichende Angaben			

^a Entspricht einer Hypoglykämie des höchsten Schweregrades gemäß Definition in der Studie.

^b Es gab keine Patienten mit „major“ hypoglykämischen Ereignissen.

Anhang F: Anfragen an die Autoren und sonstige an Studien beteiligte Personen

Tabelle 70: Übersicht über Autorenanfragen – Anfrage zu nicht industriegesponserten Studien, die als Vollpublikationen vorlagen

Publikation	Angeschriebene Person	Inhalt der Anfrage	Antwort
Abbatecola 2006	G. Paolisso	Anfrage nach genereller Bereitschaft zur Übermittlung von Studieninformationen	Zusage, weitere Informationen auf Anfrage zu übermitteln. Verweis auf die Erstautorin (A. M. Abbatecola) als weitere Ansprechpartnerin
	G. Paolisso und A. Abbatecola	Anfrage zu Informationen über die vorab geplanten maximalen Dosierungen in der Studie sowie über die erhaltenen Maximaldosen; Bitte um Übermittlung des Studienberichts	Übermittlung der bereits vorliegenden Vollpublikation zu der Studie. Zusage, weitere Informationen auf Anfrage zu übermitteln
	A. Abbatecola	Erneute Anfrage zu Informationen über die vorab geplanten maximalen Dosierungen in der Studie sowie über die erhaltenen Maximaldosen; Darstellung, dass Unklarheiten bez. der durchgeführten Analysen und der Safetydaten bestehen; Bitte um Übermittlung des ICHE3-Studienberichts	Information, dass die maximal erhaltenen Dosierungen für die Patienten in der Repaglinidgruppe 4 mg/Tag (in 2 Dosen) und in der Glibenclamidgruppe 10 mg/Tag (in 2 Dosen) waren; Auskunft, dass schwere Hypoglykämien die einzigen unerwünschten Ereignisse in der Studie waren; Auskunft, dass kein ICHE3-Studienbericht vorliegt
Derosa 2003a	G. Derosa	Anfrage nach genereller Bereitschaft zur Übermittlung von Studieninformationen	Es wurde keine Antwort übermittelt.
Derosa 2003b	G. Derosa	Bitte um Übermittlung des Studienberichts	Es wurde keine Antwort übermittelt.
Esposito 2004	D. Giugliano	Anfrage nach genereller Bereitschaft zur Übermittlung von Studieninformationen	Es wurde keine Antwort übermittelt.
Harada 2006	Harada	Frage zu verschiedenen Aspekten des Studiendesigns (Randomisierung, Allocation Concealment).	Es wurde keine Antwort übermittelt.
Jibran 2006	M. I. Suliman	Anfrage nach genereller Bereitschaft zur Übermittlung von Studieninformationen	Es wurde keine Antwort übermittelt.
Li 2002	M. Li	Anfrage nach genereller Bereitschaft zur Übermittlung von Studieninformationen	Zusage, weitere Informationen auf Anfrage zu übermitteln.
	M. Li	Anfrage zu Aspekten des Studiendesigns, der Charakterisierung der Studienpopulation, der Analyse der untersuchten Zielgrößen sowie zu den statistischen Methoden der Studie	Zusendung des englischen Abstracts zur Studie. Dieses enthält keine zusätzlichen Informationen zu der vorliegenden übersetzten Vollpublikation.

Tabelle 71: Übersicht über Autorenanfragen – Anfrage zu nicht industriegesponserten Studien, die als Abstract vorlagen

Publikation	Angeschriebene Person	Inhalt der Anfrage	Antwort
Cicarelli 2003 Mugellini 2003	G. Derosa	Bitte um Zusendung einer Vollpublikation sowie des Studienberichts zum vorliegenden Abstract	Es wurde keine Antwort übermittelt.
Inukai 2006	K. Inukai	Bitte um Zusendung einer Vollpublikation sowie des Studienberichts zum vorliegenden Abstract	Information, dass in dem Abstract die 3-Jahres-Ergebnisse der auf 5 Jahre angelegten Studie präsentiert sind. Ankündigung, dass die Vollpublikation der Studienergebnisse im Jahr 2009 erfolgen wird. Zusage, weitere Informationen auf Anfrage zu übermitteln.
	K. Inukai	Bitte um Information, ob die Patienten Nateglinid und Gliclazid als Monotherapie erhalten haben; Anfrage zu den Dosierungen in der Studie	Es wurde keine Antwort übermittelt.
Ishida 2001	T. Ishida	Bitte um Zusendung einer Vollpublikation sowie des Studienberichts zum vorliegenden Abstract	Es wurde keine Antwort übermittelt.

Anhang G: Darlegung potenzieller Interessenkonflikte der externen Sachverständigen und Reviewer

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der externen Sachverständigen und externen Reviewer dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand 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

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7	Frage 8
Priv. Doz. Dr. med. Bernd Richter	nein							
Christian Lerch	nein							

Externer Reviewer

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7	Frage 8
Prof. Dr. med. Ulrich Alfons Müller	nein	nein	ja	ja	nein	nein	nein	nein

Im „Formblatt zur Darlegung potenzieller Interessenkonflikte“ wurden folgende 8 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb der letzten 3 Jahre bei einer Person, Institution oder Firma¹ abhängig (angestellt) beschäftigt, die von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut² finanziell profitieren könnte?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb der letzten 3 Jahre eine Person, Institution oder Firma direkt oder indirekt³ 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?⁴

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?

¹ 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.

² 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.

³ „Indirekt“ heißt in diesem Zusammenhang z. B. im Auftrag eines Institutes, das wiederum für eine entsprechende Person, Institution oder Firma tätig wird.

⁴ Sofern Sie von einer Person, Institution oder Firma im Verlauf der letzten 3 Jahre mehrfach Honorare erhalten haben reicht es aus, diese für die jeweilige Art der Tätigkeit summiert anzugeben.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile (auch in Fonds) von einer Firma oder Institution, welche von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut finanziell profitieren könnte?

Frage 7: Haben Sie persönliche Beziehungen zu einer Person, Firma oder Institution bzw. Mitarbeitern einer Firma oder Institution, welche von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut finanziell profitieren könnte?

Frage 8: Gibt es andere bislang nicht dargestellte potenzielle Interessenkonflikte, die in Beziehung zu Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut stehen könnten?