

# **Glinide zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2**

## **Berichtsplan**

Auftrag A05-05C  
Version 1.0  
Stand: 24.04.2008

# 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: +49 - (0)221/35685-0

Fax: +49 - (0)221/35685-1

Berichte@iqwig.de

www.iqwig.de

Im folgenden Text wurde bei der Angabe von Personenbezeichnungen jeweils die männliche Form angewandt. Dies erfolgte ausschließlich zur Verbesserung der Lesbarkeit.

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

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

Der vorliegende Berichtsplan soll wie folgt zitiert werden:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Glinide zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Berichtsplan A05-05C. Köln: IQWiG; 2008.

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>v</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>vi</b>
<b>1 Hintergrund</b> .....	<b>1</b>
<b>2 Ziele der Untersuchung</b> .....	<b>4</b>
<b>3 Projektablauf</b> .....	<b>5</b>
<b>3.1 Verlauf des Projekts</b> .....	<b>5</b>
<b>3.2 Dokumentation der Änderungen des Berichtsplans</b> .....	<b>5</b>
<b>4 Methoden</b> .....	<b>7</b>
<b>4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung</b> .....	<b>7</b>
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
<b>4.2 Vorgehen im Falle einer Zulassungsänderung im Projektverlauf</b> .....	<b>11</b>
<b>4.3 Umgang mit Studien mit einer Teilerfüllung einzelner Einschlusskriterien der     Nutzenbewertung</b> .....	<b>11</b>
<b>4.4 Umgang mit Studien, die den Zulassungsstatus nicht erfüllen</b> .....	<b>12</b>
<b>4.5 Informationsbeschaffung</b> .....	<b>13</b>
4.5.1 Literaturrecherche .....	14
4.5.2 Suche nach weiteren publizierten und nicht publizierten Studien .....	14
4.5.3 Identifizierung relevanter Studien.....	16
4.5.4 Suche nach zusätzlichen Informationen zu relevanten Studien .....	17
4.5.5 Informationen zu relevanten unpublizierten und publizierten Studien aus den Anhörungsverfahren.....	17
<b>4.6 Informationsbewertung</b> .....	<b>17</b>
<b>4.7 Informationssynthese und -analyse</b> .....	<b>19</b>

4.7.1	Charakterisierung der Studien.....	19
4.7.2	Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	20
4.7.3	Meta-Analyse.....	20
4.7.4	Sensitivitätsanalyse.....	21
4.7.5	Subgruppenanalyse für patientenabhängige Merkmale.....	21
<b>5</b>	<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>22</b>

**Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: Übersicht der Einschlusskriterien ..... 11

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
EMA	European Medicines Agency
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HbA1c	Unterfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins (Einheit: % des Gesamt-Hämoglobins)
HTA	Health Technology Assessment
IFPMA	International Federation of Pharmaceutical Manufacturers & Associations
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention-to-Treat
OAD	Orale Antidiabetika
RCT	Randomised controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie)
WHO	Weltgesundheitsorganisation

## 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 Beta-Zellen in den Langerhansschen Inseln des Pankreas mit nachfolgendem absoluten Insulinmangel und daraus folgend zwingendem Bedarf der 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 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 Beta-Zellen, 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 die Spaltung von Mehrfachzuckern im Dünndarm reversibel. Im Rahmen der Insulintherapie werden zurzeit im Wesentlichen strukturell unverändertes Insulin (Humaninsulin) und Insulinanaloga, die auf Basis der Molekülstruktur des Humaninsulins durch eine Modifikation der Aminosäuresequenz entwickelt wurden, angewandt.

Gegenstand des vorliegenden Berichts ist die Nutzenbewertung der Wirkstoffgruppe der Glinide, aus der in Deutschland zurzeit die 2 chemisch heterogenen Substanzen Repaglinid, ein Benzoessäurederivat, 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 Beta-Zell-Membran. Aufgrund der pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Eigenschaften, i. e. ein rascher Wirkeintritt 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 sowie der Alpha-Glukosidasehemmer ist daher bei dieser Patientensubpopulation gemäß jeweiliger Fachinformation kontraindiziert.

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 angewendet 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 sind daher

- 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,
- 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 Projekts**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat mit Schreiben vom 22.02.2005 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung oraler Antidiabetika der Wirkstoffgruppe Glinide beauftragt. Die Auftragskonkretisierung erfolgte mit dem G-BA vorab am 02.02.2005.

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. Die vorliegende Version 1.0 des Berichtsplans ist die zum Zeitpunkt der Veröffentlichung aktuelle Version. Sie beinhaltet auch die Änderungen, die sich durch die Stellungnahmen ergeben haben.

Die vorläufige Bewertung des IQWiG wird in einem Vorbericht veröffentlicht. Der Vorbericht wird zusätzlich einem externen Review unterzogen. Im Anschluss an die Veröffentlichung des Vorberichts erfolgt eine Anhörung zum Vorbericht mittels schriftlicher Stellungnahmen, die sich u. a. auch auf die Vollständigkeit der Informationsbeschaffung beziehen können. Gegebenenfalls wird eine wissenschaftliche Erörterung zur Klärung unklarer Aspekte aus den schriftlichen Stellungnahmen durchgeführt. Relevante Informationen aus der Anhörung können in die Nutzenbewertung einfließen.

Nach Abschluss des Anhörungsverfahrens wird das IQWiG einen Abschlussbericht erstellen. Dieser Bericht wird an den G-BA übermittelt und 8 Wochen später im Internet veröffentlicht.

#### **3.2 Dokumentation der Änderungen des Berichtsplans**

Durch die Anhörung zum vorläufigen Berichtsplan (Version 0.1) haben sich folgende Änderungen des Berichtsplans ergeben:

- Klarstellung des Zusammenhangs zwischen den pharmakokinetischen/-dynamischen Eigenschaften der Glinide und der Bindung an den Rezeptor der Beta-Zell-Membran im Hintergrundkapitel
- Explizite Darstellung der Patientensubpopulationen mit schweren Nierenfunktionsstörungen und der eingeschränkten Therapiemöglichkeiten für die entsprechenden Populationen im Hintergrundkapitel; diesem Aspekt wurde auch insofern Rechnung getragen, indem eine entsprechende Subgruppenanalyse insbesondere für Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen vorgesehen sind

- Einstufung folgender Studien in die Kategorie „unklare Anwendbarkeit“: Studien, in denen die Kombinationstherapie von Repaglinid bzw. Nateglinid mit Metformin als Initialtherapie eingesetzt wird und nicht nach einer gemäß Zulassungsstatus der Glinide vorgeschriebenen Metforminvorbehandlung
- Beschreibung der Darstellung von Studien im Bericht, die allein aufgrund des Zulassungsstatus aus der Nutzenbewertung ausgeschlossen wurden

Darüber hinaus enthält der Berichtsplan in der Version 1.0 folgende Korrekturen ohne inhaltliche Konsequenz, da das vorab geplante Vorgehen dadurch nicht geändert wurde:

- Änderung des Begriffs „Übertragbarkeit“ in den Begriff „Anwendbarkeit“
- Klarstellung der Mindeststudiendauer dahingehend, dass bei Cross-over-Studien eine Behandlungsdauer von 24 Wochen pro Periode für den Einschluss in die Nutzenbewertung gegeben sein muss
- Klarstellung, dass für den Studieneinschluss nicht nur der Zulassungsstatus der Intervention, sondern auch der Vergleichsbehandlung erfüllt sein muss

## **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 sind (Einschlusskriterien).

#### **4.1.1 Population**

Aus dem Thema der Nutzenbewertung selbst ergibt sich die ausschließliche Einbeziehung von Studien mit Patienten mit manifestem Diabetes mellitus Typ 2. Dabei gelten die dazu vorhandenen Angaben in der Studie, z. B. nach Definition der WHO [17].

Aus dem Zulassungsstatus der beiden Glinide [18,19] ergeben 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 sind die beiden oralen Antidiabetika der Wirkstoffgruppe der Glinide (Repaglinid und Nateglinid). Als Vergleichsbehandlung gilt jegliche andere blutzuckersenkende Behandlung, medikamentös oder nichtmedikamentös, sowie eine Placebogabe bzw. keine Behandlung.

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

Die Anwendung der in den Studien verwendeten Medikamente muss 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 erfolgt gemäß dem Auftrag des G-BA im Rahmen ihres jeweiligen Zulassungsstatus. Diejenigen Kriterien des bestimmungsgemäßen Gebrauchs, die Populationsmerkmale betreffen (z. B. Alter), sind in

Abschnitt 4.1.1 aufgeführt. Darüber hinaus finden 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 betreffen. 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 nichtmedikamentösen 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 und Metformin.

Der Komplex „unzureichende Blutzuckereinstellung“ wird in der Nutzenbewertung wie folgt geprüft: Von einer unzureichenden Blutzuckereinstellung wird ausgegangen, wenn diese ein Einschlusskriterium der jeweiligen Studie ist 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 ist (z. B.  $> 7,5\%$  HbA1c).

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

Es wird von einer Vorbehandlung mit einer maximal tolerierbaren Metformindosierung ausgegangen, es sei denn, in die Studien sind explizit nur Patienten mit geringen Dosierungen eingeschlossen, Patienten mit maximal tolerierbaren oder hohen Dosierungen sind

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, gelten 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 werden 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 werden aus Studien, denen Angaben zu den oben genannten Therapiezielen zu entnehmen sind, 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 werden daher ausschließlich RCTs als relevante wissenschaftliche Literatur in die Nutzenbewertung einfließen.

#### 4.1.5 Behandlungsdauer

Die vorliegende Untersuchung soll dem Versorgungsalltag folgend explizit den Nutzen einer Langzeitbehandlung mit Gliniden darlegen. Bezüglich vaskulärer Morbidität und Mortalität sind hierfür insbesondere mehrjährige Studien relevant. Hinsichtlich einer Beurteilung der Therapiequalität sind evtl. auch kürzere Studien aussagekräftig, sofern die 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 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 je 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 [20].

#### 4.1.6 Tabellarische Übersicht der Einschlusskriterien

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

Tabelle 1: Übersicht der Einschlusskriterien

<b>Einschlusskriterien</b>	
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 (s. auch 4.1.2)
E4	Mindestens eine der in 4.1.3 aufgeführten Zielgrößen
E5	Randomisierte kontrollierte Studie (s. auch 4.1.4 )
E6	Behandlungsdauer $\geq$ 24 Wochen (s. auch 4.1.5)
E7	Vollpublikation verfügbar <sup>a</sup>
a: Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch die nicht vertrauliche Weitergabe eines Studienberichts an das Institut oder die nicht vertrauliche Bereitstellung eines Berichts über die Studie, der den Kriterien des CONSORT-Statements [21] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht.	

#### 4.2 Vorgehen im Falle einer Zulassungsänderung im Projektverlauf

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

#### 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 abbilden (z. B. keine Vorgabe einer Altersgrenze in der Studie), werden 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 sind, werden dann in den Bericht eingeschlossen, wenn nicht davon auszugehen ist, dass durch die unvollständige Erfüllung der entsprechenden Kriterien die Ergebnisse der Studie relevant beeinflusst werden. 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 wird jeweils begründet.

#### **4.4 Umgang mit Studien, die den Zulassungsstatus nicht erfüllen**

Dem Auftrag des G-BA folgend wird der Bericht auf der Basis des im Projektverlauf gültigen Zulassungsstatus von Repaglinid und Nateglinid sowie der Vergleichsbehandlung in den Studien erstellt. Der Zulassungsstatus ergibt sich dabei aus der gültigen Fachinformation des jeweiligen Arzneimittels. Aktuelle Änderungen des Zulassungsstatus werden, 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 angewendet 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 wird für Studien, die allein deshalb ausgeschlossen werden, weil sie nicht den aktuellen Zulassungsstatus widerspiegeln bzw. weil die Erfüllung des Zulassungsstatus unklar ist, jeweils geprüft, inwieweit die Studienergebnisse auf Patienten anwendbar sind, die innerhalb der Zulassungsbedingungen behandelt werden.

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

Als „nicht anwendbar“ sind die Ergebnisse aus Studien anzusehen, wenn der Nachweis der Anwendbarkeit fehlt und wenn plausible Gründe gegen die Anwendbarkeit der Ergebnisse sprechen. Als in der Regel nicht anwendbar werden Studienergebnisse bspw. dann angesehen, wenn die behandelte Altersgruppe außerhalb der Zulassung liegt, nicht zugelassene Kombinationen mit einem anderen Wirkstoff angewendet werden oder Studien bei Patienten

mit einer Kontraindikation gegen die untersuchte Intervention durchgeführt werden. Die Ergebnisse dieser Studien werden im Bericht nicht dargestellt, da sie zur Bewertung des Arzneimittels nicht herangezogen werden können.

Als „unklar anwendbar“ sind die Ergebnisse aus Studien anzusehen, wenn der Nachweis der Anwendbarkeit fehlt und keine plausiblen Gründe vorhanden sind, die gegen die Anwendbarkeit der Ergebnisse sprechen. Dazu gehören 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 wurden. Die Ergebnisse dieser Studien werden im Bericht ergänzend dargestellt, fließen jedoch nicht primär in die Nutzenbewertung ein.

Im vorliegenden Projekt wurden für keinen weiteren Zulassungsaspekt (s. auch Abschnitte 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 werden im Bericht die Studien, die allein aufgrund des Zulassungsstatus nicht in die Nutzenbewertung eingeschlossen werden, separat tabellarisch aufgelistet. Sofern Studienergebnisse als „unklar anwendbar“ eingestuft werden, erfolgt ergänzend zur separaten Auflistung dieser Studien eine gesonderte Darstellung der wesentlichen Studiencharakteristika sowie der Studienqualität und der Studienergebnisse im Bericht.

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

Insgesamt werden nur Studien dargestellt, die wesentliche Informationen über patientenrelevante Endpunkte beinhalten. Nicht berücksichtigt werden Studien, die ein Glinid gegenüber einem Placebo vergleichen, wenn Studien mit einer aktiven Vergleichsmedikation vorliegen. Eine Ausnahme sind Placebostudien, die über zusätzliche patientenrelevante Endpunkte berichten, die anhand der aktiv kontrollierten Studien nicht bewertet werden können.

#### **4.5 Informationsbeschaffung**

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

#### 4.5.1 Literaturrecherche

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

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

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

#### 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 werden zusätzlich zur Suche in bibliographischen 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 ist 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 für eine vollständige und geregelte Informationsübermittlung gebeten [22]. 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 unter <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 bibliographischen Literaturrecherche identifizierten Literaturzitat*

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

Im Selektionsprozess werden 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 werden dann die Studien selektiert, die die Einschlusskriterien für die Bewertung erfüllen (siehe 4.1).

Im 1. Selektionsschritt werden auf Basis des Titels und, sofern vorhanden, Abstracts alle sicher nicht themenrelevanten Zitate aussortiert. Im 2. Selektionsschritt werden ebenfalls auf Basis des Titels und ggf. Abstracts alle Zitate aussortiert, die sicher als nicht für die Bewertung relevante Dokumente zum Thema klassifiziert werden können. Alle verbleibenden Dokumente werden im 3. 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 werden von einem Reviewer nach weiteren relevanten Primärpublikationen durchsucht. Die Volltexte dieser aus den Übersichtsarbeiten identifizierten Publikationen werden von 2 Reviewern unabhängig voneinander bezüglich ihrer Relevanz bewertet. Diskrepanzen zwischen den Reviewern werden durch Diskussion aufgelöst.

### *Suche in Herstellerunterlagen*

Die Suche nach zusätzlichen relevanten Studien in den in Abschnitt 4.5.2 beschriebenen Herstellerunterlagen erfolgt durch 2 Reviewer unabhängig voneinander. Diskrepanzen zwischen den Reviewern werden 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 erfolgt durch einen Reviewer.

#### **4.5.4 Suche nach zusätzlichen Informationen zu relevanten Studien**

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

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

- Informationen zu Studien, die von einem der beiden Hersteller (Novo Nordisk bzw. Novartis) gesponsert bzw. durchgeführt wurden, werden bei dem jeweiligen Hersteller nachgefragt. Voraussetzung hierfür sind 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, werden bei den Autoren der Publikationen angefragt.

#### **4.5.5 Informationen zu relevanten unpublizierten und publizierten Studien aus den Anhörungsverfahren**

Die an die Veröffentlichung des (vorläufigen) Berichtsplans (bzw. der möglichen jeweiligen Amendments) sowie des Vorberichts sich jeweils anschließenden Anhörungsverfahren dienen ebenfalls der Informationsbeschaffung. Dabei bezieht sich das Anhörungsverfahren zum Berichtsplan insbesondere auf die Frage nach bislang unveröffentlichten Daten zur Fragestellung der Nutzenbewertung und das Anhörungsverfahren zum Vorbericht vor allem auf die Frage nach relevanten in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigten Studien, unabhängig vom Publikationsstatus.

#### **4.6 Informationsbewertung**

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



Die Bewertung erfolgt 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 wird anhand von standardisierten Datenextraktionstabellen vorgenommen. Ein Reviewer führt die Datenextraktion durch. Ein zweiter Reviewer überprüft die Extraktion. Etwaige Diskrepanzen in der Bewertung werden durch Diskussion zwischen den Reviewern, ggf. unter Hinzuziehung einer dritten Person, aufgelöst.

#### *Überprüfung der Datenkonsistenz*

An die Datenextraktion schließt 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 ergeben, die auf die Ergebnisse bzw. die Interpretation der Ergebnisse erheblichen Einfluss haben könnten, wird 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, erfolgt für die in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien eine Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse.

Diese erfolgt sowohl für die Studie insgesamt als auch für die einzelnen Endpunkte. Zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene werden 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 werden 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

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

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

##### **4.7.1 Charakterisierung der Studien**

Im Bericht werden die Studien anhand von Designcharakteristika (Studiendesign, Studiendauer, Zahl der randomisierten Patienten, Ort und Zeitraum der Studiendurchführung, relevante Zielkriterien) beschrieben. Darüber hinaus wird 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 werden durch demographische 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 werden deskriptiv verglichen. Unterschiede bezüglich der Studienpopulationen oder Behandlungsgruppen werden im Bericht beschrieben.

#### **4.7.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien**

Die Ergebnisse der jeweiligen Behandlungsgruppen zu den in den Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten werden im Bericht vergleichend beschrieben. Dazu werden 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 können, sind als nicht patientenrelevant anzusehen und werden daher in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.

#### **4.7.3 Meta-Analyse**

Sofern die Studienlage es inhaltlich und methodisch als sinnvoll erscheinen lässt, erfolgen quantitative Zusammenfassungen der Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen gemäß den Methoden des IQWiG. Für die statistische Auswertung werden primär die Ergebnisse aus Intention-to-Treat-Analysen, so wie sie in den Publikationen beschrieben sind, verwendet. Die Meta-Analysen erfolgen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Methode von DerSimonian und Laird. In begründeten Ausnahmefällen werden Modelle mit festen Effekten unter standardmäßiger Anwendung der Inverse-Varianz-Methode eingesetzt. Divergente Ergebnisse zwischen Modellen mit festen und zufälligen Effekten werden als solche beschrieben.

Für kontinuierliche Variablen wird die gewichtete Mittelwertdifferenz als Effektmaß eingesetzt. Bei binären Variablen werden Meta-Analysen mit dem relativen Risiko sowie dem Odds Ratio durchgeführt oder, sofern sinnvoll, ggf. auch mit der Risikodifferenz. Im Bericht werden die Meta-Analysen primär mit dem relativen Risiko (bzw. der Risikodifferenz) gezeigt. Das Odds Ratio wird zusätzlich präsentiert, wenn die Ergebnisse der Analyse von den Ergebnissen der Analyse des relativen Risikos nennenswert abweichen.

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

Zur Untersuchung der Heterogenität zwischen den Studien wird primär das  $I^2$ -Maß verwendet, das eine grobe Einschätzung des Ausmaßes der Heterogenität zulässt. Gegebenenfalls werden potenziell Heterogenität erzeugende Faktoren mittels Meta-Regressionen untersucht.

#### **4.7.4 Sensitivitätsanalyse**

Sensitivitätsanalysen zur Robustheit der Ergebnisse sind hinsichtlich der Studiencharakteristika geplant und können ggf. auch zu einer Erklärung einer eventuell vorliegenden Heterogenität führen. Sie sind insbesondere für die auf der Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse der Endpunkte basierende Einteilung in die Kategorien „hoch“ oder „niedrig“ vorgesehen.

#### **4.7.5 Subgruppenanalyse für patientenabhängige Merkmale**

Analysen für Patientensubgruppen sind – 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 wird, wird geprüft, ob eine Subgruppenanalyse für möglicherweise die Heterogenität erzeugende Patientenmerkmale sinnvoll und möglich ist.

## 5 Literaturverzeichnis

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. Abraira C, Colwell J, Nuttall F, Sawin CT, Henderson W, Comstock JP et al. Cardiovascular events and correlates in the Veterans Affairs Diabetes Feasibility Trial: Veterans Affairs Cooperative Study on glycemic control and complications in type II diabetes. *Arch Intern Med* 1997; 157(2): 181-188.
16. 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. World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: report of a WHO consultation; part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus [Online]. 1999 [Zugriff am 19.02.2008]. URL: [http://www.diabetes.com.au/pdf/who\\_report.pdf](http://www.diabetes.com.au/pdf/who_report.pdf).
18. Novo Nordisk. NovoNorm: Fachinformation. Berlin: Rote Liste Service GmbH; 2005.
19. Novartis Pharma GmbH. STARLIX 60 mg Filmtabletten, STARLIX 120 mg Filmtabletten: Fachinformation. Berlin: Rote Liste Service GmbH; 2006.
20. European Medicines Agency. Note for guidance on clinical investigation of medicinal products in the treatment of diabetes mellitus [Online]. 30.05.2002 [Zugriff am 19.02.2008]. URL: <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ewp/108000en.pdf>.
21. Altman DG, Schulz KF, Moher D, Egger M, Davidoff F, Elbourne D et al. The revised CONSORT statement for reporting randomized trials: explanation and elaboration. *Ann Intern Med* 2001; 134(8): 663-694.
22. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Vereinbarung über die vertrauliche Behandlung von Unterlagen [Online]. 19.08.2005 [Zugriff am 19.02.2008]. URL: <http://www.iqwig.de/download/IQWiG-VFA-Mustervertrag.pdf>.