

## **Kurzfassung**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat mit Schreiben vom 17.07.2008 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung der kurzwirksamen Insulinanaloga bei Kindern und Jugendlichen mit Diabetes mellitus Typ 1 als Nachfolgauftrag zum Bericht A05-02 beauftragt.

## **Fragestellung**

Die Ziele der vorliegenden Untersuchung waren

- die Nutzenbewertung einer langfristigen Behandlung mit Insulin Aspart, Insulin Glulisin oder Insulin Lispro, jeweils im Vergleich zu einer Behandlung mit kurzwirksamem Humaninsulin und
- die vergleichende Nutzenbewertung der 3 o. g. kurzwirksamen Insulinanaloga untereinander

jeweils bei Kindern und Jugendlichen mit Diabetes mellitus Typ 1 hinsichtlich patientenrelevanter Therapieziele.

Über die Nutzenbewertung hinaus sollten Kurzzeiteffekte der zu untersuchenden Interventionen hinsichtlich der Zielgrößen des Berichts dargestellt werden.

## **Methoden**

Die Bewertung wurde auf Grundlage randomisierter kontrollierter Studien zu den oben genannten Fragestellungen vorgenommen. Hierzu wurde eine systematische Literaturrecherche in den folgenden Datenbanken durchgeführt: MEDLINE, EMBASE, CENTRAL. Die Suche nach relevanten Sekundärpublikationen erfolgte in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE parallel zur Suche nach relevanten Primärstudien. 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 15.10.2008. Darüber hinaus wurden Studienregister durchsucht sowie die Hersteller von Insulin Aspart (Novo Nordisk Pharma GmbH), Insulin Lispro (Lilly Deutschland GmbH) und Insulin Glulisin (Sanofi-Aventis Pharma Deutschland GmbH) bezüglich relevanter veröffentlichter oder unveröffentlichter Studien angefragt. Eingeschlossen wurden randomisierte kontrollierte Studien mit einer Laufzeit von mindestens 24 Wochen, in denen mindestens 1 der 3 genannten kurzwirksamen Insulinanaloga im Rahmen der gültigen europäischen Zulassung untersucht wurde.

Das Literaturscreening wurde von 2 Reviewern unabhängig voneinander durchgeführt. Nach einer Bewertung des Verzerrungspotenzials wurden die Ergebnisse der einzelnen Studien –

nach Therapievergleichen geordnet – den jeweiligen Therapiezielen und Zielgrößen gegenübergestellt und beschrieben.

Bei dem vorliegenden Vorbericht handelt es sich um eine vorläufige Bewertung des IQWiG, zu der Stellungnahmen eingereicht werden können (Anhörung). Das Ende der Stellungnahmefrist wird auf den Internetseiten des Instituts unter [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de) bekannt gegeben. Gegebenenfalls wird eine wissenschaftliche Erörterung zur Klärung unklarer Aspekte aus den schriftlichen Stellungnahmen durchgeführt. Der Vorbericht wird zusätzlich einem externen Review unterzogen. Im Anschluss an die Anhörung wird das IQWiG einen Abschlussbericht erstellen.

## **Ergebnisse**

Insgesamt wurden 4 Studien als relevant für die Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung identifiziert. In einer der Studien waren neben Jugendlichen auch Erwachsene eingeschlossen. Für die interessierende Patientenpopulation der Jugendlichen wurden Subgruppenauswertungen angefordert. Keine der 4 Studien war darauf ausgerichtet, den langfristigen Zusatznutzen der kurzwirksamen Insulinanaloga zu untersuchen.

Bei einer der eingeschlossenen Studien handelte es sich um eine dreiarmlige Studie mit den Behandlungsarmen Insulin Aspart, Insulin Lispro und Humaninsulin (Studie 2126). Aus dieser Studie lagen sowohl Daten für den Vergleich der kurzwirksamen Insulinanaloga mit Humaninsulin als auch für den Direktvergleich der Insulinanaloga untereinander vor. Insgesamt waren zu den folgenden Therapievergleichen Daten vorhanden:

- Insulin Aspart vs. Humaninsulin (2 Studien: 1507, 2126)
- Insulin Lispro vs. Humaninsulin (2 Studien: 2126, Z015)
- Insulin Aspart vs. Insulin Lispro (1 Studie: 2126)
- Insulin Glulisin vs. Insulin Lispro (1 Studie: D3001)

Zum Vergleich von Insulin Glulisin gegenüber Humaninsulin und von Insulin Aspart gegenüber Insulin Glulisin wurden keine relevanten Studien identifiziert.

In allen 4 eingeschlossenen Studien wurde die Anwendung der kurzwirksamen Insulinanaloga in der intensivierten Insulintherapie mittels multipler Injektion untersucht. Es fand sich keine relevante Langzeitstudie zur Anwendung in der Insulinpumpentherapie.

Die Behandlungsdauer betrug in den Studien 24 bis 26 Wochen (ohne Run-in-Phase; 1507, 2126, D3001) bzw. 12 Monate (Z015). Die Aussagen des Berichts basieren daher ausschließlich auf Ergebnissen mit einer vergleichsweise kurzen Laufzeit. Eine zusammenfassende Übersicht über die Beleglage für die im Bericht genannten

patientenrelevanten Zielgrößen findet sich in Tabelle 32. Die Übersicht zeigt, dass selbst zu denjenigen Zielgrößen, die in Studien kürzerer Laufzeit untersucht werden können, kaum belastbare Daten für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen vorliegen.

### *Informationen zu Zielgrößen*

Zu den vorab definierten Zielgrößen Mortalität und Folgekomplikationen lagen keine relevanten Studien vor. Zu Todesfällen, stationären Behandlungen, ketoazidotischen Komata und durch Hyperglykämie bedingter Symptomatik fanden sich für sämtliche Studien Angaben im Rahmen der Sicherheitsauswertungen zu unerwünschten Ereignissen. Aufgrund der vergleichsweise geringen Patientenzahlen und der kurzen Dauer der Studien traten allerdings kaum entsprechende Ereignisse auf. Aufgrund der unzureichenden Datenlage und der zudem geringen Datenmenge bleibt der Zusatznutzen der kurzwirksamen Insulinaloga bezüglich dieser Zielgrößen daher unklar.

Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Therapiezufriedenheit wurden lediglich in jeweils einer Studie zum Vergleich von Insulin Aspart mit Humaninsulin (1507) und von Insulin Lispro mit Humaninsulin (Z015) erhoben. In der Studie 1507 waren die präsentierten Daten aufgrund intransparenter Angaben zur Validierung des verwendeten Messinstruments jedoch nicht interpretierbar. Für die Studie Z015 ging aus den Angaben in der PROQOLID-Datenbank hervor, dass das verwendete Messinstrument nicht für die Patientenpopulation der unter 18-Jährigen validiert war. Aus den erhobenen Daten ließen sich daher keine verlässlichen Aussagen ableiten.

Zu Hypoglykämien, zum HbA1c-Wert, zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen und zu Studienabbruchern wegen unerwünschter Ereignisse fanden sich in allen 4 Studien Informationen. Selbst für diese Zielgrößen waren die Ergebnisdarstellungen aber weitestgehend unzureichend, obwohl vom jeweiligen Studiensponsor der Studienbericht bereitgestellt wurde. Unabhängig von der Validität der erhobenen Daten zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Insulinaloga und Humaninsulin. Hinsichtlich des Vergleichs der Insulinaloga untereinander lag lediglich bezogen auf die symptomatischen nächtlichen Hypoglykämien ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin Lispro und Insulin Glulisin zuungunsten von Insulin Glulisin vor. Die Messsicherheit der Ergebnisse zu diesen Ereignissen war jedoch niedrig. Daher ließ sich aus den vorliegenden Daten kein Hinweis auf einen Nachteil von Insulin Glulisin gegenüber Insulin Lispro ableiten.

### *Hypoglykämien unter Berücksichtigung der langfristigen Blutzuckerkontrolle*

Aus der gemeinsamen Betrachtung von Blutzuckeränderung und schweren Hypoglykämien (inklusive nächtlichen) ergab sich für die 3 kurzwirksamen Insulinaloga im Vergleich zu Humaninsulin oder im Direktvergleich kein Beleg für einen Unterschied. Die Datenlage war

jedoch zumeist unzureichend, da schwere Hypoglykämien nicht häufig auftraten. Zudem lagen für diese Beurteilungen jeweils nur wenige Daten vor.

Nicht schwere, bestätigte Hypoglykämien, die eine Kombination aus erniedrigter Blutzuckermessung und hypoglykämischen Symptomen darstellen, wurden in keiner Studie separat berichtet. Den für die Subgruppe der Jugendlichen der Studie Z015 (Vergleich von Insulin Lispro mit Humaninsulin) übermittelten Analysen zu nicht schweren, bestätigten Hypoglykämien waren keine ausreichend auswertbaren Informationen zu entnehmen. Zu nicht schweren Hypoglykämien lagen daher für keine der 4 Studien ausreichend ergebnissichere Daten vor.

### *Schadenpotenzial*

Keine der relevanten Studien hatte das Ziel, die Langzeitsicherheit der kurzwirksamen Insulinanaloga für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen 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 Auswertung dieser Ereignisse zeigte jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den kurzwirksamen Insulinanaloga und Humaninsulin bzw. zwischen den Insulinanaloga untereinander. Die Ergebnisse sind aufgrund der Größe und Dauer der Studien allerdings nur von begrenzter Aussagekraft.

Im Rahmen der Sicherheitsauswertungen wurden zudem Todesfälle, die Anzahl von stationären Behandlungen und das Auftreten von diabetischen Ketoazidosen berichtet. Todesfälle traten in keiner der eingeschlossenen Studien auf. Bezogen auf die diabetischen Ketoazidosen lagen in der Insulin Aspart-Gruppe numerisch auffällig häufiger entsprechende Ereignisse vor als in der Humaninsulin-Gruppe. Der Unterschied war zwischen den Behandlungsgruppen nicht statistisch signifikant. Insgesamt ergab sich für die o. g. Zielgrößen aus den verfügbaren Daten kein Beleg für einen Vorteil einer der untersuchten Therapieoptionen.

In der Gesamtschau der Ergebnisse ergab sich somit für die 3 kurzwirksamen Insulinanaloga kein Beleg für einen höheren oder niedrigeren Schaden gegenüber Humaninsulin oder untereinander.

### **Ergänzende Darstellung der Kurzzeiteffekte**

In Ergänzung zur Bewertung des Nutzens der kurzwirksamen Insulinanaloga bei einer langfristigen Anwendung wurden zusätzlich Ergebnisse aus Studien mit einer Mindestlaufzeit von 12 Wochen dargestellt, um zu prüfen, ob sich aus den Kurzzeiteffekten Anhaltspunkte für Effektunterschiede zwischen den kurzwirksamen Insulin und Humaninsulin ergeben. Es wurden 9 Studien (davon 1 Subgruppe einer Studie mit Erwachsenen und Jugendlichen) zu der interessierenden Gruppe der Kinder und Jugendlichen identifiziert. Sämtliche Studien

waren zum Vergleich von Insulin Aspart oder Insulin Lispro jeweils gegenüber Humaninsulin. Aus diesen ergab sich für die präprandiale Gabe im Rahmen einer Basis-Bolus-Therapie kein Nachweis für einen Vorteil der kurzwirksamen Insulinanaloga gegenüber Humaninsulin. Hinsichtlich der postprandialen Gabe ließ sich bei gemeinsamer Betrachtung der Blutzuckersenkung und der schwerwiegenden Hypoglykämien nicht ausschließen, dass die kurzwirksamen Insulinanaloga für bestimmte Patientensubpopulationen einen Nachteil gegenüber der präprandialen Humaninsulingabe haben.

Für die Anwendung der kurzwirksamen Insulinanaloga in der Pumpentherapie lag lediglich eine Studie vor. Aus dieser ergab sich kein Nachweis für einen Vorteil der kurzwirksamen Insulinanaloga gegenüber Humaninsulin.

### **Fazit**

Es gibt keinen Beleg für einen Zusatznutzen der kurzwirksamen Insulinanaloga gegenüber Humaninsulin oder im Direktvergleich untereinander. Auch gibt es keinen Beleg für einen höheren oder geringeren Schaden der kurzwirksamen Insulinanaloga gegenüber Humaninsulin oder im Direktvergleich untereinander.

Für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit kurzwirksamen Insulinanaloga lagen ausschließlich Studien mit einer maximalen Behandlungsdauer von 1 Jahr vor. In allen Studien wurden die kurzwirksamen Insulinanaloga im Rahmen einer Basis-Bolus-Therapie untersucht, wobei keine relevanten Studien zur Anwendung in der Pumpentherapie identifiziert wurden. Es lagen keine Langzeitstudien vor, die auf die Untersuchung von mikro- und makrovaskulären Folgeerkrankungen ausgerichtet waren. Es fehlen zudem valide Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Therapiezufriedenheit.