

## 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