

IQWiG-Berichte - Jahr: 2007 Nr. 22

Kurzwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1

Abschlussbericht

Auftrag A05-02
Version 1.0
Stand: 30.03.2007

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Kurzwirksame Insulinanaloga zur Behandlung bei Diabetes mellitus Typ 1

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

22.02.2005

Interne Auftragsnummer:

A05-02

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. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden.

Externe Sachverständige:

1. An der Berichterstellung unmittelbar beteiligt:

- Univ. Doz. Dr. Andrea Siebenhofer-Kroitzsch, Med. Universitätsklinik Graz, Österreich
- Dr. Karl Horvath, Med. Universitätsklinik Graz, Österreich
- Dr. Klaus Jeitler, Med. Universitätsklinik Graz, Österreich

2. Externes Review des Vorberichts:

- Prof. Dr. med. Wolfgang Kerner, Klinikum Karlsburg, Abteilung Diabetes und Stoffwechselerkrankungen, Karlsburg
- Priv. Doz. Dr. med. Bernd Richter, Cochrane Metabolic and Endocrine Disorders Review Group, Medizinische Einrichtungen der Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf

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.

Der vorliegende Bericht soll wie folgt zitiert werden:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Kurzwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1. Abschlussbericht A05-02. Köln: IQWiG; 2007.

KURZFASSUNG

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss erteilte dem Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen den Auftrag, eine Nutzenbewertung der kurzwirksamen Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1 durchzuführen.

Fragestellung

Ziele der vorliegenden Untersuchung waren

- die Nutzenbewertung einer langfristigen Behandlung mit einem kurzwirksamen Insulinanalogon im Vergleich zu einer Behandlung mit kurzwirksamem Humaninsulin sowie
- die vergleichende Nutzenbewertung kurzwirksamer Insulinanaloga untereinander

jeweils bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 hinsichtlich patientenrelevanter Therapieziele (insbesondere Morbidität, Mortalität, Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse).

Bewertet wurden alle zum Zeitpunkt der Berichtserstellung in Deutschland zugelassenen und erhältlichen kurzwirksamen Insulinanaloga: Insulin Aspart, Insulin Glulisin und Insulin Lispro. Die Nutzenbewertung beruht auf der Gegenüberstellung und Abwägung von erwünschten und unerwünschten Effekten der jeweiligen Substanzen (Nutzen-Schaden-Abwägung).

Methoden

Die Bewertung wurde auf Grundlage randomisierter kontrollierter Studien zu den oben genannten Fragestellungen durchgeführt. Hierzu wurde eine systematische Literaturrecherche in den Datenbanken MEDLINE (einschließlich Pre-MEDLINE), EMBASE und CENTRAL durchgeführt. Erfasst wurde der Zeitraum bis August 2006. Darüber hinaus wurden Literaturverzeichnisse relevanter Sekundärpublikationen (systematische Übersichten, HTA-Berichte), Studienregister, Studienergebnisregister und öffentlich zugängliche Zulassungsunterlagen durchsucht sowie die Hersteller von Insulin Aspart, Insulin Lispro und Insulin Glulisin bez. relevanter veröffentlichter oder unveröffentlichter Studien angefragt.

Schließlich wurde im September/Oktober 2006 im Rahmen eines Stellungnahmeverfahrens zu einer Vorversion des Berichts (Vorbericht) nach weiteren themenrelevanten Studien gefragt.

Eingeschlossen wurden Studien mit einer Laufzeit von mindestens 24 Wochen, in denen eines der 3 genannten kurzwirksamen Insulinanaloga untersucht wurde, entweder im Vergleich zu

einer Behandlung mit kurzwirksamem Humaninsulin (Normalinsulin) oder einem anderen der 3 Insulinanaloga. Das Literaturscreening wurde von 2 Reviewern unabhängig voneinander durchgeführt.

Nach einer Bewertung der Studienqualität wurden die Ergebnisse der einzelnen Studien nach Therapiezielen und Zielgrößen geordnet gegenübergestellt und beschrieben.

Die vorläufige Nutzenbewertung des IQWiG, der Vorbericht, wurde im Internet veröffentlicht und zur Stellungnahmen freigegeben (Anhörung). Dabei wurde insbesondere nach folgenden Aspekten gefragt:

- Vollständigkeit des Literaturscreenings,
- Interpretation der eingeschlossenen Studien,
- berichtsspezifische Methodik.

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

Ergebnisse

Ergebnis der Recherche

Die Literaturrecherche ergab 9 publizierte relevante Studien und 6 weitere Studien potenzieller Relevanz, die nicht vollständig publiziert waren (5 Studien) oder deren Ergebnisse auf Grund der Qualität der vorliegenden Publikationen nicht interpretierbar waren (1 Studie). 8 der 9 Studien waren Vergleichsstudien zwischen kurzwirksamen Insulinanaloga und Humaninsulin (Insulin Aspart: 2 Studien, Insulin Lispro: 6 Studien, Insulin Glulisin: keine Studie), die neunte Studie war eine direkte Vergleichsstudie zwischen 2 Insulinanaloga (Insulin Glulisin vs. Insulin Lispro). Sämtliche in die Nutzenbewertung eingeschlossene Studien waren nicht verblindet und wiesen grobe Mängel bez. der Studien- und/oder Publikationsqualität auf. In allen Studien wurde die Prüfmedikation im Rahmen einer intensivierten Insulintherapie mittels multipler subkutaner Injektionen, additiv zu Basalinsulin, untersucht. Studien mit einer Dauer über ≥ 24 Wochen zur Insulinpumpentherapie fanden sich nicht. Ebenso fanden sich keine vollständig publizierten Studien mit Kindern und Jugendlichen.

Folgekomplikationen und Mortalität

Bezüglich der langfristigen Auswirkungen auf das Risiko diabetesbedingter Folgekomplikationen und der Gesamtsterblichkeit ließen sich aus den Studien keine Aussagen treffen.

Hyperglykämien

Schwerwiegende hyperglykämische Ereignisse einschließlich Ketoazidosen traten in allen Studien kaum auf. Die Studien waren nicht darauf angelegt und geeignet, den Nutzen der Insulinaloga bez. der Vermeidung schwerwiegender hyperglykämischer Ereignisse nachzuweisen.

Stationäre Behandlungen

Hinsichtlich des Effekts der Insulinaloga auf die Notwendigkeit stationärer Behandlungen ließen sich aus den Studien keine Aussagen treffen.

Blutzuckersenkung, gemessen am HbA1c

Für beide Aspart-Studien wurde eine statistisch signifikant stärkere Blutzuckersenkung unter Insulin Aspart gegenüber Humaninsulin um ca. 0,1% (HbA1c) berichtet. Beide Studien waren als Nichtunterlegenheitsstudien angelegt. Der beobachtete Unterschied einschließlich der Grenzen des 95%-Konfidenzintervalls lag unterhalb der vorab definierten Irrelevanzgrenze. Da in beiden Studien die Basalinsulin-Dosis in der Insulin Aspart-Gruppe jeweils statistisch signifikant höher als in der Humaninsulin-Gruppe lag, wurden adjustierte Analysen in öffentlich zugänglichen Zulassungsunterlagen präsentiert. Nach Adjustierung bestand demnach in keiner der beiden Studien ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen. Eine weitere adjustierte Analyse wurde auch in der Publikation einer der Studien präsentiert; hier blieb der Unterschied signifikant. In den Studienberichten, die (allerdings unvollständig) im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens von der Firma Novo Nordisk vorgelegt wurden, lagen diesbezüglich keine Auswertungen vor. Insgesamt sind die beobachteten Unterschiede nach eigener Studiendefinition klinisch nicht relevant und nach Adjustierung für die Basalinsulin-Dosis möglicherweise auch nicht statistisch signifikant.

Für Insulin Lispro zeigte die metaanalytische Zusammenfassung der 12-Monats-Studien bez. der Änderung des HbA1c keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Auch in den beiden 6-Monats-Studien zeigte sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied.

Die direkte Vergleichsstudie zwischen Insulin Glulisin und Insulin Lispro zeigte bez. der HbA1c-Senkung ebenfalls keinen Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Schwerwiegende Hypoglykämien

Bezüglich schwerwiegender Hypoglykämien insgesamt zeigte sich in keiner der 9 Studien ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Die metaanalytische Zusammenfassung der 6-Monatsstudien mit Insulin Aspart bzw. der 12-Monats-Studien mit Insulin Lispro zeigte für keines der beiden Insulinaloga einen Unterschied im Vergleich mit Humaninsulin. In einer 6-Monats-Studie bei Patienten mit einem hohen Risiko für schwerwiegende Hypoglykämien (Insulin Lispro) bestand ein numerisch auffälliger, statistisch nicht signifikanter Unterschied zu Gunsten von Insulin Lispro bez. der Ereignisrate.

Die Rate der Patienten, die mindestens ein solches Ereignis erlitten, unterschied sich jedoch nicht. Insgesamt ergab sich aus den Studien kein Nachweis dafür, dass eine der untersuchten Behandlungsoptionen bez. schwerwiegender Hypoglykämien einer anderen überlegen wäre.

Für die Rate schwerwiegender nächtlicher Hypoglykämien zeigte sich zwischen Insulin Aspart und Humaninsulin kein statistisch signifikanter Unterschied. Hinsichtlich des Anteils der Patienten mit mindestens einem solchen Ereignis waren die Ergebnisse zwischen den Publikationen widersprüchlich. Die Validität dieser Ergebnisse ist zudem auf Grund von Hinweisen auf eine Verzerrung zu Gunsten von Insulin Aspart, bedingt durch einen Unterschied hinsichtlich der Therapieoptimierung, generell stark eingeschränkt. Aus den vorliegenden Daten lässt sich kein Vorteil von Insulin Aspart bez. der Reduktion des Risikos für schwerwiegende nächtliche Hypoglykämien belegen.

Hinsichtlich der Anzahl schwerwiegender nächtlicher Hypoglykämien unter Insulin Lispro lagen lediglich für die Untergruppe der Patienten mit einer gestörten Hypoglykämiewahrnehmung Informationen vor. Es zeigte sich ein numerisch auffälliger, statistisch nicht signifikanter Unterschied zu Gunsten von Insulin Lispro. Dieser Unterschied relativierte sich auf Grund einer höheren (ebenfalls nicht statistisch signifikanten) Anzahl schwerwiegender Hypoglykämien unter Insulin Lispro tagsüber.

In der Studie 3001 zum Vergleich von Insulin Glulisin und Insulin Lispro zeigte sich bezüglich schwerwiegender nächtlicher Hypoglykämien ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zu Gunsten von Insulin Lispro. Aus dieser einzelnen Studie allein, die auf die Untersuchung der Wirksamkeit und nicht auf den Vergleich bez. schwerwiegender Hypoglykämien ausgerichtet war, lässt sich nicht der sichere Nachweis einer Überlegenheit von Insulin Lispro folgern, es ergibt sich aber ein entsprechender Hinweis.

Lebensqualität

Angaben zur Lebensqualität fanden sich nur für eine Untergruppe der Patienten einer Aspart-Studie und für 2 Lispro-Studien.

Für die deutschsprachige Subpopulation einer der beiden Aspart-Studien wurden in einer separaten Publikation Ergebnisse zur Lebensqualität präsentiert. Die Publikation ließ wesentliche methodische Fragen offen. In einer der 3 primären Outcome-Domänen, „diet restrictions“, zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zu Gunsten von Insulin Aspart, in den beiden anderen nicht. Durch die unterschiedliche Vorgabe eines Spritz-Ess-Abstandes zwischen den Behandlungsgruppen ließ sich der Effekt in der Domäne „diet restrictions“ nicht zwingend auf die Verwendung von Insulin Aspart zurückführen, sondern war möglicherweise durch eben diese Vorgaben bedingt. Im Gesamtscore und in einer nachträglich durchgeführten Responderanalyse, die allerdings nur mit Einschränkung zu verwerten war, zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

In 2 Insulin Lispro-Studien zeigte sich bez. der dort erhobenen Lebensqualitätsparameter kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Die Informationen waren jedoch nicht ausreichend transparent, um hieraus eine Gleichwertigkeit der Behandlungsoptionen zu postulieren. Es ließ sich daher auch nicht ableiten, ob die Vorgabe eines festen Spritz-Ess-Abstandes für Humaninsulin sowie möglicherweise auch für Insulin Lispro – wie aus der Publikation einer gepoolten Analyse eines Studienzentrums von drei multizentrischen Insulin Lispro-Studien, allerdings nicht aus den entsprechenden einzelnen Studienberichten hervorging – zu diesem Ergebnis geführt hat.

Behandlungszufriedenheit

In der Hauptpublikation sowie dem Studienbericht einer der Aspart-Studien wurde von einem statistisch signifikanten Unterschied im Gesamtscore des Diabetes-Treatment-Satisfaction-Questionnaires zu Gunsten von Insulin Aspart bei der Untergruppe der Patienten aus England berichtet. Für die deutschsprachige Subpopulation fanden sich ausschließlich in einer Zusatzpublikation detaillierte Ergebnisse. Auch in dieser Gruppe zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied im Gesamtscore zu Gunsten von Insulin Aspart.

Für beide Untergruppen beruhte der Unterschied in der Behandlungszufriedenheit zwischen den beiden Behandlungsgruppen insbesondere auf Zielgrößen, die die Annehmlichkeit und/oder Flexibilität der Behandlung beschreiben. Ob der beobachtete Effekt daher durch die Vorgabe eines festen Spritz-Ess-Abstandes in der Humaninsulin-Gruppe bedingt ist oder tatsächlich auf Insulin Aspart zurückgeführt werden kann, ist unklar.

In 2 Lispro-Studien zeigte sich bez. der Behandlungszufriedenheit kein Unterschied zwischen den Gruppen. Die Informationen waren jedoch, wie auch bez. der Lebensqualität, nicht ausreichend transparent. Es ließ sich nicht klären, ob die Vorgabe eines festen Spritz-Ess-Abstandes für Humaninsulin sowie möglicherweise auch für Insulin Lispro – wie aus der Publikation einer gepoolten Analyse eines Studienzentrums von drei multizentrischen Insulin Lispro-Studien, allerdings nicht aus den entsprechenden einzelnen Studienberichten hervorging – zu diesem Ergebnis geführt hat.

In der direkten Vergleichsstudie mit Insulin Glulisin und Insulin Lispro zeigte sich bez. der Behandlungszufriedenheit zwischen den beiden Behandlungsgruppen kein statistisch signifikanter Unterschied.

Sonstige unerwünschte Ereignisse

Weder für Insulin Aspart noch für Insulin Lispro ließ sich bez. unerwünschter, nicht hypoglykämischer Ereignisse ein eindeutiger Vor- oder Nachteil gegenüber Humaninsulin im Rahmen der Sicherheitsevaluation ableiten. Randomisierte kontrollierte Studien mit dem Ziel des Nachweises der Langzeitsicherheit, insbesondere zur Klärung der klinischen Relevanz der präklinischen Ergebnisse zur Mitogenität, wurden allerdings nicht identifiziert.

Auch in der direkten Vergleichsstudie zwischen Insulin Glulisin oder Insulin Lispro ergab sich kein Hinweis zu Gunsten einer der beiden Therapieoptionen.

Untergruppenanalysen

Geschlechts- oder altersspezifische Aussagen ließen sich aus den vorliegenden Studien kaum ableiten. Es lagen keine Hinweise vor, dass sich die Ergebnisse für Männer oder Frauen bzw. für unterschiedliche Altersgruppen erwachsener Patienten unterscheiden. Relevante, vollständig publizierte Studien mit Kindern unter 12 Jahren lagen nicht vor. Allerdings wurden 2 potenziell relevante, unpublizierte Studien mit Insulin Aspart bei Kindern identifiziert.

Bezüglich Begleiterkrankungen lagen keine detaillierten Analysen in den vorliegenden Publikationen vor. Da Patienten mit schwerwiegenden Begleiterkrankungen generell aus den meisten der relevanten Studien ausgeschlossen wurden, lassen sich für diese Patienten kaum Aussagen aus den vorliegenden Studien treffen.

Speziell zu Patienten mit einem hohen Risiko für schwerwiegende Hypoglykämien auf Grund von Hypoglykämiewahrnehmungsstörungen lag eine Studie mit Insulin Lispro vor (GVAD). Es ergab sich kein sicherer Nachweis für einen Vorteil einer der beiden Behandlungsoptionen.

Ebenfalls mit Insulin Lispro wurde die Studie Persson 2002 mit Schwangeren durchgeführt. Auch hier ergab sich kein Nachweis für einen Vorteil von Insulin Lispro oder Humaninsulin.

Fazit

Erwachsene Patienten

Der Nutzen von Insulin Aspart im Vergleich mit Humaninsulin bei erwachsenen Patienten ist auf Grund fehlender oder mangelhafter Daten unklar und ein Zusatznutzen damit nicht belegt.

Bei Patienten, bei denen nicht ein über das übliche Maß hinaus erhöhtes Hypoglykämierisiko besteht, liefern die Studien zu Insulin Lispro in der Gesamtschau ähnliche Ergebnisse im Vergleich zu Humaninsulin. Für Patienten mit einem erhöhten Risiko für schwerwiegende Hypoglykämien ist auf Grundlage der vorliegenden Daten unklar, ob Insulin Lispro einen Zusatznutzen hat.

Wegen fehlender Daten gibt es keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Insulin Glulisin gegenüber Humaninsulin.

Es gibt einen Hinweis für einen Zusatznutzen von Insulin Lispro gegenüber Insulin Glulisin. Dieser Hinweis beruht ausschließlich auf einer geringeren Rate schwerwiegender nächtlicher Hypoglykämien unter Insulin Lispro, die in einer Studie beobachtet wurde. Weitere direkte Vergleichsstudien zwischen 2 kurzwirksamen Insulinanaloga lagen nicht vor.

Der Nutzen der Insulinanaloga für die Insulinpumpentherapie ist unklar. Es liegen lediglich Kurzzeitstudien vor, anhand derer der patientenrelevante Nutzen der Insulinanaloga bei einer langfristigen Anwendung nicht bewertet werden kann.

Kinder und Jugendliche

Für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen sind von den kurzwirksamen Insulinanaloga lediglich Insulin Aspart und Insulin Lispro zugelassen. Der Nutzen dieser beiden Insulinanaloga bei Kindern und Jugendlichen ist unklar.

Es liegen lediglich Kurzzeitstudien vollständig publiziert vor, anhand derer der patientenrelevante Nutzen der Insulinanaloga bei einer langfristigen Anwendung nicht bewertet werden kann. Für Kinder und Jugendliche wurden auch Langzeitstudien identifiziert, die allerdings auf Grund fehlender vollständiger Publikationen sowie nicht zur Verfügung gestellter Daten seitens des Sponsors dieser Langzeitstudien (Novo Nordisk) nicht in die Nutzenbewertung eingeschlossen werden konnten. Derzeit können daher keine abschließenden Aussagen in Bezug auf den Nutzen der Insulinanaloga für Kinder und Jugendliche gemacht werden.

Dies gilt auch für eine Anwendung im Rahmen einer Insulinpumpentherapie.

Schlüsselworte: Insulin Aspart, Insulin Lispro, Insulin Glulisin, Insulinanaloga, Humaninsulin, Diabetes mellitus Typ 1, Systematische Übersicht

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
KURZFASSUNG	V
INHALTSVERZEICHNIS	XII
TABELLENVERZEICHNIS	XV
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	XVIII
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	XX
1 HINTERGRUND	1
2 ZIELE DER UNTERSUCHUNG	5
3 PROJEKTABLAUF	6
3.1 Verlauf des Projekts	6
3.2 Zusammenfassung der Änderungen im Vergleich zum Vorbericht	6
4 METHODEN	8
4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung	8
4.1.1 Population.....	8
4.1.2 Intervention und Vergleichsbehandlung	8
4.1.3 Zielgrößen	8
4.1.4 Studientypen.....	9
4.1.5 Sonstige Studiencharakteristika	9
4.1.6 Ein-/Ausschlusskriterien	10
4.2 Informationsbeschaffung	11
4.2.1 Literaturrecherche	11
4.2.2 Suche nach weiteren publizierten und nicht publizierten Studien	12
4.2.3 Identifizierung relevanter Studien.....	12
4.2.4 Suche nach zusätzlichen Informationen zu relevanten Studien	13
4.2.5 Informationen aus der Anhörung zum Vorbericht	13
4.3 Informationsbewertung	14
4.4 Informationssynthese und -analyse	16
4.4.1 Meta-Analyse	16
4.4.2 Sensitivitätsanalyse	16
4.4.3 Subgruppenanalyse.....	16
4.5 Änderungen im Vergleich zum Berichtsplan	17
4.5.1 Änderungen während der Erstellung des Vorberichts.....	17

4.5.2	Änderungen nach Veröffentlichung des Vorberichts.....	17
5	ERGEBNISSE	18
5.1	Ergebnisse der Informationsbeschaffung	18
5.1.1	Ergebnis der Literaturrecherche	18
5.1.2	Studienregister.....	20
5.1.3	Öffentlich zugängliche Zulassungsunterlagen	20
5.1.4	Industriedaten	22
5.1.4.1	Anfrage an Hersteller kurzwirksamer Insulinanaloga.....	22
5.1.4.2	Übermittlung von Daten.....	23
5.1.4.3	Konsequenzen der Übermittlung von Daten seitens der Hersteller	24
5.1.5	Antworten auf Anfragen an Autoren.....	25
5.1.6	Suche in Kongressbänden großer Diabeteskongresse des Jahres 2006.....	27
5.1.7	Informationen aus der Anhörung	27
5.1.8	Resultierender Studienpool	29
5.2	Charakteristika der in die Bewertung eingeflossenen Studien	33
5.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen	33
5.2.2	Studien- und Publikationsqualität	46
5.3	Ergebnisse zu Therapiezielen	52
5.3.1	Folgekomplikationen und Mortalität.....	52
5.3.2	Stationäre Behandlungen.....	54
5.3.3	Hyperglykämie	54
5.3.4	Blutzuckerkontrolle und Hypoglykämien	57
5.3.4.1	Ausmaß der Blutzuckersenkung.....	57
5.3.4.2	Definition einer Hypoglykämie.....	64
5.3.4.3	Schwerwiegende Hypoglykämien.....	67
5.3.4.4	Schwerwiegende nächtliche Hypoglykämien	74
5.3.4.5	Hypoglykämierate insgesamt	82
5.3.5	Lebensqualität und Behandlungszufriedenheit	84
5.3.5.1	Ergebnisse zur Lebensqualität.....	84
5.3.5.2	Ergebnisse zur Behandlungszufriedenheit	89
5.3.6	Unerwünschte Ereignisse	96
5.4	Subgruppenanalysen	104
5.4.1	Geschlecht	104
5.4.2	Alter.....	104
5.4.3	Begleiterkrankungen	105

5.4.4	Spezielle Patientengruppen	105
5.5	Zusammenfassung.....	106
6	DISKUSSION	114
6.1	Relevante Studien zur Fragestellung des Berichts	114
6.2	Studien mit Kindern und/oder Jugendlichen	119
6.3	Studien zur Insulinpumpentherapie.....	121
6.4	Spritz-Ess-Abstand und postprandiale Blutzuckerwerte.....	121
6.5	Lebensqualität	125
6.6	Unerwünschte Ereignisse, Mitogenität.....	126
6.7	Projektspezifische Methodik	127
6.8	Weitere inhaltliche Aspekte.....	130
6.9	Forderung nach hochwertigen Langzeitstudien.....	131
7	FAZIT.....	134
8	LISTE DER EINGESCHLOSSENEN STUDIEN	135
9	LITERATUR.....	138
	ANHANG A - SUCHSTRATEGIE	150
	ANHANG B - LISTE DER IM VOLLTEXT ÜBERPRÜFTEN, ABER AUSGESCHLOSSENEN PUBLIKATIONEN MIT AUSSCHLUSSGRÜNDEN.....	160
	ANHANG C - LISTE DER GESCREENTEN SYSTEMATISCHEN ÜBERSICHTEN 164	
	ANHANG D - BISLANG UNVERÖFFENTLICHTE INFORMATIONEN PHARMAZEUTISCHER UNTERNEHMEN.....	166
	ANHANG E - ANFRAGEN AN AUTOREN UND SONSTIGE AN STUDIEN BETEILIGTE PERSONEN UND DEREN ANTWORTEN.....	168
	ANHANG F – ANGABEN ZU DEN ASPART-STUDIEN AUS FDA-DOKUMENTEN 169	
	ANHANG G – KURZZEITSTUDIEN MIT KINDERN/JUGENDLICHEN.....	171
	ANHANG H – KURZZEITSTUDIEN ZUR INSULINPUMPENTHERAPIE	177
	ANHANG I – PROTOKOLL DER WISSENSCHAFTLICHEN ERÖRTERUNG	179

Eine Zusammenstellung von zum Vorbericht eingegangenen Stellungnahmen findet sich in einem separaten Dokument. Dieses Dokument kann unter <http://www.iqwig.de> abgerufen werden.

TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1: Aussagen zur Mitogenität und Kanzerogenität in öffentlich zugänglichen wissenschaftlichen Bewertungen der EMEA und FDA	3
Tabelle 2: Studienpool zur Fragestellung Insulinanaloga vs. Humaninsulin.....	29
Tabelle 3: Studienpool zur Fragestellung Insulinanaloga vs. Insulinanaloga.....	30
Tabelle 4: Bewertete Studien – Übersicht zur Fragestellung Insulinanaloga vs. Humaninsulin – Studien mit Insulin Aspart.....	35
Tabelle 5: Bewertete Studien – Übersicht zur Fragestellung Insulinanaloga vs. Humaninsulin – Studien mit Insulin Lispro	36
Tabelle 6: Bewertete Studien – Übersicht zur Fragestellung Insulinanaloga vs. Insulinanaloga	37
Tabelle 7: Diabetes bezogene Ein-/Ausschlusskriterien für Patienten: Insulin Aspart vs. Humaninsulin	38
Tabelle 8: Diabetes bezogene Ein-/Ausschlusskriterien für Patienten – Insulin Lispro vs. Humaninsulin	39
Tabelle 9: Diabetes bezogene Ein-/Ausschlusskriterien für Patienten – Insulin Glulisin vs. Insulin Lispro.....	40
Tabelle 10: Zielwerte und Therapieschemata in den eingeschlossenen Studien – Insulin Aspart vs. Humaninsulin	40
Tabelle 11: Zielwerte und Therapieschemata in den eingeschlossenen Studien – Insulin Lispro vs. Humaninsulin.....	41
Tabelle 12: Zielwerte und Therapieschemata in den eingeschlossenen Studien zur Fragestellung Insulinanaloga vs. Insulinanaloga.....	42
Tabelle 13: Charakterisierung der Studienpopulation – Insulin Aspart vs. Humaninsulin.....	43
Tabelle 14: Charakterisierung der Studienpopulation – Insulin Lispro vs. Humaninsulin.....	44
Tabelle 15: Charakterisierung der Studienpopulation zur Fragestellung Insulinanaloga vs. Insulinanaloga.....	45
Tabelle 16: Qualität der Studien und Publikationen – Insulin Aspart vs. Humaninsulin	49
Tabelle 17: Qualität der Studien und Publikationen – Insulin Lispro vs. Humaninsulin.....	50

Tabelle 18: Qualität der Studien und Publikationen zur Fragestellung Insulinanaloga vs. Insulinanaloga.....	51
Tabelle 19: Todesfälle in den relevanten Studien	53
Tabelle 20: Symptomatische und/oder schwerwiegende Hyperglykämien - Insulinanaloga vs. Humaninsulin	56
Tabelle 21: Symptomatische und/oder schwerwiegende Hyperglykämien - Insulinanaloga vs. Insulinanaloga.....	57
Tabelle 22: HbA1c (%) im Studienverlauf – Insulin Aspart vs. Humaninsulin	58
Tabelle 23: HbA1c (%) im Studienverlauf – Insulin Lispro vs. Humaninsulin.....	59
Tabelle 24: HbA1c (%) im Studienverlauf – Insulin Glulisin vs. Insulin Lispro	60
Tabelle 25: Definition des Ereignisses „Hypoglykämie“ in den einzelnen Studien zu Insulin Aspart	65
Tabelle 26: Definition des Ereignisses „Hypoglykämie“ in den einzelnen Studien zu Insulin Lispro.....	66
Tabelle 27: Definition des Ereignisses „Hypoglykämie“ – Studie 3001 (Insulin Glulisin vs. Insulin Lispro)	67
Tabelle 28: Rate schwerwiegender Hypoglykämien – Insulin Aspart vs. Humaninsulin.....	68
Tabelle 29: Rate schwerwiegender Hypoglykämien – Insulin Lispro vs. Humaninsulin.....	69
Tabelle 30: Rate schwerwiegender Hypoglykämien – Insulin Glulisin vs. Insulin Lispro.....	70
Tabelle 31: Schwerwiegende nächtliche Hypoglykämien – Insulin Aspart vs. Humaninsulin	79
Tabelle 32: Schwerwiegende nächtliche Hypoglykämien – Insulin Lispro vs. Humaninsulin	80
Tabelle 33: Schwerwiegende nächtliche Hypoglykämien – Insulin Glulisin vs. Insulin Lispro	81
Tabelle 34: Hypoglykämierate insgesamt in den einzelnen Studien.....	83
Tabelle 35: Ergebnisse zur Lebensqualität – Insulin Aspart vs. Humaninsulin.....	85
Tabelle 36: Ergebnisse zur Lebensqualität – Insulin Lispro vs. Humaninsulin.....	88
Tabelle 37: Ergebnisse zur Behandlungszufriedenheit – Insulin Aspart vs. Humaninsulin	91
Tabelle 38: Ergebnisse zur Behandlungszufriedenheit – Insulin Lispro vs. Humaninsulin	94

Tabelle 39: Ergebnisse zur Behandlungszufriedenheit – Insulin Glulisin vs. Insulin Lispro ..	96
Tabelle 40: Sonstige unerwünschte Ereignisse – Insulin Aspart vs. Humaninsulin	97
Tabelle 41: Sonstige unerwünschte Arzneimittelwirkungen – Insulin Lispro vs. Humaninsulin	98
Tabelle 42: Sonstige unerwünschte Ereignisse – Insulin Glulisin vs. Insulin Lispro	99
Tabelle 43: Monatliche Rate schwerwiegender nächtlicher Hypoglykämien in der DTSQs-ITT Population der Studie 3001	166
Tabelle 44: Monatliche Rate schwerwiegender nächtlicher Hypoglykämien in der DTSQc-ITT Population der Studie 3001	167
Tabelle 45: Übersicht über Autorenanfragen	168
Tabelle 46: FDA-Angaben zu den Studien 035 und 036 mit Insulin Aspart - HbA1c Efficacy Results	169
Tabelle 47: FDA-Angaben zu den Studien 035 und 036 mit Insulin Aspart - HbA1c Change from Baseline and Basal Insulin (U/kg) Adjustment at Month 6	169
Tabelle 48: FDA-Angaben zu den Studien 035 und 036 mit Insulin Aspart - Major Hypoglycemic Events during Run-In and Treatment Period	170

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1: Bibliografische Literaturrecherche und sonstiges Literaturscreening	19
Abbildung 2: Meta-Analyse Insulin Lispro vs. Humaninsulin; HbA1c-Veränderung, 12-Monats-Studien.....	63
Abbildung 3: Meta-Analyse Insulin Aspart vs. Humaninsulin; schwerwiegende Hypoglykämien des Grades B, 6-Monats-Studien	72
Abbildung 4: Meta-Analyse Insulin Aspart vs. Humaninsulin; schwerwiegende Hypoglykämien des Grades A und B, 6-Monats-Studien	72
Abbildung 5: Meta-Analyse Insulin Lispro vs. Humaninsulin; schwerwiegende Hypoglykämien, 12-Monats-Studien	73
Abbildung 6: Meta-Analyse Insulin Aspart vs. Humaninsulin; Gewichtsverlauf in den 6-Monats-Studien; Modell mit zufälligen Effekten.....	100
Abbildung 7: Meta-Analyse Insulin Aspart vs. Humaninsulin; Gewichtsverlauf in den 6-Monats-Studien; Modell mit festen Effekten	101
Abbildung 8: Meta-Analyse Insulin Lispro vs. Humaninsulin; Pharyngitis, als „schwer“ eingestuft	102
Abbildung 9: Meta-Analyse Insulin Lispro vs. Humaninsulin; Gewichtsverlauf in den 12-Monats-Studien; Modell mit festen Effekten	102
Abbildung 10: Meta-Analyse Insulin Lispro vs. Humaninsulin; Gewichtsverlauf in den 12-Monats-Studien; Modell mit zufälligen Effekten.....	102
Abbildung 11: Meta-Analyse Insulinaloga vs. Humaninsulin; HbA1c-Veränderung; zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse unter präprandialer bzw. postprandialer Gabe des Insulinalogons; Kurzzeitstudien mit Kindern und Jugendlichen.	173
Abbildung 12: Meta-Analyse Insulinaloga vs. Humaninsulin; HbA1c-Veränderung; zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse unter präprandialer Gabe des Insulinalogons; Kurzzeitstudien mit Kindern und Jugendlichen.....	174
Abbildung 13: Meta-Analyse Insulinaloga vs. Humaninsulin; HbA1c-Veränderung; zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse unter postprandialer Gabe des Insulinalogons; Kurzzeitstudien mit Kindern und Jugendlichen.....	174
Abbildung 14: Meta-Analyse Insulinaloga vs. Humaninsulin; schwerwiegende Hypoglykämien; zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse unter präprandialer bzw. postprandialer Gabe des Insulinalogons; Kurzzeitstudien mit Kindern und Jugendlichen.	175

Abbildung 15: Meta-Analyse Insulinanaloga vs. Humaninsulin; schwerwiegende Hypoglykämien; zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse unter präprandialer Gabe des Insulinanalogons; Kurzzeitstudien mit Kindern und Jugendlichen. 175

Abbildung 16: Meta-Analyse Insulinanaloga vs. Humaninsulin; schwerwiegende Hypoglykämien; zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse unter postprandialer Gabe des Insulinanalogons; Kurzzeitstudien mit Kindern und Jugendlichen. 176

Abbildung 17: Meta-Analyse Insulinanaloga vs. Humaninsulin; HbA1c-Änderung, Kurzzeitstudien zur Pumpentherapie..... 178

Abbildung 18: Meta-Analyse Insulinanaloga vs. Humaninsulin; schwerwiegende Hypoglykämien, Kurzzeitstudien zur Pumpentherapie. 178

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

Abkürzung	Bedeutung
ADA	American Diabetes Association
ANCOVA	Analysis of covariance (Kovarianzanalyse)
BMI	Body Mass Index
CDSR	Cochrane Database of Systematic Reviews
CENTRAL	Cochrane Central Register of Controlled Trials
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CSII	Continuous subcutaneous insulin infusion (Bezeichnung für subkutane Insulinpumpentherapie)
DARE	Database of Abstracts of Reviews of Effects
DDG	Deutsche Diabetesgesellschaft
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DQOLCTQ	Diabetes Quality of Life Clinical Trial Questionnaire
DSQOLS	Diabetes-Specific Quality of Life Scale
DTSQ	Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire, status version (DTSQs) bzw. change version (DTSQc)
EASD	European Association for the Study of Diabetes
EMBASE	Excerpta Medical Database
EMA	European Medicines Agency
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GHb	Glykosyliertes Hämoglobin
HbA1c	Unterfraktion „c“ des glykosylierten Hämoglobins (GHb)
HFS	Hypoglycaemia Fear Survey
HTA	Health Technology Assessment
ICH	International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use
IGF-I-Rezeptor	Insulinlike Growth Factor I
IIT	Intensivierte Insulintherapie
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention-to-Treat

Abkürzung	Bedeutung
IU	International Units
i.v.	Intravenös
KI	Konfidenzintervall
LOCF	Last Observation Carried Forward
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
N	Patientenzahl
NPH	Neutrales Protamin Hagedorn
PhRMA	Pharmaceutical Research and Manufacturers of America
RCT	Randomised controlled trial (Randomisierte kontrollierte Studie)
RR	Relatives Risiko
SD	Standardabweichung
SE	Standardfehler
UE	Unerwünschtes Ereignis
UL	Ultralente
vs.	versus
WBQ	Well Being Questionnaire
WHO	World Health Organization

1 HINTERGRUND

Insulin und Insulinanaloga

Die medikamentöse Blutzucker senkende Behandlung wird bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 immer mit Insulin durchgeführt. Für die Insulintherapie stehen zurzeit im Wesentlichen strukturell unverändertes Insulin (Humaninsulin), tierisches Insulin und Insulinanaloga zur Verfügung. Als Insulinanaloga bezeichnet man Insuline, die auf Basis der Molekülstruktur des Humaninsulins durch eine Modifikation der Aminosäuresequenz entwickelt wurden. Ziel einer solchen Modifikation ist es insbesondere, eine gegenüber Humaninsulin veränderte Pharmakokinetik herbeizuführen. Daraus könnte z.B. ein schnellerer Eintritt der Wirkung, eine kürzere Wirkdauer oder eine bessere Reproduzierbarkeit der Wirkung resultieren.

Das Wirkprinzip der so genannten kurzwirksamen Insulinanaloga ist, dass auf Grund ihrer Strukturänderung die Selbstassoziationstendenz der Insulinmoleküle reduziert ist und die Insulinanaloga daher bei subkutaner Gabe schneller resorbiert werden [1]. Damit wird ein rascherer Wirkeintritt mit initial höherer Wirkung, daraus resultierenden niedrigeren postprandialen Blutzuckerwerten und insgesamt kürzerer Wirkdauer erreicht [1,2]. Auf Grund der geänderten Pharmakokinetik der Insulinanaloga erscheinen potenzielle Vorteile möglich, z.B. eine geringere Hypoglykämierate oder eine stabilere, d.h. im Tagesverlauf gleichmäßigere Blutzucker senkende Wirkung. Dies wiederum könnte mit gesteigerter Lebensqualität und höherer Behandlungszufriedenheit der Patienten einhergehen.

Langfristige Komplikationen des Diabetes mellitus Typ 1

Durch Interventionsstudien wurde wiederholt nachgewiesen, dass eine langfristige intensive Blutzuckersenkung mit Insulin die Häufigkeit des Auftretens und die Progression der diabetischen Retinopathie, der diabetischen Nephropathie und der diabetischen Neuropathie reduziert respektive verzögert [3]. Die direkte Bedeutung der Blutzuckersenkung für die Reduktion makrovaskulärer Ereignisse ist bislang unklar. Die Therapie war in den relevanten Interventionsstudien insbesondere auf eine Reduktion präprandialer Blutzuckerwerte und des HbA1c ausgerichtet. Die Evidenz aus den vorliegenden Interventionsstudien bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 unterstützt daher die Hypothese, dass der HbA1c-Wert als Maß für die langfristige Blutzuckereinstellung einen geeigneten Surrogatparameter für mikrovaskuläre Folgekomplikationen darstellt [3,4]. Für die gezielte Senkung postprandialer Blutzuckerwerte ist hingegen unklar bzw. umstritten, ob und inwieweit diese die Rate schwerwiegender mikro- und/oder makrovaskulärer Ereignisse reduziert [5,6].

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

Nutzen-Schaden-Abwägung

Eine stärkere Blutzucker senkende Behandlung mit Insulin ist vor allem mit der Gefahr des Auftretens schwerwiegender Hypoglykämien verbunden [7]. Für die Nutzen-Schaden-Abwägung einer Blutzucker senkenden Substanz ist daher die Darstellung des Hypoglykämierisikos in Bezug auf das Ausmaß der Blutzuckersenkung in jedem Fall notwendig.

Für einige Vertreter der Gruppe der kurz- und langwirksamen Insulinanaloga wurden in *In-vitro*- und in Tierexperimenten ein im Vergleich zu Humaninsulin erhöhtes mitogenes Potenzial sowie Unterschiede in der Insulin- und IGF-I-Rezeptor-Bindungsaffinität beschrieben. Beides ist für die einzelnen Insulinanaloga jeweils unterschiedlich ausgeprägt. Die Relevanz dieser präklinischen Beobachtungen für die Behandlung von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 ist allerdings unklar [8-13]. Aus der derzeitigen Studienlage ist weder ein genereller Ausschluss noch ein eindeutiger Beleg für die Mitogenität und Kanzerogenität der Insulinanaloga beim Menschen ableitbar. In der unter Mitarbeit der Deutschen Diabetes Gesellschaft entstandenen „Nationalen Versorgungsleitlinie Typ 2 Diabetes mellitus (Stand April 2003)“ findet sich die generelle Aussage: „Bei Anwendung von Insulin-Analoga ist eine erhöhte mitogene Wirkung nicht sicher auszuschließen.“ [14]. Diese Aussage wird in der genannten Leitlinie nicht durch wissenschaftliche Zitate gestützt. Die Aussagen der EMEA und/oder der FDA aus Dokumenten zu den jeweiligen Zulassungsverfahren sind in Tabelle 1 synoptisch dargestellt [15-22]. Zu Insulin Lispro lagen diesbezüglich keine relevanten Aussagen in den Dokumenten der FDA vor. Allerdings wurde auch für Insulin Lispro eine gegenüber Humaninsulin erhöhte IGF-I-Rezeptor-Affinität beschrieben [12,23]. Auch die Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft weist auf das kanzerogene Risikopotenzial der Insulinanaloga hin [24]. Aus der Gesamtschau der zitierten Informationen ergibt sich ein uneinheitliches Bild, und letztendlich kann die klinische Relevanz der präklinischen Beobachtungen nicht als abschließend geklärt angesehen werden. Unklar ist auch, ob die verschiedenen Insulinanaloga unterschiedliche Risikoprofile aufweisen. Zur informierten Nutzen-Schaden-Abwägung ist daher auch die Beschreibung von Langzeiteffekten einer Behandlung mit Insulinanaloga im Vergleich zu einer Behandlung mit Humaninsulin notwendig.

Tabelle 1: Aussagen zur Mitogenität und Kanzerogenität in öffentlich zugänglichen wissenschaftlichen Bewertungen der EMEA und FDA

Wirkstoff	Aussagen EMEA (Auswahl)	Aussagen FDA (Auswahl)
Insulin Lispro	<p>Juli 2004 (Zeitpunkt der letzten wissenschaftlichen Bearbeitung) Die Herstellerfirma wurde gebeten, zusätzliche neue <i>In-vitro</i>-Zelluntersuchungen zur Einschätzung der Stimulation der DNA-Synthese von Insulin Lispro im Vergleich zu Humaninsulin und Aspartat-B10-Insulin einzureichen [in humanen Hepatomzellen]. Die Gesamtergebnisse zeigten keine mitogenen Eigenschaften aller Replikate.</p> <p>Da das mutagene Potenzial in mehreren Testserien einheitlich negativ war und kein proliferativer Effekt gezeigt werden konnte, wurde keine Notwendigkeit gesehen, Standard-Karzinogenitätsstudien durchzuführen.</p>	<p>Februar 1999 („Review Completion Date“) Keine relevanten Angaben.</p>
Insulin Glulisin	<p>Oktober 2004 (Zeitpunkt der letzten wissenschaftlichen Bearbeitung gemäß Modul 8 der EPAR-Unterlagen) Untersuchungen zur Rezeptorbindung und Mitogenität und die Proliferationsstudien [an jeweils unterschiedlichen Zelltypen] wiesen auf ein fehlendes mitogenes Potenzial von Insulin Glulisin hin.</p> <p>Standard-Karzinogenitäts-Untersuchungen wurden [daher] nicht als notwendig erachtet. In einer 1-Jahres-Studie [bei Ratten] mit dem speziellen Ziel, das karzinogene Potenzial von Insulin Glulisin zu untersuchen, wurden die detektierten Tumore nicht mit der Behandlung mit Insulin Glulisin in Verbindung gebracht.</p>	<p>Januar 2004 („Review Completion Date“) Die IGF-I-Rezeptoraffinität von Glulisin war geringer als die von Humaninsulin [verschiedene Zelltypen]. [...] Ein genereller mitogener Effekt von Insulin Glulisin und Humaninsulin auf das Brustdrüsengewebe erscheint unwahrscheinlich.</p> <p>Es wurden keine Standard-2-Jahres-Karzinogenitätsstudien durchgeführt. [...] Es bestand ein dosisunabhängiges höheres Auftreten von Brusttumoren bei weiblichen Ratten unter Insulin Glulisin-Gabe im Vergleich zu den unbehandelten Kontrollen. Das Auftreten von Brusttumoren war für Insulin Glulisin und für Humaninsulin ähnlich. [...] Die Relevanz dieser Ergebnisse für den Menschen ist unbekannt. [...] Der Anstieg des Tumorvorkommens war bei Gabe von 5 IU/kg/Tag und 40 IU/kg/Tag Insulin Glulisin und bei 40 IU/kg/Tag Humaninsulin, aber nicht bei der Gabe von 100 IU/kg/Tag Insulin Glulisin oder 100 IU/kg Humaninsulin gegenüber den Kontrollen statistisch signifikant.</p>

(Fortsetzung)

Tabelle 1: Aussagen zur Mitogenität und Kanzerogenität in öffentlich zugänglichen wissenschaftlichen Bewertungen der EMEA und FDA (Fortsetzung)

	Aussagen EMEA (Auswahl)	Aussagen FDA (Auswahl)
Insulin Aspart	<p>September 2004 (Zeitpunkt der letzten wissenschaftlichen Bearbeitung)</p> <p>Es wurde geschlossen, dass die präsentierten Informationen zu Rezeptor-affinitäten [...] den Nachweis erbringen, dass zwischen Insulin Aspart und Humaninsulin keine relevanten Unterschiede bestehen. Die Ergebnisse zum mitogenen Potenzial von Insulin Aspart und Humaninsulin waren bei CHO-K1-Zellen [Chinesische Hamster Ovary; ebenso auch in humanen Osteosarkomzellen] im Wesentlichen ähnlich, wogegen sich bei MCF-7-Zellen [Mammakarzinomzellen] Unterschiede zeigten. [...] Die Ergebnisse in MCF-7-Zellen waren nicht ausreichend robust für eine eindeutige Einschätzung.</p> <p>Die Tumorigenität von Insulin Aspart wurde in 2 dosisabhängigen Studien über 52 Wochen bei Ratten untersucht. Es wurde geschlossen, dass sowohl Humaninsulin als auch Insulin Aspart bei längerfristiger Gabe oberhalb physiologischer Dosierungen Brusttumore [bei Ratten] hervorrufen können. [...] Obwohl das Design der 52-Wochen-Studien mit Insulin Aspart kritisiert werden kann, wurde geschlossen, dass [...] keine Hinweise auf signifikante oder relevante Unterschiede des tumorigenen Potenzials zwischen Insulin Aspart und Humaninsulin bestehen. Die Gesamtevidenz der <i>In-vitro</i>- und <i>In-vivo</i>-Daten lässt vermuten, dass die beobachteten Brusttumore nicht relevant für den beabsichtigten therapeutischen Einsatz von Insulin Aspart sind.</p> <p>Es wurden keine Standard-Karzinogenitätsstudien durchgeführt. Dieses wurde in Hinsicht auf die Ergebnisse zur Tumorigenität der beiden 52-Wochen-Studien akzeptiert.</p>	<p>März 2000 („Review Completion Date“)</p> <p>Die Affinität von Insulin Aspart zum IGF-I-Rezeptor ist etwas höher, aber nicht signifikant unterschiedlich, zu Humaninsulin (0,05% mit Insulin Aspart und 0,03% mit Humaninsulin versus 100% mit IGF).</p> <p>Standard-2-Jahres-Karzinogenitätsstudien wurden nicht durchgeführt. [...] Eine 1-Jahres Studie [non-QA^a-Studie] deutet darauf hin, dass das tumorigene Potenzial von Insulin Aspart [bei Ratten] nicht höher als das von endogenem Insulin ist. [...] Eine weitere 1-Jahres-Studie [QA^a-Studie] mit Ratten [verändertes Studiendesign] lässt vermuten, dass das Auftreten von Brusttumoren unter Insulin Aspart höher sein könnte als unter Humaninsulin. Weitere Studien könnten notwendig sein, um die Rolle von Insulin Aspart bezüglich der Induktion von Brusttumoren eindeutig zu ermitteln.</p> <p>Addendum zum Review von August 2000 zu Novomix 70/30</p> <p>Standard-2-Jahres-Karzinogenitätsstudien wurden nicht durchgeführt. [...] Bei einer Dosis von 200 U/kg/Tag erhöhte Insulin Aspart [der kurzwirksame Bestandteil von Novomix] das Vorkommen von Brustdrüsentumoren [bei weiblichen Ratten], verglichen mit den unbehandelten Kontrollen. Das Auftreten von Brustdrüsentumoren für Insulin Aspart war nicht signifikant unterschiedlich zu Humaninsulin. Die Relevanz dieser Ergebnisse für den Menschen ist unbekannt.</p>
a: QA – Quality Assurance.		

2 ZIELE DER UNTERSUCHUNG

Ziele der vorliegenden Untersuchung sind

- die Nutzenbewertung einer langfristigen Behandlung mit einem kurzwirksamen Insulinanalogon im Vergleich zu einer Behandlung mit kurzwirksamem Humaninsulin

und

- die vergleichende Nutzenbewertung kurzwirksamer Insulinanaloga untereinander jeweils bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 hinsichtlich patientenrelevanter Therapieziele.

Unter kurzwirksamen Insulinanaloga sind dabei alle derzeit in Deutschland zugelassenen und erhältlichen Präparate zu verstehen. Dies sind:

- Insulin Aspart
- Insulin Glulisin
- Insulin Lispro

Die Nutzenbewertung beruht auf der Gegenüberstellung und Abwägung von erwünschten und unerwünschten Effekten der jeweiligen Substanzen (Nutzen-Schaden-Abwägung).

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 kurzwirksamer Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1 beauftragt. Die Auftragskonkretisierung erfolgte vorab mit dem G-BA am 02.02.2005.

In die Bearbeitung des Projekts wurden externe Sachverständige eingebunden, die an der Erstellung des Berichtsplans, an der Informationsbeschaffung und –bewertung, an der Erstellung des Vorberichts sowie an der Bewertung der Stellungnahmen beteiligt waren.

Der Berichtsplan in der Version vom 03.08.2005 wurde am 10.08.2005 im Internet veröffentlicht. Die vorläufige Bewertung, der Vorbericht in der Version vom 28.08.2006, wurde am 04.09.2006 im Internet publiziert. Zu diesem Vorbericht konnten bis einschließlich 02.10.2006 Stellungnahmen von allen interessierten Personen, Institutionen und Gesellschaften, einschließlich Privatpersonen, Fachgesellschaften und Industrieunternehmen abgegeben werden. Unklare Aspekte aus den Stellungnahmen wurden dann am 16.11.2006 in einer wissenschaftlichen Erörterung hinsichtlich ihrer Relevanz für den Abschlussbericht mit den Stellungnehmenden diskutiert. Ein Protokoll dieser wissenschaftlichen Erörterung liegt in Anhang I vor. Der Vorbericht wurde zusätzlich einem externen Review (2 Reviewer) unterzogen.

Im Anschluss an die wissenschaftliche Erörterung wurde der vorliegende Abschlussbericht erstellt, der 8 Wochen nach Übermittlung an den G-BA im Internet veröffentlicht wird.

3.2 Zusammenfassung der Änderungen im Vergleich zum Vorbericht

Durch die Stellungnahmen und die wissenschaftliche Erörterung ergaben sich im Abschlussbericht folgende Änderungen im Vergleich zum Vorbericht:

- Aus den schriftlichen Stellungnahmen und der wissenschaftlichen Erörterung haben sich folgende methodische Änderungen für die Erstellung des Abschlussberichts ergeben:
 - o Im Anschluss an die wissenschaftliche Erörterung wurden die Kongressbände der Kongresse der Europäischen (EASD), der US-Amerikanischen (ADA) und der Deutschen Diabetesgesellschaft (DDG) des Jahres 2006 nach Hinweisen auf potenziell relevante Studien durchsucht; Ziel war insbesondere die Identifikation von Informationen zur Studie ANA-1507, da vom Sponsor (Novo Nordisk) mit der Stellungnahme keine Daten zu dieser Studie übermittelt wurden.

- Aus den Stellungnahmen ergaben sich weitere Informationen zu der im Vorbericht als potenziell relevant gekennzeichneten Studie ANA-1240 zur Fragestellung Insulinanaloga vs. Humaninsulin (siehe dazu Kapitel 5.1.7). Weiterhin wurde in der Stellungnahme von Novo Nordisk eine bislang nicht identifizierte potenziell relevante Studie genannt (ANA-1474), zu der derzeit keine Vollpublikation vorliegt. Der Studienbericht wurde von der Firma Novo Nordisk nicht bereitgestellt. Die potenziell relevante Studie konnte daher nicht in die Nutzenbewertung einfließen.
Die erhaltenen Informationen führten jedoch zu einer Überarbeitung des resultierenden Pools von Studien sicherer und potenzieller Relevanz (siehe Tabelle 2).
- Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurden von der Firma Novo Nordisk Studienberichte zu 2 bereits anhand der jeweiligen Vollpublikationen in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien (035 und 036) eingereicht. Die darin enthaltenen zusätzlichen relevanten Informationen wurden in die Tabellen und die einzelnen Kapitel der Nutzenbewertung des Abschlussberichts eingearbeitet. Die Studienberichte waren allerdings nicht vollständig (Kernberichte ohne End-of-Text-Tables).
- In der wissenschaftlichen Erörterung diskutierte Themen wurden in die Diskussion des Abschlussberichts eingearbeitet, insbesondere:
 - Studien mit Kindern und zur Pumpentherapie: Aus den Stellungnahmen und der wissenschaftlichen Erörterung gingen keine zusätzlichen publizierten Daten (Vollpublikationen) oder Studienberichte zu potenziell relevanten Studien mit Kindern oder zur Pumpentherapie hervor. Um zu überprüfen, ob die Ergebnisse aus Kurzzeitstudien die Aussage des Berichts verändern, wurden die Ergebnisse aus Kurzzeitstudien (12 bis 24 Wochen Studiendauer) mit Kindern und zur Pumpentherapie metaanalytisch zusammengefasst und ergänzend diskutiert. Die Ergebnisse der Meta-Analysen sind in Anhang G (Kurzzeitstudien zu Kindern) bzw. H (Kurzzeitstudien zur Insulinpumpentherapie) dargestellt.
 - Spritz-Ess-Abstand für Humaninsulin und Insulinanaloga: Die in den Stellungnahmen aufgeführten Studien wurden an der entsprechenden Stelle in den Abschnitt „Diskussion“ eingearbeitet.
 - Aspekte der projektspezifischen Methodik.
 - Einschluss subjektiver Erfahrungen in die Nutzenbewertung: Schilderung der in der wissenschaftlichen Erörterung diskutierten Problematik zur systematischen Erfassung subjektiver Erfahrungen.
 - Notwendigkeit hochwertiger, randomisierter Langzeitstudien mit kurzwirksamen Insulinanaloga.

4 METHODEN

Die Methoden zur Erstellung des Berichts wurden im Berichtsplan vom 03.08.2005 vorab festgelegt. Sofern sich im Verlauf der Berichtserstellung diesbezüglich Änderungen ergeben haben, sind diese in Abschnitt 4.5 dargestellt.

4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung

Nachfolgend sind die Kriterien genannt, die Voraussetzung für den Einschluss einer Studie in den vorliegenden Bericht waren (Einschlusskriterien) oder zu einem Ausschluss aus der weiteren Bewertung geführt haben (Ausschlusskriterien).

4.1.1 Population

Eingeschlossen wurden Studien zu Patienten jeglichen Alters (auch unter 18 Jahren) mit manifestem Diabetes mellitus Typ 1 laut Studienangabe, z.B. nach der Definition der WHO [25].

4.1.2 Intervention und Vergleichsbehandlung

Eingeschlossen wurden Studien, in denen eines der 3 genannten kurzwirksamen Insulinanaloga untersucht wurde, entweder im Vergleich zu einer Behandlung mit kurzwirksamem Humaninsulin (Normalinsulin) oder einem anderen der 3 Insulinanaloga. Im Falle einer Kombinationsbehandlung des Insulinanalogons mit einer anderen Blutzucker senkenden Behandlung (z.B. Insulin Aspart kombiniert mit NPH-Insulin) musste diese zusätzliche Blutzucker senkende Behandlung (NPH-Insulin) sowohl Bestandteil der Vergleichsbehandlung als auch in Deutschland zugelassen und verfügbar sein. Darüber hinaus wurden Studien zu Fertiggemischen aus kurz- und langwirksamen Insulinbestandteilen (Mischinsuline) eingeschlossen, mit der Maßgabe, dass der jeweilige Anteil an kurz- und langwirksamen Bestandteilen zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar war.

4.1.3 Zielgrößen

Als Zielgrößen wurden in der Untersuchung Parameter verwendet, die eine Beurteilung folgender patientenrelevanter Therapieziele ermöglichen:

- Reduktion der Erblindungsrate
- Reduktion der Rate terminaler Niereninsuffizienzen mit Dialysetnotwendigkeit
- Reduktion der Amputationsrate (Minor- und Majoramputationen)
- Reduktion der Rate ketoazidotischer Komata

- Reduktion der Rate an Hypoglykämien, insbesondere an schweren Hypoglykämien
- Reduktion der Gesamtmortalität
- Reduktion kardialer Morbidität und Mortalität
- Reduktion zerebraler Morbidität und Mortalität
- Reduktion gefäßbedingter nichtkardialer und nichtzerebraler Morbidität und Mortalität
- Reduktion der Rate stationärer Behandlungen jeglicher Ursache
- Reduktion der durch chronische Hyperglykämie bedingten Symptomatik
- Reduktion sonstiger unerwünschter Arzneimittelwirkungen
- Erhalt bzw. Besserung krankheitsbezogener Lebensqualität (einschließlich der Berufsfähigkeit und sonstiger Aktivitäten des täglichen Lebens) und der Therapiezufriedenheit
- HbA1c, sofern auch die Rate schwerer Hypoglykämien berichtet wird

4.1.4 Studientypen

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

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

In den vorliegenden Bericht gingen daher ausschließlich RCTs als relevante wissenschaftliche Literatur in die Nutzenbewertung ein.

4.1.5 Sonstige Studiencharakteristika

Der vorliegende Bericht soll den Nutzen einer Langzeitbehandlung kurzwirksamer Insulinaloga sowohl im Vergleich zu Humaninsulin als auch untereinander darstellen. Bezüglich mikrovaskulärer Folgekomplikationen sind insbesondere mehrjährige Studien als relevant anzusehen. Hinsichtlich einer Beurteilung der Therapiequalität sind evtl. auch kürzere Studien aussagekräftig, sofern die Blutzucker senkende Wirkung über mehrere Monate hinreichend sicher beurteilt und einem möglichen Effekt auf patientenrelevante Therapieziele (z.B. Hypoglykämien) gegenübergestellt werden kann. In die vorliegende

Untersuchung gingen daher nur Studien mit einer Laufzeit von mindestens 24 Wochen ein, um eine hinreichend lange Behandlungs- und Beobachtungsdauer nach der Ein- bzw. Umstellungsphase zu gewährleisten. Die Mindeststudiendauer von 24 Wochen für den Studieneinschluss ist auch mit den Anforderungen der European Medicines Agency (EMA) konform, die eine Studiendauer von mindestens 6 bis 12 Monaten für konfirmatorische Studien mit Insulinanaloga fordert [26].

4.1.6 Ein-/Ausschlusskriterien

In die Nutzenbewertung wurden alle Studien einbezogen, die alle nachfolgenden Einschlusskriterien und keines der nachfolgenden Ausschlusskriterien erfüllen.

Einschlusskriterien	
E1	Patienten mit manifestem Diabetes mellitus Typ 1 wie unter 4.1.1 definiert
E2	Prüfintervention: Insulin Aspart, Insulin Glulisin oder Insulin Lispro, auch als Fertiggemisch aus kurz- und langwirksamen Bestandteilen, wie unter 4.1.2 definiert; Applikationsort: subkutan
E3	Vergleichsbehandlung: kurzwirksames Humaninsulin oder jeweils ein anderes der 3 oben genannten Insulinanaloga, auch als Fertiggemisch aus kurz- und langwirksamen Bestandteilen, wie unter 4.1.2 definiert; Applikationsort: subkutan
E4	Optionen für eine Kombination mit anderen Blutzucker senkenden Behandlungen: <ol style="list-style-type: none"> 1. in beiden Gruppen keine zusätzliche Blutzucker senkende Behandlung 2. in beiden Gruppen vergleichbare und in Deutschland verfügbare und ggf. zugelassene Blutzucker senkende Behandlung
E5	Identischer Applikationsmodus der Prüfintervention und Vergleichsbehandlung (z.B. Insulinpumpentherapie [CSII], multiple subkutane Injektionen)
E6	Aus den in Abschnitt 4.1.3 formulierten Therapiezielen abgeleitete Zielgrößen
E7	Randomisierte kontrollierte Studie (verblindet oder unverblindet)
E8	Behandlungsdauer \geq 24 Wochen (bei Cross-Over-Studien je Behandlungsarm)
E9	Publikationssprache Deutsch, Englisch, Französisch, Niederländisch, Portugiesisch oder Spanisch

Ausschlusskriterien	
A1	Tierexperimentelle Studien
A2	Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformation
A3	Keine Vollpublikation verfügbar ^a
<p>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 Studien, der den Kriterien des CONSORT-Statements [27] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglichte.</p>	

4.2 Informationsbeschaffung

Ziel der Informationsbeschaffung war es, publizierte und nicht publizierte Studien zu identifizieren, die zur Frage des Nutzens einer Langzeitbehandlung mit kurzwirksamen Insulinanaloga wesentliche Informationen liefern.

4.2.1 Literaturrecherche

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

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

Die Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken finden sich in Anhang A. Die Suche erfolgte in 3 Schritten:

- Erstrecherche am 15.04.2005 (MEDLINE, EMBASE, CENTRAL)
- Korrektur der Erstrecherche für die Datenbank CENTRAL am 14.05.2005*
- Erste Nachrecherche am 25.01.2006 für den Zeitraum 01/2005 bis 25.01.2006 (MEDLINE, EMBASE, CENTRAL)
- Zweite Nachrecherche am 18.08.2006 für den Zeitraum 01/2006 bis 18.08.2006 (MEDLINE, EMBASE, CENTRAL)

Die Suche nach relevanten Sekundärpublikationen (systematische Übersichten und HTA-Berichte) erfolgte in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE, parallel zur Suche nach relevanter Primärliteratur. Dabei wurde zum Zeitpunkt der Erstrecherche eine spezielle Suchstrategie formuliert (siehe Anhang A). Zum Zeitpunkt der Nachrecherche wurden systematische Übersichten aus den Ergebnissen der auf die Identifizierung aktueller Primärpublikationen fokussierten Recherche gefiltert. Zusätzlich wurde zu allen Zeitpunkten eine Suche in den spezialisierten Datenbanken „Cochrane Database of Systematic Reviews“ (CDSR), „Database of Abstracts of Reviews of Effects“ (DARE) und „HTA Database“ (HTA) vorgenommen.

* In der ersten Recherche am 15.04.2005 wurde fälschlicherweise auch für die CENTRAL-Datenbank eine AND-Verknüpfung mit dem Abfragekomplex „Studientyp“ vorgenommen. Die von diesen Einschränkungen betroffenen Referenzen wurden mittels der korrigierenden Recherche identifiziert und dem Suchergebnis hinzugefügt.

4.2.2 Suche nach weiteren publizierten und nicht publizierten Studien

Zur Suche nach weiteren publizierten und nicht publizierten Studien wurden folgende weitere Schritte unternommen:

- Schriftliche Anfrage an die Firmen Novo Nordisk Pharma GmbH, Mainz (Insulin Aspart), Sanofi-Aventis Pharma Deutschland GmbH, Bad Soden am Taunus (Insulin Glulisin) und Lilly Deutschland GmbH, Bad Homburg (Insulin Lispro).
- Suche nach Hinweisen auf abgeschlossene Studien in via Internet öffentlich zugänglichen Studienregistern der Hersteller (<http://www.lillytrials.com>), des US-amerikanischen Verbandes der pharmazeutischen Industrie (Pharmaceutical Research and Manufacturers of America, PhRMA, <http://www.clinicalstudyresults.org>) und im Studienregister ClinicalTrials.gov (<http://www.clinicaltrials.gov>).
- Suche auf den Internetseiten der European Medicines Agency (EMA, <http://www.emea.eu.int> und <http://www.fda.gov>) nach öffentlich zugänglichen Dokumenten der europäischen (EMA) und US-amerikanischen (FDA) Zulassungsbehörde.
- Suche in den Kongressbänden der Kongresse der Europäischen (EASD), der US-Amerikanischen (ADA) und der Deutschen Diabetesgesellschaft (DDG) des Jahres 2006.

4.2.3 Identifizierung relevanter Studien

Titel- und Abstractscreening der Ergebnisse der Recherche in bibliografischen Datenbanken

Die durch die Suche in bibliografischen Datenbanken identifizierten Zitate wurden anhand ihres Titels und, sofern vorhanden, Abstracts von 2 Reviewern unabhängig voneinander hinsichtlich ihrer Relevanz bewertet. Publikationen, die beide Reviewer als potenziell relevant erachteten, wurden anhand ihres Volltextes auf Relevanz geprüft. Zitate, die nur ein Reviewer als potenziell relevant einstufte, wurden von beiden Reviewern nochmals gesichtet und anschließend nach Diskussion entweder als irrelevant ausgeschlossen oder ebenfalls anhand ihres Volltextes auf Relevanz geprüft.

Überprüfung potenziell relevanter Volltexte

Die Überprüfung auf Relevanz anhand des Volltextes erfolgte wiederum von 2 Reviewern unabhängig voneinander. Als relevant wurden nach diesem Schritt folgende Studien bezeichnet:

- Studien, die von beiden Reviewern als relevant erachtet wurden
- Studien, die zunächst nur von einem der beiden Reviewer, aber nach anschließender Diskussion von beiden Reviewern als relevant erachtet wurden

Suche in Sekundärpublikationen

Die Literaturverzeichnisse relevanter Sekundärpublikationen wurden nach weiteren Primärpublikationen durchsucht. Die Volltexte der aus den systematischen Übersichtsarbeiten identifizierten Publikationen wurden von 2 Reviewern, wie oben beschrieben, bezüglich ihrer Relevanz bewertet. Darüber hinaus wurden Daten aus systematischen Übersichten, an deren Erstellung Autoren relevanter und in die Nutzenbewertung eingeschlossener Studien beteiligt waren, als weitere potenzielle Datenquelle für die jeweiligen Studien erachtet.

4.2.4 Suche nach zusätzlichen Informationen zu relevanten Studien

Die in der Literaturrecherche identifizierten Studien wurden ggf. durch weitere relevante Studien, die sich aus der schriftlichen Anfrage an die Herstellern, aus der Suche in via Internet öffentlich zugänglichen Studienregistern sowie der Suche auf den Internetseiten der FDA und EMEA (siehe 4.2.2) ergaben, ergänzt. In den nach 4.2.2 gefundenen Dokumenten wurde außerdem nach ergänzender Information zu bereits in der Literaturrecherche identifizierten Studien gesucht.

Darüber hinaus wurden Autoren von Publikationen oder Sponsoren von Studien kontaktiert, wenn im Verlauf der Bewertung relevante Fragen zu eingeschlossenen Studien aufgeworfen wurden, die aus den Publikationen nicht beantwortet werden konnten. Dabei wurden zu Studien, in deren jeweiligen Publikationen auf ein Firmensponsoring hingewiesen wurde oder die in Studienergebnisdatenbanken der Hersteller aufgeführt waren, die jeweilige Firma kontaktiert, sofern mit dieser eine Vereinbarung über die Übermittlung von Studiendaten (siehe 5.1.4.1) getroffen werden konnte. In allen anderen Fällen wurden die Autoren der jeweiligen Publikation kontaktiert.

4.2.5 Informationen aus der Anhörung zum Vorbericht

An die Veröffentlichung des Vorberichts schloss sich eine 4-wöchige Frist zur Abgabe von Stellungnahmen an. Hierzu wurde ein Formblatt bereitgestellt, das eine Stellungnahme zu 3 Hauptaspekten ermöglichte:

1. im Vorbericht fehlende Originalstudien,
2. im Vorbericht fehlerhafte Bewertung von Originalstudien,
3. Anmerkungen zur projektspezifischen Methodik.

Nach Abschluss der Stellungnahmefrist erfolgte eine wissenschaftliche Erörterung, in der unklare Aspekte der eingegangenen Stellungnahmen hinsichtlich ihrer Relevanz für den Abschlussbericht diskutiert wurden.

4.3 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 Zulassungsdokumenten)
- Bewertung der Studien- und Publikationsqualität

Datenextraktion

Die Extraktion der Daten publizierter Studien wurde anhand von standardisierten Datenextraktionsbögen von einem Reviewer durchgeführt. Ein zweiter Reviewer überprüfte die Datenextraktion. Etwaige Diskrepanzen in der Bewertung wurden durch Diskussion zwischen den Reviewern aufgelöst. Beide Reviewer erstellten schließlich für jede Studie einen gemeinsam konsentierten Datenextraktionsbogen. Der konsentierte Extraktionsbogen bildete neben den zu den relevanten Studien verfügbaren Publikationen die Grundlage für die Erstellung des vorliegenden Berichts.

Angaben zu folgenden Aspekten der Studienqualität wurden systematisch extrahiert:

- Randomisierungsprozess und Verdeckung der Gruppenzuweisung (concealment of allocation)
- Verblindung der Behandelnden, der Behandelten und der Endpunktbewerter
- Fallzahlplanung
- Umgang mit fehlenden Werten (ITT-Analyse, Studienabbrecher)

Überprüfung der Datenkonsistenz

An die Datenextraktion schloss sich ggf. ein Abgleich mit Informationen, die durch die in den Abschnitten 4.2.3 und 4.2.4 beschriebene weiterführende Suche nach publizierten Studien gewonnen wurden, an. Sofern sich hieraus (aber auch aus multiplen Angaben zu einem Aspekt innerhalb der Publikation selbst) Diskrepanzen ergaben, die auf die Ergebnisse bzw.

die Interpretation der Ergebnisse erheblichen Einfluss haben könnten, wurde dies an den entsprechenden Stellen im Ergebnisteil dargestellt.

Bewertung der Studien- und Publikationsqualität

Abschließend wurde unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte die Bewertung der Studien- und Publikationsqualität global mittels eines 4 Ausprägungen umfassenden Merkmals („biometrische Qualität“) durchgeführt. Mögliche Ausprägungen waren:

- keine erkennbaren Mängel
- leichte Mängel
- grobe Mängel
- unklar

Die Ausprägungen wurden vorab wie folgt definiert: „leichte Mängel“ liegen dann vor, wenn davon ausgegangen wird, dass deren Behebung die Ergebnisse und damit die Gesamtaussage der Studie nicht wesentlich beeinflussen wird. Bei „grobe Mängel“ ist die Gesamtaussage der Studie in Frage zu stellen, da eine Behebung der Mängel möglicherweise zu anderen Schlussfolgerungen führen würde.

Da die Bewertung der Studienqualität unmittelbar durch die Qualität und Konsistenz der zur Verfügung stehenden Informationen beeinflusst wird, ist die Angabe „grobe Mängel“ nicht zwangsläufig eine Beschreibung der Qualität der Studie selber, sondern ggf. auch durch die Qualität der Publikation bedingt.

4.4 Informationssynthese und -analyse

4.4.1 Meta-Analyse

Eine Datenaggregation mittels Meta-Analyse gemäß den Methoden des Instituts wurde vorab unter der Voraussetzung geplant, dass die Studienlage es inhaltlich und methodisch als sinnvoll erscheinen lässt.

4.4.2 Sensitivitätsanalyse

Sensitivitätsanalysen waren vorab geplant

- für die Bewertung der Studien- und Publikationsqualität (siehe Abschnitt 4.3),
- für in den Publikationen beschriebene Per-Protokoll-Auswertungen versus ITT-Auswertungen und
- für ein (statistisches) Modell mit festen Effekten (versus ein Modell mit zufälligen Effekten), falls eine Meta-Analyse vorgenommen wurde.

4.4.3 Subgruppenanalyse

Subgruppenanalysen waren – soweit durchführbar – für folgende Merkmale vorgesehen:

- Geschlecht
- Alter
- Begleiterkrankungen
- ggf. unterschiedliche Diabetes-Diagnose-Definitionen
- zusätzliche Blutzucker senkende Therapie
- spezielle Patientengruppen (Patienten mit Hypoglykämiewahrnehmungsstörungen, Schwangere)
- bei Feststellung von bedeutsamer Heterogenität zwischen den Studien im Rahmen einer Meta-Analyse ggf. – und soweit identifiziert – für die für die Heterogenität verantwortlichen Merkmale

4.5 Änderungen im Vergleich zum Berichtsplan

Im Lauf der Bearbeitung des Projekts ergaben sich Änderungen und Ergänzungen des Vorgehens bei der Nutzenbewertung im Vergleich zu der im Berichtsplan dargestellten Methodik. Diese betrafen einerseits die Notwendigkeit einer Spezifizierung oder Verdeutlichung eines Sachverhalts ohne eine Änderung hinsichtlich des vorab geplanten methodischen Vorgehens, andererseits auch das methodische Vorgehen selbst. Die Änderungen für den Zeitraum bis zur Erstellung des Vorberichts sind im Folgenden aufgelistet.

4.5.1 Änderungen während der Erstellung des Vorberichts

- Inhaltliche Änderungen im Vergleich zum vorab geplanten Vorgehen
- Erweiterung des Einschlusskriteriums für Studien mit Mischinsulinen auf solche mit tendenziell, aber nicht exakt identischen Anteilen kurz- und langwirksamer Bestandteile. Der Grund für diese Erweiterung ist die Tatsache, dass die Mischinsuline teilweise nur in einem bestimmten festgelegten Mischverhältnis aus kurz- und langwirksamen Bestandteilen am Markt verfügbar sind. Da je nach Hersteller nicht für alle Insuline exakt die gleichen prozentualen Mischverhältnisse angeboten werden, wurden Studien, in denen Insuline mit vergleichbarem Mischverhältnis untersucht wurden, in die Nutzenbewertung eingeschlossen. Als „vergleichbar“ wurden beispielsweise solche Insulinmischungen angesehen, bei denen in der einen Gruppe das Mischverhältnis 25:75 betrug, in der anderen 30:70
- Subgruppenanalysen für spezielle Patientengruppen (Patienten mit Hypoglykämiewahrnehmungsstörungen, Schwangere), da zu diesen separate Studien vorlagen

Änderungen ohne inhaltliche Konsequenz

- Spezifizierung der Behandlungsdauer für Cross-Over-Studien

4.5.2 Änderungen nach Veröffentlichung des Vorberichts

- Im Anschluss an die wissenschaftliche Erörterung wurden zusätzlich die Kongressbände der Kongresse der Europäischen (EASD), der US-Amerikanischen (ADA) und der Deutschen Diabetesgesellschaft (DDG) des Jahres 2006 nach Hinweisen auf potenziell relevante Studien durchsucht. Ziel war es, Abstractpublikationen zu denjenigen (unpublizierten) Studien aufzufinden, die durch andere Quellen (z.B. Studienregister) identifiziert wurden und zu denen mit den Stellungnahmen zum Vorbericht keine Informationen bereitgestellt wurden.

5 ERGEBNISSE

Im Folgenden werden zunächst die Ergebnisse der Informationsbeschaffung, also der Suche nach publizierten und nicht publizierten Studien sowie zusätzlicher Informationen aus verschiedenen Quellen zu solchen Studien dargestellt. Daran schließt sich die aggregierte Darstellung der relevanten Studien an. Es folgen Angaben dazu, ob und inwieweit vorab geplante Meta-Analysen sowie Sensitivitäts- und Subgruppenanalysen durchgeführt wurden, und was ihr jeweiliges Ergebnis ist.

5.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung

5.1.1 Ergebnis der Literaturrecherche

Das Ergebnis der systematischen Literaturrecherche nach Studien in den bibliografischen Datenbanken und das Literaturscreening gemäß Ein-/Ausschlusskriterien ist in Abbildung 1 dargestellt.

Nach Ausschluss von 302 Duplikaten ergaben sich insgesamt 1293 Treffer. Von diesen wurden 1247 Zitate von beiden Reviewern übereinstimmend und weitere 8 nach Diskussion im Konsens bereits auf Grund des Abstracts bzw. Titels als nicht relevant eingestuft. Der Ausschlussgrund war in diesem Schritt in den meisten Fällen thematische Irrelevanz, d.h. es wurde in den zitierten Artikeln das Thema „kurzwirksame Insulinanaloga“ gar nicht oder nicht bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 behandelt.

Aus der bibliografischen Literaturrecherche verblieben damit 38 potenziell relevante Publikationen, die im Volltext gesichtet wurden. Eine weitere potenziell relevante Publikation ergab sich nach Sichtung der insgesamt 28 identifizierten systematischen Übersichten bzw. HTA-Berichte (siehe Anhang C). Insgesamt wurden daher 39 potenziell relevante Publikationen im Volltext gesichtet. Von diesen wurden 28 Publikationen auf Grund fehlender Relevanz sicher ausgeschlossen. Eine Publikation (Kongressabstract) wurde als Hinweis auf eine potenziell relevante Studie angesehen. Zu dieser Studie liegt nach Auskunft des Autors (Bergenstal, siehe Abschnitt 5.1.5) keine Vollpublikation vor, so dass sie nicht in die Nutzenbewertung eingeschlossen wurde. Die verbleibenden 10 Publikationen wurden von beiden Reviewern übereinstimmend als relevant bewertet. Die Zitate der 29 im Volltext gesichteten, nicht relevanten Publikationen finden sich mit der Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Anhang B.

2 der 28 systematischen Übersichten wurden unter Beteiligung von Autoren relevanter Studien durchgeführt und als weitere Informationsquelle zu diesen Studien herangezogen (Brunelle 1998 [28], Lindholm 2002 [29]; siehe Anhang C).

Zusätzlich zu der Recherche in bibliografischen Datenbanken, deren Ergebnisse in diesem Abschnitt präsentiert wurden, wurde eine Recherche in Studienregistern und in öffentlich zugänglichen Zulassungsunterlagen durchgeführt sowie bei Herstellern angefragt (Abschnitte

5.1.2 bis 5.1.4). Die Ergebnisse dieser Recherchen wurden mit denen der bibliografischen Recherche zusammengeführt, um den endgültigen Studienpool für die Nutzenbewertung zu bilden (siehe Abschnitt 5.1.8).

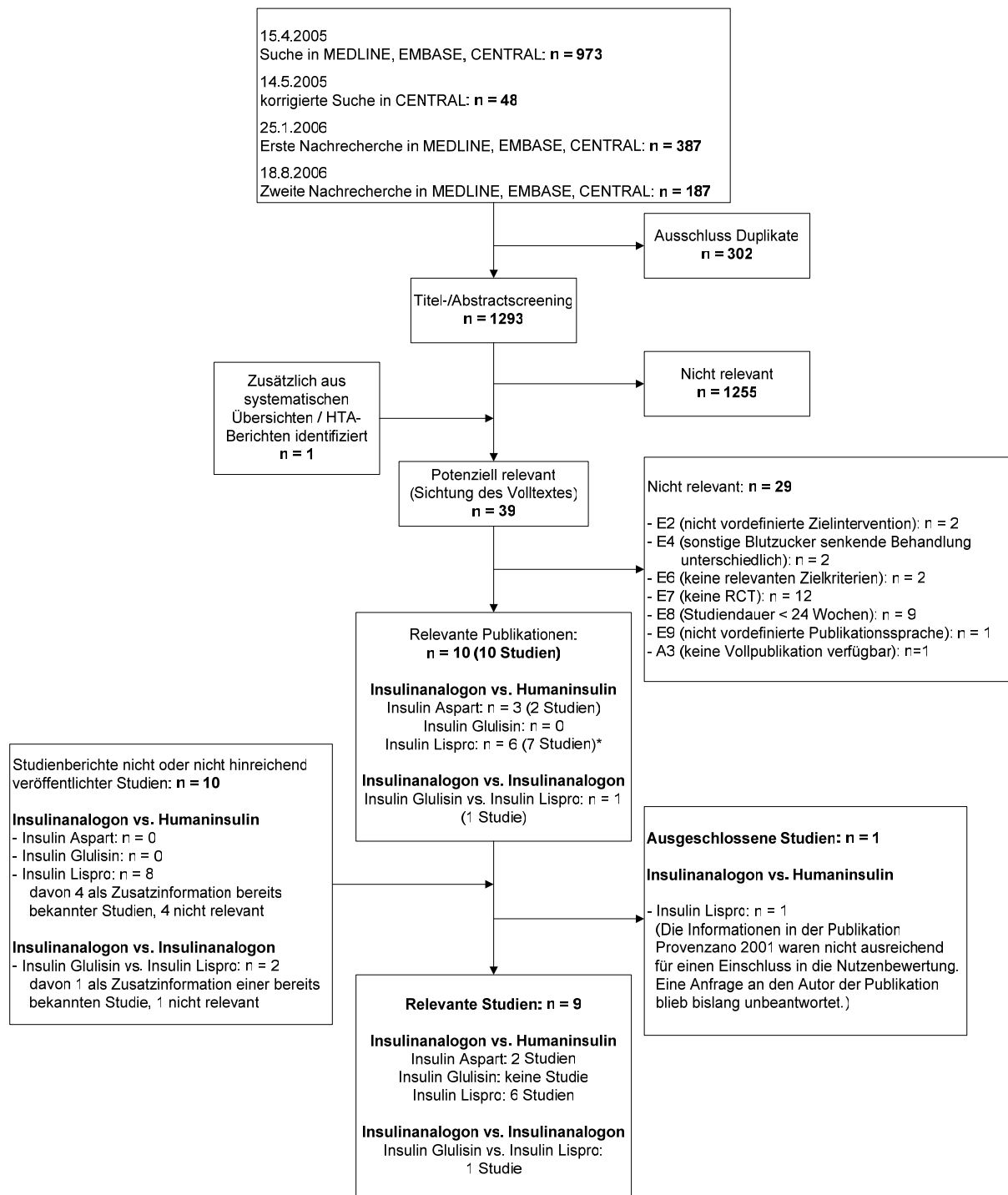


Abbildung 1: Bibliografische Literaturrecherche und sonstiges Literaturscreening

*: Von den 6 Publikationen berichteten 2 jeweils über 2 bzw. 3 Studien (siehe Tabelle 2).

5.1.2 Studienregister

In der Studienergebnisdatenbank der Firma Lilly (<http://www.lillytrials.com>), des Herstellers von Humalog[®] (Insulin Lispro), fanden sich Synopsen von 3 den Einschlusskriterien entsprechenden multizentrischen Studien mit den Studiennummern: Z011, Z013, Z015. Die Studien Z011 und Z013 wurden zusammengefasst in der bereits durch die Literaturrecherche identifizierten Publikation Anderson 1997 [30] berichtet. Für alle 3 Studien Z011, Z013 und Z015 wurden zudem 2 weitere Publikationen genannt (Brunelle 1998, Fineberg 2003 [31]). Die Meta-Analyse von Brunelle 1998 wurde durch die Literaturrecherche bereits identifiziert (s. Anhang C). Die Publikation von Fineberg 2003 wurde ebenfalls durch die Literaturrecherche identifiziert und in der ersten Sichtung ausgeschlossen, da es sich um eine gepoolte Analyse von kontrollierten und unkontrollierten Studien handelt.

Nach der Suche unter <http://www.clinicaltrialresults.org> und <http://www.clinicaltrials.gov> fanden sich folgende für den Bericht weitere Informationen liefernde Dokumente (letzter Zugriff am 15.06.2006):

- zu Insulin Aspart: Hinweis auf folgende potenziell relevante Studien:
 - o BIASP-1240: kein Publikationsort genannt.
 - o ANA-1507: nach Angaben im Studienregister ist eine Publikation in Vorbereitung.
 - o ANA-1529: Cintora 2004 [32] als Publikation genannt.
 - o ANA-2126: Arslanian 2005 [33] als Abstract- bzw. Posterpublikation genannt (laut Studienregister ist eine weitere Publikation in Vorbereitung).
- zu Insulin Glulisin: keine.
- zu Insulin Lispro: Verweise auf das oben genannte Studienregister der Firma Lilly, keine zusätzlichen Informationen.

5.1.3 Öffentlich zugängliche Zulassungsunterlagen

Unter <http://www.emea.eu.int> fanden sich folgende für den Bericht weitere Informationen liefernde Dokumente (letzter Zugriff am 15.02.2006):

- zu Insulin Aspart: Scientific Discussion zu NovoRapid vom 01.09.2004 [17]; Hinweis auf 2 potenziell relevante Phase-III-Studien: ANA/DCD/035/EU (im Weiteren „035“ genannt) und ANA/DCD/036/USA (im Weiteren „036“ genannt); beide wurden in der Literaturrecherche bereits identifiziert (035: Home 2000 [34], Bott 2003[35]; 036: Raskin 2000 [36]).
- zu Insulin Glulisin: Scientific Discussion unbekanntem Datums (zuletzt geändert: 16.02.2005) [15]; Hinweis auf eine relevante Studie (3001) und deren Extensionsstudie

(3011); in der Nachrecherche vom 25.01.2006 wurde eine Vollpublikation zur Studie 3001 identifiziert (Dreyer 2005 [37]).

- zu Insulin Lispro: Scientific Discussion zu Humalog und HumalogMix, letztes Änderungsdatum: 01.07.2004 [16]; Hinweis auf 5 potenziell relevante und im Studienregister der Firma Lilly nicht erwähnte klinische Studien (IOBJ, IOCF, IODQ, IONS, IODI [s. Abschnitt 5.1.4.2]); jeweils kein Publikationsort genannt.

Unter <http://www.fda.gov> fanden sich folgende für den Bericht weitere Informationen liefernde Dokumente (aktuellster Zugriff am 16.11.2005):

- zu Insulin Aspart:
 - zum Zulassungsantrag 20-986: Medical Review vom 13.08.1999 [38] und Statistical Review vom 10.08.1999 [39]; Hinweis auf die in den EMEA-Dokumenten bereits genannten Studien 035 und 036; kein Publikationsort genannt.
 - zum Zulassungsantrag 20-986/SE3-003: Medical Review vom 20.12.2001 [40]; kein Hinweis auf relevante Studien enthalten.
 - zum Zulassungsantrag 21-172: Medical Review vom 20.09.2001 [41]; kein Hinweis auf relevante Studien enthalten.
- zu Insulin Glulisin: Medical Review [42] und Statistical Review [43] zum Zulassungsantrag 21-629; Hinweis auf die in den EMEA-Dokumenten bereits genannten Studien 3001 und 3011; kein Publikationsort genannt.
- zu Insulin Lispro: Medical Review zu den Zulassungsanträgen 21-017 und 21-018 [19]:
 - Hinweis auf die potenziell relevante Studie IODI; kein Publikationsort genannt.
 - Hinweis auf die potenziell relevanten Extensionsstudien IODK und IODL; kein Publikationsort genannt.

5.1.4 Industriedaten

5.1.4.1 Anfrage an Hersteller kurzwirksamer Insulinanaloga

Die Firmen Novo Nordisk (Insulin Aspart), Sanofi-Aventis (Insulin Glulisin) und Lilly (Insulin Lispro) wurden zunächst um den Abschluss einer vertraglichen Vereinbarung hinsichtlich der Verwendung nicht publizierter Daten im vorliegenden Bericht (Vertraulichkeitsvereinbarung) sowie um die Übermittlung einer Liste (einschließlich entsprechender Abschnitte aus Zulassungsdokumenten) aller relevanten, mit dem jeweiligen Präparat durchgeführten Studien gebeten. Die Firmen Sanofi-Aventis und Lilly stellten solche Listen nach Abschluss einer Vertraulichkeitsvereinbarung zur Verfügung. Die Firma Novo Nordisk stellte diese Unterlagen ebenfalls zur Verfügung, die Veröffentlichung der Informationen im vorliegenden Bericht wurde jedoch nicht gestattet und die Unterzeichnung einer Vertraulichkeitsvereinbarung abgelehnt. Die in diesem Zusammenhang übermittelten Informationen der Firma Novo Nordisk können daher im vorliegenden Bericht nicht berücksichtigt werden.

Firma Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Bad Soden (Insulin Glulisin):

Aus den von Sanofi-Aventis auf Anfrage zugesandten Studienlisten zu Insulin Glulisin wurde die bereits in den öffentlich zugänglichen Zulassungsunterlagen genannte Studie 3001 sowie die Extensionsstudie 3011 identifiziert. Als Publikationen waren 2 Abstracts angegeben, deren Informationen für eine Studienbewertung nicht ausreichend waren. Daher wurden jeweils die Studienberichte angefragt. In der Nachrecherche vom 25.01.2006 wurde die Vollpublikation von Dreyer 2005 als Veröffentlichung der Studie 3001 identifiziert. Darüber hinaus wurden erforderliche Daten, die aus den Studienberichten der Studien 3001 und 3011 nicht hervor gingen, bei der Firma Sanofi-Aventis angefragt.

Aus der Anfrage zum Auftrag A05/01 (langwirksame Insulinanaloga bei Diabetes mellitus Typ 1) ging darüber hinaus hervor, dass eine von der Firma Sanofi-Aventis potenziell relevante Vergleichsstudie zwischen Insulin Lispro und Humaninsulin, jeweils mit Insulin Glargin als Basalinsulin, kürzlich beendet wurde (Studie 3507). Zu dieser Studie liegt nach Angabe der Firma Sanofi-Aventis derzeit noch keine Veröffentlichung und kein Studienbericht vor.

Firma Lilly Deutschland GmbH, Bad Homburg (Insulin Lispro):

Die Firma Lilly stellte eine Liste publizierter und unpublizierter Studien mit Insulin Lispro sowie Zulassungsunterlagen zur Verfügung. Die Sichtung der Unterlagen ergab eine durch die Literaturrecherche noch nicht identifizierte Studie (Studie 301H). Zu dieser Studie wurde der Studienbericht angefordert.

Über die generelle Anfrage zu Studieninformationen zu Insulin Lispro hinaus wurden Anfragen zu 2 spezifischen Studien an Lilly gerichtet. Während der Bewertung der Publikationen von Garg 1996 [44] und Ferguson 2001 [45] (Studiename laut Lilly: GVAD) ergaben sich Fragen zur Studienmethodik und zu den Ergebnissen, die sich aus den Publikationen nicht klären ließen. Deshalb wurden die Berichte der jeweiligen Studien angefragt.

Weiterhin wurden die Studienberichte zu den in 5.1.2 und 5.1.3 identifizierten potenziell relevanten Studien (Z011, Z013, Z015, IOBJ, IOCF, IODQ, IONS, IODI, Extensionsstudien IODK und IODL) angefragt.

Für die 3 multizentrischen Studien Z011, Z013 und Z015 wurde in der Studienliste der Firma Lilly die Publikation von Garg 1996 angegeben, die bereits durch die Literaturrecherche identifiziert wurde. In dieser Publikation wurden die Ergebnisse eines Studienzentrums zusammenfassend für alle 3 Studien berichtet. Aus Garg 1996 gingen daher ausschließlich die Informationen zur Studienmethodik und nicht zu den Ergebnissen ein.

5.1.4.2 Übermittlung von Daten

Folgende Dokumente, deren Inhalte hinsichtlich der Nutzenbewertung nicht vertraulich sind und daher Eingang in den vorliegenden Bericht finden können, wurden seitens der Hersteller kurzwirksamer Insulinanaloga zu potenziell relevanten Studien übermittelt:

Firma Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Bad Soden (Insulin Glulisin)

- Studienbericht der Studie 3001 und der Extensionsstudie 3011 (Kernberichte jeweils ohne End-of-Text-Tables, End-of-Text-Figures und Appendices); Übermittlung am 06.02.2006; Übermittlung von Informationen zu Einzelanfragen zu den Studienberichten der Studien 3001 und 3011 am 17.05.2006, 24.05.2006 und 11.07.2006.

Firma Lilly Deutschland GmbH, Bad Homburg (Insulin Lispro)

- Information über den Publikationsstatus der Studien IOBJ, IOCF, IODQ und IONS (IOBJ: Holcombe 2002 [46]; IOCF: Deeb 2001 [47]; IODQ: Schernthaler 1998 [48]; IONS: Wyatt 2005 [49]).

- Studienbericht der Studie IODI, Übermittlung am 29.08.2005. Die in den öffentlich zugänglichen Zulassungsunterlagen der EMEA genannte potenziell relevante Studie ohne Nennung einer Studiennummer entspricht nach Angaben der Firma Lilly vom 14.07.2005 der Studie IODI. Zusätzlich wurde die bereits durch die Literaturrecherche identifizierte Publikation von Roach 2001 angegeben.
- Studienberichte der Studien Z011, Z013, Z015 (jeweils ohne Appendices); Übermittlung am 16.03.2006.
- Verkürzte Studienberichte der Extensionsstudien IODK und IODL; Übermittlung am 16.03.2006.
- Die Synopse zu einer durch die Studienliste der Firma Lilly identifizierten Studie (301H); Übermittlung am 16.03.2006.
- Statistical Report zur Studie GVAD (Ferguson 2001); Übermittlung am 16.03.2006; Studienprotokoll, Ergebnistabellen der Studie sowie Informationen zu Einzelanfragen zur Studie GVAD (26.04.2006)

Firma Novo Nordisk Pharma GmbH, Mainz (Insulin Aspart)

Von der Firma Novo Nordisk Pharma GmbH, Mainz (Insulin Aspart) wurden trotz mehrfacher Anfrage keine relevanten, nicht vertraulichen Informationen zur Verfügung gestellt.

Die öffentlich zugänglichen Informationen zu den durch die Recherche in Studienregistern identifizierten Studien ANA-1507 und ANA-2126 waren für die abschließende Einschätzung der Relevanz für den vorliegenden Bericht nicht ausreichend.

5.1.4.3 Konsequenzen der Übermittlung von Daten seitens der Hersteller

Firma Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Bad Soden (Insulin Glulisin)

Der von der Firma Sanofi-Aventis zur Verfügung gestellte Studienbericht zur 6-monatigen Studie 3001 wurde bei der Bewertung dieser Studie berücksichtigt. Die zur Studie 3001 vorliegende kontrollierte 6-monatige Extensionsstudie 3011 wird im folgenden Ergebnisteil ergänzend zur Studie 3001 dargestellt, um die 6-Monats-Ergebnisse der Studie 3001 hinsichtlich eines Langzeiteffekts zu interpretieren.

Firma Lilly Deutschland GmbH, Bad Homburg (Insulin Lispro)

Nach Sichtung der von der Firma Lilly genannten Publikationen zu den Studien IOBJ, IOCF, IODQ und IONS wurden alle 4 Studien wegen fehlender Relevanz für den vorliegenden Bericht aus der Nutzenbewertung ausgeschlossen. Die folgenden 3 Studien erfüllten nicht das

Einschlusskriterium einer Behandlungsdauer von mindestens 24 Wochen: IOBJ (Holcombe 2002) war eine 2-Perioden-Cross-Over-Studie mit jeweils 4 Monaten Behandlungsdauer, IOCF (Deeb 2001) war eine 3-Perioden-Cross-Over-Studie mit jeweils 3 Monaten Behandlungsdauer und die Studie IODQ (Scherthaner 1998) umfasste lediglich 6 Studientage. Bei der vierten Studie, IONS (Wyatt 2005), handelte es sich um eine retrospektive Analyse. Daher wurde diese Studie aus dem Bericht ausgeschlossen.

Die Studie IODI wurde wegen der Verwendung unterschiedlicher langwirksamer Insuline zwischen den Gruppen (Insulin Lispro Protamin Suspension und Neutrales Protamin Hagedorn) ausgeschlossen.

Nach Sichtung der verkürzten Studienberichte für die Extensionsstudien IODK und IODL wurden beide wegen fehlender Relevanz für den vorliegenden Bericht ausgeschlossen, da jeweils nur der Lispro-Behandlungsarm fortgeführt wurde.

Die Studie 301H wurde aus der Nutzenbewertung ausgeschlossen, da 2 eindeutig getrennte 12-wöchige Studienphasen mit jeweils unterschiedlichem Therapieregime vorlagen und somit das Einschlusskriterium einer Behandlungsdauer von mindestens 24 Wochen nicht erfüllt war.

Zur Studie GVAD konnten aus dem von der Firma Lilly zur Verfügung gestellten Statistical Report die aus der Publikation Ferguson 2001 noch offenen Fragen zunächst nur teilweise beantwortet werden. Nach einer zusätzlichen Anfrage wurden von der Firma Lilly ergänzend das Studienprotokoll, die Ergebnistabellen der Studie sowie Informationen zu speziellen Einzelfragen zur Verfügung gestellt. Bis auf detaillierte Angaben zum Randomisierungsprozess und zur Endpunkterhebung konnten die offenen Punkte zur Studie GVAD hierdurch geklärt werden. Der Bericht wurde um die relevanten Informationen ergänzt.

Die Studien Z011, Z013 und Z015 wurden auf Basis der Studienberichte in die Nutzenbewertung einbezogen.

5.1.5 Antworten auf Anfragen an Autoren

Anfragen an Autoren nach Zusatzinformationen identifizierter Vollpublikationen

Der Autor P. D. Home wurde am 22.03.2006 bezüglich zusätzlicher Informationen zur Studienmethodik und zu den Ergebnissen der Publikation Home 2000 kontaktiert. Anhand seiner Antwort vom 25.03.2006 konnten wichtige Aspekte bezüglich des Patientenflusses geklärt werden. Da die Antworten zur Studienmethodik und den Ergebnissen, insbesondere zur Randomisierung und einer detaillierten Darstellung der Hypoglykämien, unklar blieben, wurde am 10.04.2006 der von P.D. Home genannte Ansprechpartner A. D. Toft der Firma Novo Nordisk kontaktiert und um Zusendung des Studienberichts gebeten. Von A. D. Toft wurde am 21.04.2006 die Beantwortung der offenen Fragen zur Publikation Home 2000 zugesagt. Bislang wurden jedoch keine weiteren Informationen zur Verfügung gestellt.

Die Firma Novo Nordisk legte mit ihrer Stellungnahme eine Publikation von Tamas et al. aus dem Jahr 2001 zu einer Studie mit Insulin Aspart vor (im Weiteren „Tamas 2001“) [50]. In der Publikation werden die Zwischenergebnisse nach 12 Wochen einer auf 64 Wochen angelegten Studie beschrieben. Die Ergebnisse nach 64 Wochen wurden von der Firma Novo Nordisk weder vorgelegt, noch wurde eine entsprechende Publikation zitiert. Bei dem Autor G. Tamas wurde am 22.11.2006 angefragt, ob die 64-Wochen-Daten veröffentlicht sind, und um Zusendung der entsprechenden Studienergebnisse gebeten.

Die übrigen Anfragen an die Autoren bereits identifizierter Vollpublikationen (Persson 2002, Provenzano 2001, Raskin 2000 und Recasens 2003) blieben entweder unbeantwortet oder lieferten keine oder keine relevanten zusätzlichen Informationen (siehe Anhang E).

Anfragen an Autoren bezüglich der Übermittlung der Vollpublikation

Aus der Sekundärliteratur wurde als Hinweis auf eine zusätzliche potenziell relevante Studie ein Kongressabstract von Bergenstal 1994 [51] identifiziert. Der Autor wurde am 01.06.2006 kontaktiert und um Zusendung einer Vollpublikation oder weiterer Studieninformationen gebeten. Gemäß der Antwort von Autor Bergenstal vom 09.06.2006 liegt keine Vollpublikation vor.

Für die auf der Internetseite <http://www.clinicaltrialresults.org> identifizierte potenziell relevante Studie ANA-1529 wurde Cintora 2004 [32] als Publikation angegeben, die jedoch zunächst nicht beschafft werden konnte. Im Rahmen der Autorenanfrage an den Autor bzw. Co-Autor wurde eine Ansprechpartnerin der argentinischen Niederlassung der Firma Novo Nordisk genannt, die die spanische Vollpublikation zur Verfügung stellte. Anhand des englischen Abstracts wurde die Studie wegen einer Studiendauer von 10 Tagen ausgeschlossen.

Als weitere potenziell relevante Studie wurde auf der Internetseite <http://www.clinicaltrialresults.org> die Studie ANA-2126 angegeben, zu der lediglich ein Kongressabstract als Publikationsort genannt wurde (Arslanian 2005) [33]. Laut Angaben in dem Kongressabstract handelt es sich um eine 24-wöchige, randomisierte offene 3-armige Studie (Insulin Aspart vs. Humaninsulin vs. Insulin Lispro) bei Kindern und Jugendlichen zwischen 6 und 18 Jahren. Auf die Anfrage an S. A. Arslanian vom 26.06.2006 mit der Bitte um Zusendung einer Vollpublikation oder weiterer Studieninformationen zu der Studie wurde keine Antwort erhalten.

Für die Studie ANA-1507 fand sich auf der Internetseite <http://www.clinicaltrials.gov> die Angabe, dass eine Publikation in Vorbereitung ist. Durch die nachträgliche Suche in Kongressbänden wurde ein Abstract identifiziert [52], das auf die Kurzbeschreibung der Studie im Studienregister zutrifft. Bei der Erstautorin des Abstracts wurde am 22.11.2006 angefragt, ob es sich bei der in dem Abstract beschriebenen Studie um die Studie ANA-1507

handelt, und ob bereits eine Vollpublikation vorliegt. Auf die Anfrage wurde keine Antwort erhalten.

Eine Übersicht zu den Anfragen an die Autoren und deren Antworten ist in Anhang E aufgeführt.

5.1.6 Suche in Kongressbänden großer Diabeteskongresse des Jahres 2006

Durch die Suche in den Kongressbänden des Europäischen, US-Amerikanischen und Deutschen Diabeteskongresses des Jahres 2006 wurden 3 Abstracts potenziell relevanter Studien identifiziert [52-54]. 2 dieser Abstracts beziehen sich auf die Studie ANA-1474 [53,54]. Das dritte Abstract ist nach der dort enthaltenen Beschreibung vermutlich der Studie ANA-1507 zuzuordnen [52].

5.1.7 Informationen aus der Anhörung

Insgesamt wurden 397 Stellungnahmen eingereicht. In 37 dieser Stellungnahmen wurden Aussagen zu mindestens einer der 3 im „Formblatt zur Anhörung“ vorgegebenen Aspekte gemacht, d.h. es wurden im Vorbericht fehlende Studien erwähnt, die Interpretation der im Vorbericht dargestellten Studien wurde kritisch hinterfragt oder die projektspezifische Methodik wurde unter Nennung entsprechender wissenschaftlicher Zitate bewertet. Die Original-Stellungnahmen sind in einem separaten Anhang zum Abschlussbericht („Dokumentation der Stellungnahmen, Anhang zum Abschlussbericht: Kurzwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1, Auftrag A05-02“) aufgeführt. Bei 17 der 37 Stellungnahmen ergaben sich aus der Stellungnahme heraus für das Institut Unklarheiten. Zur Klärung der offenen Fragen wurden die Stellungnehmenden daher zu einer wissenschaftlichen Erörterung am 16.11.2006 eingeladen.

Ca. die Hälfte der verbleibenden 360 Stellungnahmen basiert auf 4 verschiedenen Standardvorlagen. Eine Standardvorlage wurde von einer der Stellungnehmenden, Frau Mirjam Steigenberger, erstellt und von 3 weiteren Stellungnehmenden eingereicht. Eine weitere Standardvorlage stammt von Herrn Dr. Uwe Strahmann („Interessengemeinschaft betroffener Eltern“), die von 9 weiteren Stellungnehmenden, teilweise unter Beifügung von Unterschriftenlisten, eingereicht wurde. Der weitaus größte Teil beruht auf 2 ähnlichen Standardvorlagen, jeweils zur Spritzen- und zur Pumpentherapie, die über die Internetseite „Diabetes-Kids“ bereitgestellt wurden (<http://www.diabetes-kids.de/files/einspruch/Beispieltexteltern.pdf>; Zugriff am 02.10.2006).

Die andere Hälfte der 360 Stellungnahmen setzt sich aus individuellen Stellungnahmen von Patienten, deren Eltern oder von Ärzten zusammen.

Folgende zusätzliche Informationen wurden aus Stellungnahmen oder der wissenschaftlichen Erörterung erhalten:

- Es wurden keine relevanten bislang nicht in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien genannt.
- Zu den anhand der Vollpublikationen eingeschlossenen Studien 035 und 036 wurden im Rahmen der schriftlichen Stellungnahme von der Firma Novo Nordisk die jeweiligen Studienberichte (unvollständig, Kernberichte ohne End-of-Text-Tables) der Studien 035 und 036 übermittelt. Die darin zusätzlich enthaltenen relevanten Daten wurden in die Nutzenbewertung des Abschlussberichts eingearbeitet.
- Von der Firma Novo Nordisk wurde die Studie ANA-1474 als relevante Studie benannt. Diese wurde im Vorbericht nicht identifiziert, da sie zum Zeitpunkt der Recherche in den Studienregistern dort noch nicht aufgeführt war.
- Zu der Studie BIASP-1240 wurde von der Firma Novo Nordisk im Rahmen der Stellungnahme eine Vollpublikation (Mortensen 2006) [55] eingereicht. Die Studie wurde nicht in die Nutzenbewertung des Abschlussberichts aufgenommen, da die Studie mit einer Studiendauer von 4 Monaten nicht die Einschlusskriterien des Berichts erfüllt.

Die 360 nicht in dem separaten Anhang zum Abschlussbericht „Kurzwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1, Auftrag A05-02“ abgebildeten Original-Stellungnahmen sowie die im Rahmen des Anhörungsverfahrens eingereichten unveröffentlichten Unterlagen, wie bspw. der vorläufige Berichtsentswurf der kanadischen HTA-Agentur CCOHTA (aktueller Name der Agentur: CADTH) und die Studienberichte zu den beiden Insulin Aspart-Studien 035 und 036 können im Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit eingesehen werden.

5.1.8 Resultierender Studienpool

Die Tabellen 2 und 3 zeigen den aus den verschiedenen Schritten der Informationsbeschaffung resultierenden Pool von Studien sicherer oder potenzieller Relevanz.

Tabelle 2: Studienpool zur Fragestellung Insulinanaloga vs. Humaninsulin

Studie	Relevant	Vollpublikation vorhanden ^a		Einschluss in den Bericht
		Publikation ^b	Studienbericht	
Aspart				
035	ja	ja: Home 2000, Bott 2003 ^c	ja	ja
036	ja	ja: Raskin 2000	ja	ja
ANA-1507	potenziell	nein ^d	nein	nein ^e
ANA-2126	potenziell	nein ^d	nein	nein ^e
ANA-1474	potenziell	nein ^d	nein	nein ^e
Tamas 2001	potenziell	nein ^f	nein	nein ^e
Lispro				
Z011	ja	ja: Anderson 1997 ^g , Garg 1996 ^h	ja	ja
Z013	ja	ja: Anderson 1997 ^g , Garg 1996 ^h	ja	ja
Z015	ja	ja: Garg 1996 ^h	ja	ja
GVAD	ja	ja: Ferguson 2001	ja	ja
Recasens 2003	ja	ja: Recasens 2003	nein	ja
Persson 2002	ja	ja: Persson 2002	nein	ja
Provenzano 2001	potenziell	ja: Provenzano 2001	nein	nein ^e
3507	potenziell	nein	nein	nein ⁱ
<p>a: Wie in Abschnitt 4.1.6 definiert. b: Hierunter sind öffentlich zugängliche Vollpublikationen in Fachzeitschriften zu verstehen. c: Subgruppenauswertung der Studie 035. Untersucht wurde die deutschsprachige Population dieser Studie. d: Abstractpublikation(en) vorhanden, siehe nachfolgender Text. e: Ausschlussgrund siehe nachfolgender Text. f: Lediglich Publikation der Zwischenergebnisse nach 12 Wochen vorhanden. g: Nur eingeschränkt verwendbar, da gepoolte Analyse der Studien Z011 und Z013. h: Nur für Informationen zur Studienmethodik verwendbar, da gepoolte Analyse eines Studienzentrums der multizentrischen Studien Z011, Z013 und Z015. i: Studienbericht war zum Zeitpunkt der Fertigstellung des Berichts laut Sanofi-Aventis noch in Bearbeitung.</p>				

Tabelle 3: Studienpool zur Fragestellung Insulinanaloga vs. Insulinanaloga

Studie	Relevant	Vollpublikation vorhanden ^a		Einschluss in den Bericht
		Publikation ^b	Studienbericht	
Glulisin vs. Lispro				
3001 ^c	ja	ja: Dreyer 2005	ja	ja
a: Wie in Abschnitt 4.1.6 definiert. b: Hierunter sind öffentlich zugängliche Publikationen in Fachzeitschriften zu verstehen. c: Die kontrollierte 6-monatige Extensionsstudie 3011 wird ergänzend zur Studie 3001 dargestellt. Der Studienbericht der Studie 3011 lag vor.				

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

Relevante oder potenziell relevante Studien, die nicht in die Nutzenbewertung eingeschlossen wurden

Zu der potenziell relevanten Studie ANA-1507 lag weder eine Vollpublikation vor, noch wurde der Studienbericht seitens Novo Nordisk übermittelt. Durch die nachträgliche Suche in Kongressbänden wurde ein Abstract identifiziert [52], das auf die Kurzbeschreibung der Studie im Studienregister zutrifft. Bei der Erstautorin des Abstracts wurde am 22.11.2006 angefragt, ob es sich bei der in dem Abstract beschriebenen Studie um die Studie ANA-1507 handelt, und ob bereits eine Vollpublikation vorliegt. Auf die Anfrage wurde keine Antwort erhalten.

Für die Studie ANA-2126 lag lediglich ein Kongressabstract vor, das auf eine Relevanz für den vorliegenden Bericht hinweist [33]. Die Anfrage an die Autorin mit der Bitte um Übersendung einer Vollpublikation blieb unbeantwortet. Daher wurde die Studie nicht in die Nutzenbewertung eingeschlossen.

Die in der Stellungnahme von Novo Nordisk genannte Studie ANA-1474 wurde im Vorbericht nicht identifiziert, da diese zum Zeitpunkt der Recherche in den Studienregistern dort noch nicht aufgeführt war. Laut Stellungnahme der Firma Novo Nordisk liegt zu dieser Studie ein Kongressabstract, aber keine Vollpublikation vor. In dem Kongressband des EASD-Kongresses 2006 wurden 2 Abstracts identifiziert [53,54], die inhaltlich auf die Kurzbeschreibung der Studie im Studienregister zutreffen. Da laut Stellungnahme von Novo Nordisk zu dieser Studie bislang keine Vollpublikation vorliegt, erfolgte keine diesbezügliche Anfrage bei den Autoren der Abstracts. Der Studienbericht wurde von der Firma Novo Nordisk nicht übermittelt. Auf Grund fehlender vollständiger Publikation der Studie wurde diese nicht in die Nutzenbewertung eingeschlossen.

Zu der auf 64 Wochen angelegten Studie von Tamas 2001 [50] lag lediglich eine Publikation der Zwischenergebnisse nach 12 Wochen vor. Die Anfrage an den Autor blieb unbeantwortet.

Die in Provenzano 2001 [56] berichtete Studie zu Insulin Lispro wurde nicht in die Nutzenbewertung eingeschlossen. In dieser Studie wurde bei 12 Patienten mit einem Cross-Over-Design die Behandlung mit Humaninsulin und Insulin Lispro verglichen, jeweils additiv zu einer „normalen“ oder „mediterranen“ Diät. Die Ergebnisdarstellung in der Publikation ist für eine Bewertung unzureichend und ein valider Vergleich der beiden Insulintherapien nicht möglich. Darüber hinaus ist auf Grund diskrepanter Angaben zum Behandlungsverlauf (Gruppenwechsel Humaninsulin – Lispro und normale – mediterrane Diät) die Relevanz der Studie generell unklar. Die Anfrage bez. der zur Bewertung und Auswertung der Publikation notwendigen Angaben blieb vom Autor unbeantwortet.

Zur nach Angabe der Firma Sanofi-Aventis kürzlich beendeten Studie 3507 lag weder eine Vollpublikation noch ein Studienbericht vor.

Benennung und Verwendung der unterschiedlichen Informationsquellen

Für die einzelnen Informationsquellen werden im Weiteren folgende Begriffe verwendet: „Publikation“ für öffentlich zugängliche Dokumente in Fachzeitschriften; „Studienberichte“ für von den Herstellern übermittelte Studienberichte einschließlich Studienprotokoll und Statistical Report (siehe Abschnitt 4.1.6).

Als primäre Informationsquelle wurde in der Regel, sofern vorhanden, die Publikation als öffentlich zugängliche Quelle betrachtet. Zusätzliche Angaben der jeweiligen Autoren wurden ergänzend herangezogen. 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. Angaben aus öffentlich zugänglichen Zulassungsunterlagen wurden nur dann herangezogen, wenn die Angaben aus den Vollpublikationen nicht ausreichend waren und kein Studienbericht vorlag. Dies war zunächst bei den Studien 035 und 036 mit Insulin Aspart der Fall und wurde an den entsprechenden Stellen vermerkt. Detaillierte Angaben zu einzelnen Endpunkten fanden sich vorerst nur in den Unterlagen der FDA. Die Studienberichte zu den Studien 035 und 036 wurden von der Firma Novo Nordisk erst mit der Stellungnahme zur Verfügung gestellt. Die im Vorbericht dargestellten Angaben zu einzelnen Endpunkten aus den FDA-Unterlagen wurden auch im Abschlussbericht dargestellt, sofern es sich dabei um relevante Zusatzinformationen handelte. Die für den Bericht relevanten Angaben aus FDA-Dokumenten zum HbA_{1c} und zu schwerwiegenden Hypoglykämien sind zur Übersicht in Anhang F separat dargestellt.

Für die Studien 035 und 036 wurden auch Informationen aus der systematischen Übersicht von Lindholm 2002 herangezogen, für die Studien Z011, Z013 und Z015 aus der systematischen Übersicht von Brunelle 1998.

5.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeflossenen Studien

5.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

In den Tabellen 4 bis 15 sind Angaben zum Design der 9 eingeschlossenen Studien sowie zum jeweils eingeschlossenen Patientenkollektiv aufgeführt.

In 8 der 9 Studien wurde in einem offenen Studiendesign die Gabe eines kurzwirksamen Insulinanalogons mit der Gabe von Humaninsulin verglichen, jeweils additiv zur Behandlung mit einem in beiden Gruppen hinsichtlich Zubereitung und Applikationsschema vergleichbaren Verzögerungsinsulin (NPH oder Ultralente, außer Dreyer 2005: Insulin Glargin). In allen Studien erfolgte die Behandlung im Rahmen einer intensivierten Insulintherapie (IIT) mittels multipler subkutaner Injektionen (Ausnahme GVAD: Hier war neben der IIT auch eine konventionelle Insulintherapie in beiden Studienarmen möglich). Relevante Studien zur Insulinpumpentherapie wurden nicht identifiziert. In allen Studien wurde für Humaninsulin ein Spritz-Ess-Abstand vorgegeben (je nach Studie 20 bis 45 Minuten). Für die Insulinanaloga wurde in der Regel kein Spritz-Ess-Abstand vorgegeben. Allerdings waren die Angaben für die Studien Z011, Z013 und Z015 widersprüchlich. In den Studienberichten wurde angegeben, dass kein Spritz-Ess-Abstand vorgegeben wurde. Laut Garg 1996 sollte auch in der Lispro-Gruppe ein Spritz-Ess-Abstand von 5, 10 oder 15 Minuten eingehalten werden, je nach aktuellem Blutzuckerwert.

2 der 8 Studien zum Vergleich Insulinanaloga vs. Humaninsulin untersuchten Insulin Aspart vs. Humaninsulin, 6 Studien untersuchten Insulin Lispro vs. Humaninsulin. Zu Insulin Glulisin vs. Humaninsulin fand sich keine relevante publizierte Studie. Eine der 9 eingeschlossenen Studien war eine direkte Vergleichsstudie zwischen den beiden Insulinanaloga Glulisin und Lispro, zusätzlich zur 1-mal täglichen Gabe von Glargin als Verzögerungsinsulin. Auch diese Studie wurde offen durchgeführt. Sonstige direkte Vergleichsstudien zwischen 2 kurzwirksamen Insulinanaloga fanden sich nicht. Ebenso fanden sich keine relevanten Studien zu Fertigmischungen aus lang- und kurzwirksamen Insulinen (Mischinsuline).

Eine Studie (GVAD) wurde im Cross-Over-Design durchgeführt, die verbleibenden 8 waren Parallelgruppen-Studien. Mit einer maximalen Beobachtungsdauer von 12 Monaten (ausschließlich bei Studien mit Insulin Lispro vs. Humaninsulin Z011, Z013, Z015 und Recasens 2003) war keine der Studien auf den Nachweis der Effektivität oder Sicherheit des jeweiligen Präparates über mehrere Jahre ausgelegt. Die weiteren in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien umfassten eine Beobachtungsdauer von 6 Monaten bzw. 24 bis 26 Wochen. In Persson 2002 wurden Schwangere von der 14. Schwangerschaftswoche an bis zur Geburt beobachtet (ca. 6 Monate), genaue Angaben zur tatsächlichen Beobachtungsdauer fehlen jedoch.

Die Zahl der randomisierten Patienten lag in den Studien zu Insulin Aspart bei 1070 (Studie 035) bzw. 884 (Studie 036) und in den Studien zu Insulin Lispro zwischen 33 (Persson 2002) und 169 (Z011). Insgesamt wurden 1954 Patienten im Verhältnis 2:1 (Insulin Aspart: Humaninsulin) in die 2 relevanten Aspart-Studien eingeschlossen, gegenüber 551 Patienten in den 6 Studien mit Lispro. Die Studie zu Glulisin vs. Lispro umfasste insgesamt 683 Patienten. Sofern nicht anders angegeben, beziehen sich die Angaben in den Tabellen im Folgenden jeweils auf alle randomisierten Patienten.

Die meisten der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien wurden ausschließlich bei Erwachsenen durchgeführt. Lediglich die Studien Z011, Z013 und Z015 schlossen auch Jugendliche ab 12 Jahren ein. In die Studien Z011 und Z013 wurden 3 (ca. 2%; Z011) bzw. 8 Patienten (ca. 5%; Z013) unter 18 Jahren eingeschlossen, so dass sich aus diesen keine Schlussfolgerungen für diese Patientengruppe treffen lassen. In die Studie Z015 wurden 38 Patienten unter 18 Jahren eingeschlossen (15 in die Lispro-Gruppe [30%], 23 in die Humaninsulin-Gruppe [ca. 48%]). In der Publikation Recasens 2003 fanden sich keine Angaben bez. des Einschlusskriteriums „Alter“. Bei einem mittleren Alter von ca. 24 Jahren wurden vermutlich auch in diese Studie zum überwiegenden Teil Erwachsene eingeschlossen.

Relevante vollständig publizierte Studien, die ausschließlich mit Kindern und/oder Jugendlichen durchgeführt wurden oder bei denen sich Untergruppenauswertungen für Kinder oder Jugendliche fanden, wurden nicht identifiziert.

4 der eingeschlossenen Untersuchungen unterschieden sich, bedingt durch Besonderheiten der untersuchten Population und der Einschlusskriterien, wesentlich von den verbleibenden 5 Studien. In der Studie GVAD waren nur Patienten mit schweren Hypoglykämiewahrnehmungsstörungen eingeschlossen. Die Studie Z015 und Recasens 2003 schlossen nur Patienten mit neu diagnostiziertem Diabetes mellitus Typ 1 ein. In der Studie von Persson 2002 wurden nur Schwangere mit zuvor bekanntem Diabetes mellitus Typ 1 untersucht.

Tabelle 4: Bewertete Studien – Übersicht zur Fragestellung Insulinanaloga vs. Humaninsulin – Studien mit Insulin Aspart

Studie	Studiendesign	Studiendauer	Zahl der Patienten	Ort und Zeitraum der Durchführung	Relevante Zielkriterien ^a
035	parallel, offen ^b	6 Monate + 4 Wochen Run-In-Phase	708 ^c [A] 362 ^c [H]	Dänemark, Deutschland, Finnland, Norwegen, Österreich, Schweden, Schweiz und UK; 88 Zentren; 03.02.1997-26.11.1997	<u>primär:</u> HbA1c <u>weitere:</u> Hypoglykämien (leichte, schwerwiegende, schwerwiegende nächtliche ^d), Lebensqualität ^e , Behandlungszufriedenheit <i>für die englische Subpopulation</i> , unerwünschte Ereignisse (schwerwiegende und nicht schwerwiegende)
036	parallel, offen ^b	6 Monate + 4-5 Wochen Run-In-Phase ^f	597 ^g [A] 287 ^g [H]	USA, Kanada 59 Zentren; 03.02.1997-05.12.1997	<u>primär:</u> HbA1c <u>weitere:</u> Hypoglykämien (leichte, schwerwiegende, nächtliche ^d), unerwünschte Ereignisse

a: Unter Berücksichtigung der im Abschnitt Methodik genannten patientenrelevanten Therapieziele; Operationalisierung siehe Ergebnistabellen.
b: Als Nichtunterlegenheitsstudie angelegt. Für Studie 036 nicht aus Raskin 2000 ersichtlich, aber aus den Angaben im Studienbericht und den öffentlich zugänglichen Zulassungsunterlagen der FDA.
c: Anzahl aller randomisierten Patienten. Anzahl der randomisierten Patienten, die die Studienmedikation erhielten: 707 [A] und 358 [H].
d: Kein Zielkriterium im Abschnitt „Methodik“ des Studienberichts.
e: Nur für deutschsprachige Subpopulation berichtet, publiziert in Boitt 2003.
f: Es schloss sich eine 6-monatige Extension der Studie an, zu der sich aber in Raskin 2000 keine ausführlichen Informationen fanden.
g: Anzahl aller randomisierten Patienten laut Studienbericht insgesamt 884. Anzahl der randomisierten Patienten, die die Studienmedikation erhielten: 596 [A] und 286 [H] (insgesamt 882 Patienten). In der Publikation Raskin 2000 sind 882 Patienten angegeben. Wahrscheinlich wurden die beiden Patienten, die keine Studienmedikation erhielten, nicht berücksichtigt.

[A]: Aspart. [H]: Humaninsulin. k.A.: keine Angaben.
ktursiv: Angaben laut jeweiligem Studienbericht; in öffentlich zugänglichen Publikationen keine oder unzureichende Angaben.

Tabelle 5: Bewertete Studien – Übersicht zur Fragestellung Insulinanaloga vs. Humaninsulin – Studien mit Insulin Lispro

Studie	Studiendesign	Studiendauer	Zahl der Patienten	Ort und Zeitraum der Durchführung	Relevante Zielkriterien ^a
Z011	parallel, offen	12 Monate + 2-4 Wochen Run-In-Phase	81 [L] 86 [H]	Nordamerika, Europa, Südafrika 1992-1993	<u>primär: unklar^b</u> <u>weitere: Hypoglykämien (gesamt, schwerwiegende, nächtliche), unerwünschte Ereignisse, HbA1c</u>
Z013	parallel, offen	12 Monate + 2-4 Wochen Run-In-Phase	81 [L] 88 [H]	Nordamerika, Europa, Südafrika, Australien 1992-1993	<u>primär: unklar^b</u> <u>weitere: Hypoglykämien (gesamt, schwerwiegende, nächtliche), unerwünschte Ereignisse, HbA1c</u>
Z015	parallel, offen	12 Monate	50 [L] 48 [H]	Nordamerika, Europa 1993-1994	<u>primär: unklar^b</u> <u>weitere: Hypoglykämien (gesamt, schwerwiegende, nächtliche), Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse, HbA1c</u>
GVAD	cross-over, offen	24 Wochen je Behandlungsarm + 4 Wochen Run-In-Phase, keine Washout-Phase	gesamt: 39	UK Zeitraum unklar	<u>primär: Frequenz von schweren Hypoglykämien,</u> <u>weitere: Behandlungszufriedenheit (mittels DTSO),</u> <u>Teilaspekte der Lebensqualität (mittels HFS),</u> <u>Hypoglykämien (milde, schwerwiegende nächtliche)</u>
Recasens 2003	parallel, offen	12 Monate	22 [L] 23 [H]	Spanien Zeitraum unklar	<u>primär: k.A.</u> <u>weitere: HbA1c, Hypoglykämien (leichte, schwerwiegende)</u>
Persson 2002	parallel, offen	15. SSW ^d bis Geburt + 7-9 Wochen Run-In-Phase	16 [L] 17 [H]	Schweden Zeitraum unklar	<u>primär: Postprandiale Blutglukose-Level^e</u> <u>weitere: HbA1c, Hypoglykämien (gesamt,</u> <u>schwerwiegende), Retinopathie, perinatale Zielkriterien</u>

a: Unter Berücksichtigung der im Abschnitt „Methodik“ genannten patientenrelevanten Therapieziele; Operationalisierung siehe Ergebnistabellen.
b: Widersprüchliche Angaben im jeweiligen Studienbericht; siehe auch nachfolgender Text.
c: In Ferguson 2001, nicht jedoch im Studienreport ist zudem die „Qualität der glykämischen Kontrolle“ als primäres Zielkriterium genannt.
d: Laut Persson 2002 erfolgte die Randomisierung der Patientinnen in der 14. SSW. Der Studienbeginn war in der 15. SSW.
e: In Persson 2002 wird kein primäres Zielkriterium genannt. Angabe entstammt einer persönlichen Kommunikation der externen Sachverständigen mit dem Autor vom 05.02.2003.

[L]: Lispro. [H]: Humaninsulin. DTSO: Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire. HFS: Hypoglycaemia Fear Survey. SSW: Schwangerschaftswoche.
kursiv: Angaben laut jeweiligem Studienbericht; in öffentlich zugänglichsten Publikationen keine oder unzureichende Angaben.

Tabelle 6: Bewertete Studien – Übersicht zur Fragestellung Insulinanaloga vs. Insulinanaloga

Studie	Studiendesign	Studiendauer	Zahl der Patienten	Ort und Zeitraum der Durchführung	Relevante Zielkriterien ^a
Gtulisin vs. Lispro					
3001	parallel, offen ^b	26 Wochen + 4 Wochen Run-In-Phase ^c	342 [G] 341 [L]	13 europäische Länder, Südafrika 2001-2002	<u>primär</u> : HbA1c-Wert-Veränderung der letzten vorhandenen Messung zum Studienbeginn <u>weitere</u> : HbA1c-Wert-Veränderung nach 12 und 26 Wochen zur Baseline; Hypoglykämien (schwerwiegende und nächtliche), Behandlungszufriedenheit
<p>a: Unter Berücksichtigung der im Abschnitt „Methodik“ genannten patientenrelevanten Therapieziele, Operationalisierung siehe Ergebnistabellen. b: Als Nichtunterlegenheitsstudie angelegt. c: Es schloss sich eine kontrollierte 26-wöchige Extensionsstudie (Studie 3011) an.</p> <p>[G]: Gtulisin. [L]: Lispro. <i>kursiv</i>: Angaben laut jeweiligem Studienbericht; in öffentlich zugänglicher Publikation keine oder unzureichende Angaben.</p>					

Tabelle 7: Diabetes bezogene Ein-/Ausschlusskriterien für Patienten: Insulin Aspart vs. Humaninsulin

Studie	Diabetes - Diagnosestellung	Studienpopulation	Zusätzliche wesentliche Ein-/Ausschlusskriterien
035	nach WHO 1994 ^a	Erkrankungsdauer mindestens 2 Jahre; Insulintherapie seit mindestens 1 Jahr	E: HbA1c ≤ 11%; Alter: ≥ 18 Jahre ^b A: aktive proliferative Retinopathie; Patienten mit relevanten <i>hepatischen</i> , renalen oder kardialen Begleiterkrankungen; wiederholte schwere Hypoglykämien; Insulin-Dosis > 1,4 U/kg/d
036	nach WHO 1994	mindestens 24-monatige Erkrankungsdauer ^c ; Therapie seit mindestens 1 Jahr	E: HbA1c ≤ 11%; Alter: ≥ 18 Jahre ^b A: Patienten mit relevanten hepatischen, renalen oder kardialen Begleiterkrankungen; rezidivierende schwere Hypoglykämien; aktive proliferative Retinopathie; Insulindosis ≥ 1,4 U/kg täglich

a: Nach Angabe in Bott 2003 (Studie der deutschsprachigen Subpopulation aus Home 2000): WHO 1985.
b: Nach Home 2000: „Erwachsene Patienten“; Nach Raskin 2000: „18-75 Jahre“.
c: Nach Angabe in Raskin 2000: mindestens 18-monatige Erkrankungsdauer.

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

Tabelle 8: Diabetes bezogene Ein-/Ausschlusskriterien für Patienten – Insulin Lispro vs. Humaninsulin

Studie	Diabetes - Diagnosestellung	Studienpopulation	Zusätzliche wesentliche Ein-/Ausschlusskriterien
Z011	nach WHO 1980	Insulintherapie seit mindestens 2 Monaten vor Studienbeginn,	E: optimale Compliance mit der diabetischen Diät und der Insulintherapie; Alter: 12-70 Jahre A: Insulinpumpentherapie, Patienten mit Hypoglykämiewahrnehmungsstörungen, > 2 Krankenhauseinweisungen auf Grund Hypoglykämie im vorherigen Jahr; Patienten mit relevanten hepatischen, renalen oder kardialen Begleiterkrankungen
Z013	nach WHO 1980	Insulintherapie seit mindestens 2 Monaten vor Studienbeginn	E: optimale Compliance mit der diabetischen Diät und der Insulintherapie; Alter: 12-70 Jahre A: Insulinpumpentherapie, Patienten mit Hypoglykämiewahrnehmungsstörungen in der Vorgeschichte, > 2 Krankenhauseinweisungen auf Grund Hypoglykämie im vorherigen Jahr; Patienten mit relevanten hepatischen, renalen oder kardialen Begleiterkrankungen
Z015	nach WHO 1980	Insulintherapie seit höchstens 2 Monaten (62 Tagen) vor Studienbeginn	E: Alter: 12-70 Jahre A: Insulinpumpentherapie, Patienten mit Hypoglykämiewahrnehmungsstörungen in der Vorgeschichte, > 2 Krankenhauseinweisungen auf Grund Hypoglykämie im vorherigen Jahr; Patienten mit relevanten hepatischen, renalen oder kardialen Begleiterkrankungen
GVAD	nach WHO ^a	Bekannter Diabetes (> 5 Jahre), Hypoglykämiewahrnehmungsstörungen	E: Diabetes Typ 1 seit mindestens 5 Jahren, 2 oder mehrere schwere Hypoglykämien in den letzten 2 Jahren vor Studienbeginn ^b , HbA1c kleiner als „double the local non-diabetic reference range (HbA1c: 5,0 – 6,5%)“ ^c ; Alter: 18-65 Jahre A: reversible Hypoglykämiewahrnehmungsstörung, verbunden mit einer strengen glykämischen Kontrolle (HbA1c im nicht diabetischen Bereich), aktive, proliferative Retinopathie (unbehandelt); Patienten mit relevanten hepatischen, renalen oder kardialen Begleiterkrankungen
Recasens, 2003	National Diabetes Data Group ^d	Neu diagnostizierte Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1	E: Alter: k.A. A: k.A.
Persson 2002	Definition laut Studie ^e	Bekannter Diabetes (≥ 2 Jahre); Schwangerschaft	E: IIT, HbA1c < 9%; Alter: ≥ 20 Jahre A: Therapie mit Lispro vor Studienbeginn, schwere Retinopathie

a: Angabe laut Studienprotokoll ohne Angabe einer Jahreszahl.
b: Gemäß Ferguson 2001. Im Studienprotokoll ist „eine oder mehrere hypoglykämische Episoden in den letzten 2 Jahren vor Studienbeginn“ als Einschlusskriterium angegeben.
c: Laut Studienprotokoll: HbA1c zwischen dem oberen und dem 2-fach oberen Normalbereich für Nichtdiabetiker.
d: National Diabetes Data Group, Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. Diabetes 28 (1979): 1039-57.
e: Alter zum Zeitpunkt der Diagnose < 35 Jahre und Insulinbedarf innerhalb des ersten Jahres nach Diagnose.
IIT: intensivierete Insulintherapie. k.A.: keine Angaben.
kursiv: Angaben laut jeweiligem Studienbericht/Studienprotokoll; in öffentlich zugänglichen Publikationen keine oder unzureichende Angaben.

Tabelle 9: Diabetes bezogene Ein-/Ausschlusskriterien für Patienten – Insulin Glulisin vs. Insulin Lispro

Studie	Diabetes - Diagnosestellung	Studienpopulation	Wesentliche Ein-/Ausschlusskriterien
Glulisin vs. Lispro			
3001	Diabetesanamnese; keine konkrete Definition genannt	kontinuierliche Insulintherapie seit Diagnosestellung und seit mehr als einem Jahr vor Studienbeginn	E: Alter bei Erkrankung an Diabetes mellitus Typ 1 unter 40 Jahre; Alter bei Studieneinschluss \geq 18 Jahre; HbA1c 6,0% – 11,0% A: aktive proliferative/instabile diabetische Retinopathie 6 Monate vor Studienbeginn; Patienten mit relevanten hepatischen, renalen oder kardialen Begleiterkrankungen

Tabelle 10: Zielwerte und Therapieschemata in den eingeschlossenen Studien – Insulin Aspart vs. Humaninsulin

Studie	Therapieziel ^a	Insulinanalogon ^b oder Humaninsulin ^b	Insulinapplikation Verzögerungsinsulin	Sonstige Blutzucker senkende Behandlung
035	90-144 mg/dl <i>nüchtern</i> , präprandial und vor dem Zubett-Gehen, 2 <i>Uhr morgens</i> \leq 180 mg/dl 1-3 Stunden postprandial	vor jeder Mahlzeit	NPH 1-2x / Tag	k.A. ^c
036	90-144 mg/dl <i>nüchtern/präprandial</i> , 2 <i>Uhr morgens</i> ; \leq 180 mg/dl 1-3 Stunden postprandial	vor jeder Mahlzeit	NPH abends, bei Bedarf zusätzlich morgens	k.A. ^d
<p>a: Angaben als Blutglukose-Konzentrationen. b: Zeitpunkt der Applikation, wenn nicht anders angegeben: Insulin Aspart unmittelbar vor der Mahlzeit, Humaninsulin 30 Minuten vor der Mahlzeit. c: Laut Studienbericht nahmen 2 Patienten Acarbose und ein Patient Metformin während der Studie ein. Es wird vermutet, dass dieses die individuellen glykämischen Daten substantiell beeinflusst hat. Da im Studienprotokoll aber kein entsprechender Abbruchgrund auf Grund dieser Begleitmedikation definiert war, und die Patienten die Definition der Per-Protocol-Population erfüllten, wurden diese Patienten nicht aus der Studie ausgeschlossen. Angaben zu individuellen Begleitmedikationen befinden sich in einer Liste, die nicht in den übermittelten Studienberichten enthalten ist. d: Angaben zu individuellen Begleitmedikationen befinden sich in einer Liste, die nicht in den übermittelten Studienberichten enthalten ist.</p> <p>NPH: neutrales Protamin Hagedorn. k.A.: keine Angaben. <i>kursiv</i>: Angaben laut jeweiligem Studienbericht; in öffentlich zugänglichen Publikationen keine oder unzureichende Angaben.</p>				

Tabelle 11: Zielwerte und Therapieschemata in den eingeschlossenen Studien – Insulin Lispro vs. Humaninsulin

Studie	Therapieziel ^a	Insulinanalogon oder Humaninsulin	Insulinapplikation Verzögerungsinsulin	Sonstige Blutzucker senkende Behandlung
Z011	< 140 mg/dl nüchtern und < 180 mg/dl 2 Stunden postprandial (Selbstmessung)	vor jeder Mahlzeit ^b	UL 1-2x / Tag	keine erlaubt
Z013	< 140 mg/dl nüchtern und < 180 mg/dl 2 Stunden postprandial (Selbstmessung)	vor jeder Mahlzeit ^b	NPH 1-2x / Tag	keine erlaubt
Z015	< 140 mg/dl nüchtern und < 180 mg/dl 2 Stunden postprandial (Selbstmessung)	vor jeder Mahlzeit ^b	NPH oder UL 1-2x / Tag	keine erlaubt
GVAD	keine Zielwertvorgaben genannt	2 Therapieschemata: 2x / Tag: morgens und abends oder „multiple injection“: vor jeder Mahlzeit ^c	2 Therapieschemata: 2 x / Tag: NPH morgens und abends oder „multiple injection“: NPH abends	erlaubt; ausgenommen waren kurzwirksame Insuline, die nicht Studienmedikation sind; im Notfall ist eine 14-tägige Behandlung mit kurzwirksamen Insulinen, die nicht Studienmedikation sind, erlaubt
Recasens 2003	70-126 mg/dl vor den Mahlzeiten < 180 mg/dl postprandial (Zeiteinheit fehlt)	vor jeder Mahlzeit ^c	NPH abends, bei Bedarf auch morgens oder mittags	k.A.
Persson 2002	< 90 mg/dl vor den Mahlzeiten < 117 mg/dl 1,5 h nach den Mahlzeiten	vor jeder Mahlzeit ^c	NPH abends, bei Bedarf zusätzlich morgens	k.A.

a: Angaben als Blutglukose-Konzentrationen.
b: Zeitpunkt der Applikation unklar; laut Studienbericht Insulin Lispro unmittelbar vor der Mahlzeit, Humaninsulin 30-45 Minuten vor der Mahlzeit; laut Garg 1996: Insulin Lispro 5, 10 oder 15 Minuten vor der Mahlzeit, Humaninsulin 20, 30 oder 40 Minuten vor der Mahlzeit, je nach aktuellem Blutzuckerwert
c: Zeitpunkt der Applikation: Insulin Lispro unmittelbar vor der Mahlzeit, Humaninsulin 30 Minuten vor der Mahlzeit.

NPH: neutrales Protamin Hagedorn. UL: Ultralente. k.A.: keine Angaben.
kursiv: Angaben laut jeweiligem Studienbericht; in öffentlich zugänglichen Publikationen keine oder unzureichende Angaben.

Tabelle 12: Zielwerte und Therapieschemata in den eingeschlossenen Studien zur Fragestellung Insulinanaloga vs. Insulinanaloga

Studie	Therapieziel ^a	Insulinapplikation		Sonstige Blutzucker senkende Behandlung
		Insulinanalogon	Verzögerungsinsulin	
Glulisin vs. Lispro				
3001	90-120 mg/dl nüchtern und 120-160 mg/dl 2 Stunden postprandial	Beide jeweils 0-15 Minuten vor jeder Mahlzeit	Glargin 1x / Tag	keine erlaubt
a: Angaben als Blutglukose-Konzentrationen. kursiv: Angaben laut jeweiligem Studienbericht; in öffentlich zugänglicher Publikation keine oder unzureichende Angaben.				

Tabelle 13: Charakterisierung der Studienpopulation – Insulin Aspart vs. Humaninsulin

Studie	N ^a	Alter [Jahre] ^b	Geschlecht w[%] m[%]	Diabetesdauer [Jahre] ^b	HbA1c [%] ^b	BMI [kg/m ²] ^b	Anzahl der Studienabbrecher
035 ^c							
Aspart	707 ^d	38 (11)	45	15 (10)	7,96 (1,16)	25 (3)	31 (4,4%) ^e
Humaninsulin	358 ^d	38 (12)	44	15 (10)	7,98 (1,17)	25 (3)	23 (6,4%) ^e
036							
Aspart	596 ^f	39 (11)	49	16 (10)	7,90 (1,13) ^g	26 (4)	44 (7,4%)
Humaninsulin	286 ^f	40 (12)	47	16 (9)	7,95 (1,25) ^g	26 (3)	23 (8,0%)

a: Anzahl der randomisierten Patienten, sofern nicht anders angegeben.
b: Mittelwerte, wenn nicht anders bezeichnet ggf. gerundet, mit Angabe der Standardabweichung in Klammern.
c: Alle Angaben bezogen auf alle randomisierten Patienten, die die Studienmedikation erhielten.
d: Anzahl aller randomisierten Patienten, die die Studienmedikation erhielten. Die Anzahl aller randomisierten Patienten betrug: 708 Patienten in der Aspart-Gruppe und 362 Patienten in der Humaninsulin-Gruppe.
e: Angabe der Anzahl der Studienabbrecher nach Erhalt der ersten Studienmedikation. Studienabbrecher vor Erhalt der Studienmedikation: Aspart: 1 von 708 Patienten (0,1%); Humaninsulin: 4 von 362 Patienten (1,1%).
f: Anzahl aller randomisierten Patienten, die die Studienmedikation erhielten. Die Anzahl aller randomisierten Patienten betrug laut Studienbericht: 597 Patienten in der Aspart-Gruppe und 287 Patienten in der Humaninsulin-Gruppe.
g: Diskrepante Angaben in der Übersicht Lindholm 2002: Aspart: 8,1% (1,2), Humaninsulin: 8,1% (1,3).

w: weiblich. m: männlich. BMI: Body Mass Index.
kursiv: Angaben laut jeweiligem Studienbericht; in öffentlich zugänglicher Publikation keine oder unzureichende Angaben.

Tabelle 14: Charakterisierung der Studienpopulation – Insulin Lispro vs. Humaninsulin

Studie	N ^a	Alter [Jahre] ^b	Geschlecht w[%] m[%]	Diabetesdauer [Jahre] ^b	HbA1c [%] ^b	BMI [kg/m ²] ^b	Anzahl der Studienabbrecher
Z011							
Lispro	81	29	49	12	8,17 (1,41)	24	7 (8,6%)
Humaninsulin	86	32	55	13	8,32 (1,67)	25	7 (8,1%)
Z013							
Lispro	81	35	49	13	8,28 (1,58)	24	6 (7,4%)
Humaninsulin	88	32	48	11	8,14 (1,62)	24	5 (5,7%)
Z015							
Lispro	50	24	44	0,2	9,17 (2,20) ^c	23	5 (10,0%)
Humaninsulin	48	25	33	0,2	8,84 (2,19) ^c	23	5 (10,4%)
GVAD ^d	33	46 (11)	45	26 (10)	9,0 (1,1)	25 (3)	5 Patienten ^e
Lispro							
Humaninsulin							
Recasens 2003							
Lispro	22	24 (6)	36	0,2 ^f	10,5 (2,4)	22 (1)	k.A.
Humaninsulin	23	23 (5)	39	0,2 ^f	11,4 (1,9)	21 (3)	k.A.
Persson 2002							
Lispro	16	31 (25-33) ^g	100	15 (1-25) ^g	6,5 (4,8-8,6) ^g	25 (22-33) ^{g,h}	k.A.
Humaninsulin	17	30 (21-34) ^g	100	12 (2-29) ^g	6,6 (4,5-8,6) ^g	24 (19-29) ^{g,h}	k.A.

a: Anzahl der randomisierten Patienten, sofern nicht anders angegeben.
b: Mittelwerte, wenn nicht anders bezeichnet, ggf. gerundet, mit Angabe der Standardabweichung in Klammern.
c: Zeitpunkt der Messung: 2 Wochen nach Randomisierung.
d: Angabe aus Ferguson 2001 für „Completers“ (N=33); innerhalb des Studienberichts diskrepante Angaben zur Zahl der „Completers“: N=34 bzw. N=31. Getrennte Angaben für die Behandlungsgruppen oder -sequenzen fehlen.
e: Gemäß den Zusatzinformationen der Firma Lilly war bei 3 Patienten die Kontaktaufnahme nicht möglich, ein Patient brach aus persönlichen Gründen ab und eine Patientin wurde auf Grund einer Schwangerschaft während der ersten Lispro-Periode vom Arzt aus der Studie genommen. Die Daten eines weiteren Patienten wurden auf Grund von Dateninkonsistenzen nicht ausgewertet. Die tatsächliche Anzahl vorzeitiger Studienabbrecher blieb auf Grund diskrepanter Angaben zur Anzahl der „Completers“ in Ferguson 2001 und dem Studienbericht unklar (siehe auch Abschnitt 5.2.2).
f: In Recasens 2003 Angabe in „Wochen seit der Diagnose“; Insulin Lispro: 8,0 ± 3,8, Humaninsulin: 8,1 ± 8,0.
g: Median (Spannweite), die Werte beziehen sich auf den Zeitpunkt vor der Randomisierung.
h: Wert vor der Schwangerschaft.
w: weiblich. m: männlich. BMI: Body Mass Index. k.A.: keine Angaben.
kursiv: Angaben laut jeweiligem Studienbericht; in öffentlich zugänglicher Publikation keine oder unzureichende Angaben.

Tabelle 15: Charakterisierung der Studienpopulation zur Fragestellung Insulinanaloga vs. Insulinanaloga

Studie	N	Alter [Jahre] ^a	Geschlecht w[%] m[%]	Diabetesdauer [Jahre] ^a	HbA1c [%] ^a	BMI [kg/m ²] ^a	Anzahl der Studienabbrecher
Glulisin vs. Lispro							
3001 ^b							
Glulisin	339	39 (12)	42	17 (11)	7,60 (0,96) ^c	25 (3)	10 (2,9%) ^d
Lispro	333	38 (12)	43	16 (10)	7,58 (0,89) ^c	25 (4)	13 (3,9%) ^d

a: Mittelwerte, wenn nicht anders bezeichnet ggf. gerundet, mit Angabe der Standardabweichung in Klammern.
b: Angaben bezogen auf alle Patienten, die die Studienmedikation erhielten. Die Anzahl aller randomisierten Patienten betrug: 342 Patienten in der Glulisin-Gruppe und 341 Patienten in der Lispro-Gruppe.
c: Angabe als glykolysiertes Hämoglobin (GHb).
d: Studienabbrecher vor Erhalt der Studienmedikation: Glulisin: 3 von 342 Patienten (0,9%); Lispro: 8 von 341 Patienten (2,3%).
w: weiblich. m: männlich. BMI: Body Mass Index.

5.2.2 Studien- und Publikationsqualität

Eine Übersicht über Kriterien der Studien- respektive Publikationsqualität geben die Tabellen 16 bis 18. Alle 9 Studien hatten grobe Qualitätsmängel. Sofern bei einzelnen relevanten Endpunkten erhebliche Mängel auftraten, werden diese im jeweiligen Abschnitt dargestellt und hinsichtlich ihrer Konsequenz für die Validität des Ergebnisses bewertet.

Ausführlichere Angaben zum Randomisierungsprozess einschließlich Festlegung des Zuteilungsverfahrens (z.B. einer Zuteilungsliste) fanden sich lediglich in den 3 Studienberichten der Studien Z011, Z013 und Z015 (Lispro vs. Humaninsulin) und dem Studienbericht zur Studie 3001 (Glulisin vs. Lispro). In den Studien Z011, Z013 und Z015 wurde anhand einer computergenerierten Randomisierungsliste zentral die Gruppenzuteilung vorgenommen. Randomisierung und Zuteilungsverdeckung können daher als „adäquat“ bezeichnet werden. Für die Studie GVAD waren die Angaben zum Randomisierungsprozess und zur Gruppenzuteilung nicht ausreichend. In Recasens 2003 fanden sich keinerlei Angaben zum Randomisierungsprozess und zur Gruppenzuteilung. In Persson 2002 wurde ausschließlich das Randomisierungsverfahren adäquat beschrieben. Zwar ergab sich aus einer persönlichen Kommunikation zwischen den externen Sachverständigen und dem Autor (05.02.2003) zusätzlich, dass verschlossene Kuverts zur Patientenzuordnung verwendet wurden, jedoch ohne Angabe darüber, ob die Umschläge undurchsichtig und versiegelt waren. Eine erneute Anfrage bei Persson erbrachte diesbezüglich keine Klärung. In der Studie zu Glulisin vs. Lispro (3001) erfolgte eine zentrale Telefonrandomisierung stratifiziert nach vorangegangener Behandlung mit Glargin mittels einer computergenerierten Randomisierungsliste. Randomisierung und Zuteilungsverdeckung sind somit als „adäquat“ zu bezeichnen. In den beiden Vollpublikationen zu Insulin Aspart (Home 2000, Raskin 2000) fanden sich weder zum Randomisierungsverfahren noch zur Gruppenzuteilung hinreichende Informationen. Auch nach Sichtung der Studienberichte blieben wesentliche Fragen offen. So findet sich im Studienbericht für die Studie 035 keine ausreichende Angabe zur Erstellung der Randomisierungsliste und dazu, ob die Umschläge undurchsichtig und versiegelt waren. Für die Studie 036 gehen aus dem Studienbericht weder zum Randomisierungsprozess, noch zur Zuteilungsverdeckung detaillierte Angaben hervor. Insgesamt bleiben das Randomisierungs- sowie das Zuteilungsverfahren für beide Studien unklar.

In allen Studien waren Patienten und Behandelnde nicht verblindet. Die fehlende Verblindung von Patienten und Behandelnden ist in Bezug auf die Bewertung verschiedener in den Studien berichteter Endpunkte, insbesondere Hypoglykämien, ein schwerwiegender Qualitätsmangel, zumal doppelt verblindete Kurzzeitstudien mit kurzwirksamen Insulinanaloga bereits durchgeführt wurden [57].

Ob und inwieweit die Auswertung der Zielkriterien verblindet erfolgte, blieb in den meisten Fällen unklar. Für die Studien 035, 036, Z011, Z013, Z015 und 3001 kann auf Grund der Bestimmung des HbA1c-Wertes in einem zentralen Labor diesbezüglich von einer Verblindung ausgegangen werden. Für Persson 2002 war laut persönlicher Kommunikation

keine Verblindung der Erhebung der Zielkriterien gegeben. Für alle übrigen Studien fanden sich keine diesbezüglichen Informationen. Gerade auf Grund des durchweg offenen Studiendesigns ist die fehlende Verblindung der Endpunkterhebung bzw. fehlende Angaben hierüber ein schwerwiegender Mangel dieser Studien.

Die Fallzahlplanung war für alle Studien sowie die Studien Recasens 2003 und Persson 2002 adäquat beschrieben. Bei den Studien Z011, Z013 und Z015 blieb allerdings das primäre Zielkriterium wegen divergenter Angaben im Studienbericht unklar (s. nachfolgender Text), so dass die Fallzahlplanung letztlich nicht abschließend als „adäquat“ bewertet werden kann.

Die Beschreibung der Studienabbrecher in den Studien Z011, Z013, Z015 und 3001 war jeweils ausreichend transparent. Für die Studie GVAD wurden durch Anfrage bei der Firma Lilly ausreichende Zusatzinformationen zu den Studienabbrechern erhalten. In den Publikationen sowie in den Studienberichten zu den Studien 035 und 036 wurde die Anzahl der vorzeitig ausgeschiedenen Patienten berichtet, allerdings wurden die Gründe für das Ausscheiden nicht umfassend für alle Patienten dargestellt. Die Beschreibung der Studienabbrecher in Recasens 2003 und Persson 2002 war unvollständig und intransparent. Für die Studien Recasens 2003 und Persson 2002 blieb zudem unklar, ob und wie die vorzeitig ausgeschiedenen Probanden in die jeweilige Ergebnisberechnung einbezogen wurden (siehe Bewertung der ITT-Analyse in den Tabellen 16-18).

Bei mehreren Studien fielen Dateninkonsistenzen innerhalb bzw. zwischen dem Studientext und/oder den Abbildungen/Tabellen oder innerhalb des Textes der vorliegenden Publikationen auf. Dies war bei den Studien 035 und 036 zu Aspart (insbesondere im Vergleich mit den öffentlich zugänglichen Zulassungsunterlagen), den Studienberichten zu den Lispro-Studien Z011, Z013 und Z015 (auch im Vergleich zur Publikation Garg 1996) sowie in der Publikation von Persson 2002 für wesentliche Zielgrößen der Fall. Zusätzlich ergaben sich für die Studie 036 und die Studie Z011 Diskrepanzen zur Übersicht Lindholm 2002 bzw. Brunelle 1998. Die Angaben in Ferguson 2001 waren zwar innerhalb der Publikation konsistent, nicht jedoch im Vergleich mit dem Studienbericht. Die jeweiligen Diskrepanzen sind im Einzelnen im Ergebnisteil noch einmal dargestellt, sofern sie für die Beurteilung relevant sind.

Zusammenfassende Beurteilung der Studien- und Publikationsqualität

Das Merkmal „grobe Mängel“ ergab sich für die Studien 035 und 036 (Insulin Aspart) insbesondere durch die unzureichenden Informationen zum Randomisierungsprozess und zum Zuteilungsverfahren bei offenem Studiendesign und wesentlichen Diskrepanzen zwischen den Publikationen, Studienberichten und den öffentlich zugänglichen Zulassungsunterlagen für zentrale Zielgrößen. Zudem traten in Home 2000 Diskrepanzen in den Angaben zu Hypoglykämien und HbA1c-Werten zwischen dem Text und den Tabellen auf, die durch die Studienberichte nur zum Teil geklärt werden konnten und auch durch die Antwort des Autors nicht geklärt wurden. Darüber hinaus fand sich im Methodenteil des Studienberichts zwar der Hinweis darauf, dass Lebensqualitätsdaten erhoben wurden, Ergebnisse wurden jedoch nicht berichtet. Die Studien Z011, Z013 und Z015 wurden insbesondere durch widersprüchliche Angaben zum primären Zielkriterium der Studie im jeweiligen Studienbericht in die Kategorie „grobe Mängel“ eingestuft. So wurden an einer Stelle die „postprandialen Blutzuckerwerte“ als „primary efficacy variable“ bezeichnet, während dieses Zielkriterium für die Fallzahlberechnung/Poweranalyse nicht relevant war, sondern die 3 Zielgrößen Nüchternblutzucker, HbA1c und Hypoglykämien. Darüber hinaus fand sich im Studienprotokoll der Hinweis auf mehrere „primary efficacy variables“: „post-prandial glucose excursions, hypoglycemia episodes in relation to glycemic control, and metabolic control“. Diese Widersprüche treffen auf alle 3 Studien Z011, Z013 und Z015 gleichermaßen zu. Ebenso waren die Angaben zum Spritz-Ess-Abstand für Insulin Lispro zwischen den Studienberichten und der Publikation Garg 1996 diskrepant. Auch für die Studie GVAD traten Divergenzen hinsichtlich der Definition des primären Zielkriteriums zwischen dem Studienbericht und der Publikation (Ferguson 2001) auf. Während in der Publikation neben der „Häufigkeit von schwerwiegenden Hypoglykämien“ auch die „Qualität der glykämischen Kontrolle“ als „primary outcome measure“ bezeichnet wurde, ist im Studienbericht nur das „Auftreten schwerwiegender Hypoglykämien“ als „primary objective“ angegeben. Darüber hinaus waren, wie oben beschrieben, wesentliche Dateninkonsistenzen vorhanden. Für Recasens 2003 fand sich keine Angabe des primären Zielkriteriums, Randomisierungsprozess und Zuteilungsverfahren blieben unklar, und es fehlten Angaben zur Fallzahlplanung und zur Zahl der Studienabbrecher. Für Persson 2002 blieb unklar, ob das Zuteilungsverfahren adäquat war, es fand sich keine Fallzahlplanung, zudem bestanden ebenfalls wesentliche Dateninkonsistenzen. Der grobe Mangel der Studie 3001 ist insbesondere dadurch bedingt, dass trotz gleichen Therapieregimes (identischer Spritz-Ess-Abstand) die Studie offen durchgeführt wurde und sich insbesondere für schwerwiegende Hypoglykämien keine Angaben zur Verblindung dieser Endpunkterhebung fanden. Die sonstige Ergebnisdarstellung der Studie 3001 war in der Publikation Dreyer 2005 unzureichend, aber unter Hinzuziehung des Studienberichts ausreichend transparent.

Tabelle 16: Qualität der Studien und Publikationen – Insulin Aspart vs. Humaninsulin

Studie	Randomisierungsprozess/Zuteilungsverdeckung	Verblindung		Fallzahlplanung	Studienabbrüchergenannt/Abbruchgründe genannt	ITT-Analyse adäquat	Relevante Inkonsistenz	Studien-/Publikationsqualität
		Patient	Behandelnder					
035	unklar/ unklar	nein	nein	adäquat	ja/unzureichend ^a	ja	ja	grobe Mängel
036	unklar/ unklar	nein	nein	adäquat	ja/unzureichend ^b	ja	ja	grobe Mängel

a: Gründe für 26 von 59 Patienten nach der Randomisierung werden im Studienbericht explizit genannt. Die weiteren 33 Patienten (18 [A]; 15 [H]) wurden der Kategorie „other“ zugeordnet. Für 13 Patienten wurden die entsprechenden Gründe genannt, allerdings ohne Gruppenzuordnung.

b: Gründe für 20 von 69 Patienten nach der Randomisierung werden im Studienbericht explizit genannt. Die weiteren 49 Patienten (30 [A]; 19 [H]) wurden der Kategorie „other“ zugeordnet. Für 39 Patienten wurden die entsprechenden Gründe genannt, allerdings ohne Gruppenzuordnung.

ITT: Intention-to-Treat. k.A.: keine Angaben.
kursiv: Angaben laut jeweiligem Studienbericht; in öffentlich zugänglicher Publikation keine oder unzureichende Angaben.

Tabelle 17: Qualität der Studien und Publikationen – Insulin Lispro vs. Humaninsulin

Studie	Randomisierungsprozess/Zuteilungsverdeckung	Verblindung		Fallzahlplanung	Studienabbrüchergenannt/Abbruchgründe genannt	ITT-Analyse adäquat	Relevante Inkonsistenz	Studien-/Publikationsqualität
		Patient	Behandelnder					
Z011	adäquat/ adäquat	nein	nein	unklar	ja/ja	ja ^a	ja ^b	grobe Mängel
Z013	adäquat/ adäquat	nein	nein	unklar	ja/ja	ja ^a	ja ^b	grobe Mängel
Z015	adäquat/ adäquat	nein	nein	unklar	ja/ja	ja ^a	ja ^b	grobe Mängel
GVAD	unklar/ unklar	nein	nein	adäquat	(ja/ja) ^b	ja	ja	grobe Mängel
Recasens 2003	unklar/ unklar	nein	nein	unklar	nein/kein	unklar	nein	grobe Mängel
Persson 2002	adäquat/ unklar ^c	nein	nein	unklar	nein/kein	unklar	ja ⁱ	grobe Mängel

a: Es wurde keine ITT-Population definiert, die Auswertung berücksichtigt aber alle verfügbaren Daten der randomisierten Patienten. Fehlende Werte wurden für die Angabe zum Studienendpunkt gemäß LOCF ersetzt.
b: Es blieb unklar, in welcher Behandlungssequenz und unter welcher Therapie die Studienabbrücher auftraten.
c: Laut persönlicher Kommunikation vom 05.02.2003 zwischen externen Sachverständigen und Autor wurden verschlossene Kuverts verwendet. Es blieb unklar, ob diese undurchsichtig und versiegelt waren.
d: Basierend auf den Angaben aus der persönlichen Kommunikation mit dem Autor.
k.A.: keine Angaben. ITT: Intention-to-Treat. LOCF: last observation carried forward. *kursiv*: Angaben laut jeweiligem Studienbericht; in öffentlich zugänglicher Publikation keine oder unzureichende Angaben.

Tabelle 18: Qualität der Studien und Publikationen zur Fragestellung Insulinanaloga vs. Insulinanaloga

Studie	Randomisierungsprozess/ Zuteilungsverdeckung		Verblindung		Fallzahl- planung	Studienabbrucher genannt/Abbruch- gründe genannt	ITT-Analyse adäquat	Konsistenz der Informationen	Studien-/ Publikations- qualität
	Patient	Behan- delnder	Endpunkt- erhebung						
3001	<i>adäquat/ adäquat</i>	<i>nein</i>	<i>nein</i>	bez. HbA1c- Wert-Messung zu vermuten (zentrales Labor); sonst k.A.	<i>adäquat beschrieben</i>	<i>ja/ja</i>	<i>ja</i>	<i>ja</i>	grobe Mängel
ITT: Intention-to-Treat. <i>kursiv</i> : Angaben laut jeweiligem Studienbericht; in öffentlich zugänglicher Publikation keine oder unzureichende Angaben.									

5.3 Ergebnisse zu Therapiezielen

5.3.1 Folgekomplikationen und Mortalität

Keine der eingeschlossenen Studien war hinsichtlich des Designs und der Studiendauer darauf ausgerichtet, den Nutzen einer Behandlung mit kurzwirksamen Insulinanaloga, entweder im Vergleich zur Behandlung mit Humaninsulin oder im Vergleich mit einem anderen Insulinanalogon bezüglich der Verhinderung mikro- und/oder makrovaskulärer Folgekomplikationen des Diabetes mellitus Typ 1 zu untersuchen. Hierzu gehören

- Erblindungsrate
- Rate terminaler Niereninsuffizienz mit Dialysenotwendigkeit
- Amputationsrate (Minor- und Majoramputation)
- kardiale Morbidität und Mortalität
- zerebrale Morbidität und Mortalität
- gefäßbedingte nichtkardiale und nichtzerebrale Morbidität und Mortalität

Informationen bez. der Progression einer Retinopathie waren der Studie Persson 2002 bei Schwangeren zu entnehmen. Bereits zu Studienbeginn bestand ein signifikanter Unterschied hinsichtlich des Vorliegens einer Retinopathie (11 von 16 Patientinnen in der Lispro-Gruppe vs. 6 von 17 Patientinnen in der Humaninsulin-Gruppe, $p < 0,042^*$ [χ^2 -Test]). Eine Progression der Retinopathie wurde laut Publikation bei 3 Patientinnen unter Lispro und 6 Patientinnen unter Humaninsulin beobachtet ($p = 0,29$; [χ^2 -Test, eigene Berechnung]). In der Publikation fanden sich auch Angaben zu den Stadien bei Studienbeginn und -ende (für die Humaninsulin-Gruppe nur für 5 der 6 Patientinnen): Bei einer der Lispro-Patientinnen wurde eine milde nichtproliferative Retinopathie erstmals festgestellt, während dies unter Humaninsulin bei 4 Patientinnen der Fall war. Bei einer weiteren Patientin unter Humaninsulin wurde ein Stadiensprung von milder zu moderater nichtproliferativer Retinopathie festgestellt. Im Mittel wurde der Blutzucker allerdings unter Humaninsulin numerisch stärker gesenkt als unter Lispro (von HbA1c 5,8% auf 5,0% [Humaninsulin] vs. 5,3% auf 5,2% [Lispro]).

Es bleibt in der Gesamtschau auf Grund mangelnder Daten für alle 3 untersuchten kurzwirksamen Insulinanaloga unklar, ob sie bezüglich der oben genannten Therapieziele positiv, negativ oder neutral im Vergleich zu Humaninsulin abschneiden.

*Laut eigener Berechnung mittels des χ^2 -Tests beträgt der p-Wert 0,055.

Gleiches gilt für die Gesamtmortalität. Die Angaben zu Todesfällen in den einzelnen Studien sind in Tabelle 19 aufgeführt. Insgesamt trat in den eingeschlossenen Studien, sofern berichtet, ein Todesfall auf. In der Studie 3001 wurde während der 26-wöchigen Extension (Studie 3011) ein Todesfall berichtet. Im entsprechenden Studienbericht fanden sich keine Angaben zur Gruppenzuordnung. Allerdings war keine der Studien darauf ausgelegt und geeignet, den Effekt einer Behandlung mit kurzwirksamen Insulinanaloga auf die Gesamtsterblichkeit im Vergleich zur Behandlung mit Humaninsulin oder Insulinanaloga darzustellen. Aus den beobachteten Mortalitätsraten lässt sich, auch in der Gesamtschau, weder eine Gleichwertigkeit noch eine Überlegenheit einer der Behandlungsoptionen ableiten.

Tabelle 19: Todesfälle in den relevanten Studien

Studie	Todesfälle	
	Insulinanalogon [N (%)]	Humaninsulin [N (%)]
Aspart		
035	1 (0,1%)	0 (0%)
036	0 (0%)	0 (0%)
Lispro		
Z011	0 (0%)	0 (0%)
Z013	0 (0%)	0 (0%)
Z015	0 (0%)	0 (0%)
GVAD	0 (0%)	0 (0%)
Recasens 2003	k.A.	k.A.
Persson 2002	k.A. ^a	k.A. ^a
Glulisin vs. Lispro	Glulisin [N (%)]	Lispro [N (%)]
3001	0 (0%) ^b	0 (0%)
a: Keine perinatalen Todesfälle. b: Ein Todesfall in der Extensionsphase zur Studie 3001. k.A.: keine Angaben. <i>kursiv</i> : Angaben laut jeweiligem Studienbericht; in öffentlich zugänglichen Publikationen keine oder unzureichende Angaben.		

5.3.2 Stationäre Behandlungen

In keiner der öffentlich zugänglichen Publikationen fanden sich Angaben zur Notwendigkeit stationärer Behandlungen aus diabetesbezogener oder anderer Ursache.

In den Studienberichten zu Lispro vs. Humaninsulin und zu Glulisin vs. Lispro fanden sich z.T. auf den Einzelfall bezogene Angaben zur Notwendigkeit einer stationären Behandlung, z.B. auf Grund einer unerwünschten Arzneimittelwirkung, jedoch keine ausführlichen kumulierten Auswertungen. Lediglich für die Extensionsstudie 3011 wurde angegeben, dass es bei 8% der Patienten unter Insulin Glulisin und 5,7% der Lispro-Patienten zur Notwendigkeit oder zur Verlängerung eines Krankenhausaufenthalts kam ($p=0,25$; χ^2 -Test, eigene Berechnung).

Es blieb insgesamt unklar, ob die Häufigkeit diabetesbedingter oder aus anderen Gründen notwendiger stationärer Behandlungen zwischen den Behandlungsgruppen unterschiedlich war.

5.3.3 Hyperglykämie

In den Tabellen 20 und 21 sind die Angaben zu symptomatischen und schwerwiegenden Hyperglykämien einschließlich Ketoazidosen bzw. ketoazidotischer Komata (sofern angegeben) aufgeführt.

Zu Insulin Aspart fanden sich für die Studie 035 in der Publikation Home 2000 und im entsprechenden Studienbericht Angaben zur Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden hyperglykämischen Ereignissen (Studienbericht) sowie zur Häufigkeit der Ereignisse (Home 2000, Studienbericht). Hinsichtlich der Ketoazidosen wurde von 3 Patienten mit 3 Ketoazidose-Ereignissen in der Aspart- und einem Patienten mit 3 Ereignissen in der Humaninsulin-Behandlungsgruppe berichtet. Schwerwiegende Hyperglykämien waren lediglich für die Insulin Aspart-Gruppe beschrieben, nämlich ein Patient mit einer Hyperglykämie.

Für die Studie 036 fand sich in der Publikation Raskin 2000 der Hinweis darauf, dass ein Patient unter Insulin Aspart die Studie vorzeitig auf Grund einer Hyperglykämie beendete ohne Angabe darüber, ob dieses Ereignis als „schwerwiegend“ eingestuft wurde. Abweichend von dieser Angabe war im entsprechenden Studienbericht zur Studie 036 das Ereignis „Hyperglykämie“ nicht als Studienabbruchgrund aufgeführt. Hinsichtlich des Auftretens schwerwiegender Hyperglykämien sowie von Ketoazidosen fanden sich lediglich im Studienbericht, nicht aber in der Publikation, Angaben. Es wurde von jeweils 2 Patienten mit 2 Ketoazidose-Ereignissen in beiden Behandlungsgruppen berichtet. Bezüglich des Auftretens von Hyperglykämien fand sich lediglich für die Insulin Aspart-Gruppe eine Angabe, und zwar, dass bei 2 Patienten jeweils ein Ereignis auftrat.

Bezüglich Insulin Lispro wurden die Informationen zu den Studien Z011, Z013, Z015 und GVAD den Abschnitten „Unerwünschte Ereignisse“ der jeweiligen Studienberichte entnommen. Dabei wurden alle Ereignisse aufgeführt, die als „schwerwiegend“ klassifiziert wurden. Zu den Studien Recasens 2003 und Persson 2002 fanden sich in den Publikationen keine Informationen zu schwerwiegenden hyperglykämischen Ereignissen.

Für die Studie 3001 zum Vergleich zwischen Insulin Glulisin und Insulin Lispro wurden die Informationen ebenfalls dem Abschnitt „Unerwünschte Ereignisse“ des Studienberichts entnommen, da die Publikation von Dreyer 2005 hierzu keine Angaben enthielt.

In der Gesamtschau zeigt sich für keinen der Therapievergleiche ein sicherer Nachweis einer Über- oder Unterlegenheit einer der untersuchten Therapieoptionen. In keine der vorliegenden Studien wurden jedoch ausschließlich oder zu einem Großteil Patienten mit wiederholt aufgetretenen Ketoazidosen eingeschlossen, so dass insgesamt nur sehr wenige Ereignisse auftraten. Die Studien waren daher nicht geeignet, einen Vorteil einer der Behandlungsoptionen oder die Gleichwertigkeit beider Therapien hinsichtlich der Reduktion ketoazidotischer Komata zu belegen.

Tabelle 20: Symptomatische und/oder schwerwiegende Hyperglykämien - Insulinanaloga vs. Humaninsulin

Insulinanalogon Studie	Symptomatische und schwerwiegende Hyperglykämien	
	Insulinanalogon [N (%)]	Humaninsulin [N (%)]
Aspart		
035	<i>Hyperglykämie: 1 (0,1%); 1 Ereignis</i> <i>Ketoazidose: 3 (0,4%); 3 Ereignisse</i> <i>sonstige: k.A.^a</i>	<i>Hyperglykämie: k.A.</i> <i>Ketoazidose: 1 (0,3%); 3 Ereignisse</i> <i>sonstige: k.A.^a</i>
036	<i>Hyperglykämie: 2 (0,3%); 2 Ereignisse^b</i> <i>Ketoazidose: 2 (0,3%); 2 Ereignisse</i> <i>sonstige: 0 (0%)</i>	<i>Hyperglykämie: k.A.</i> <i>Ketoazidose: 2 (0,7%); 2 Ereignisse</i> <i>sonstige: 0 (0%)</i>
Lispro		
Z011	<i>Ketoazidose: 0 (0%)</i> <i>sonstige: 0 (0%)</i>	<i>Ketoazidose: 2 (1,2%)^c</i> <i>sonstige: 0 (0%)</i>
Z013	<i>Ketoazidose: 0 (0%)</i> <i>sonstige: 0 (0%)</i>	<i>Ketoazidose: 0 (0%)</i> <i>sonstige: 2 (2,2%)^d</i>
Z015	<i>Ketoazidose: 1 (2%)^e</i> <i>sonstige: 0 (0%)</i>	<i>Ketoazidose: 0 (0%)</i> <i>sonstige: 0 (0%)</i>
GVAD	<i>Ketoazidose: 1 (3%)</i> <i>sonstige: 0 (0%)</i>	<i>Ketoazidose: 0 (0%)</i> <i>sonstige: 0 (0%)</i>
Recasens 2003	k.A.	k.A.
Persson 2002	k.A.	k.A.
<p>a: Lediglich die Angabe, dass der Fragebogen zur Lebensqualität keine Unterschiede bezüglich der Häufigkeit der wahrgenommenen Hyperglykämien zwischen den beiden Behandlungsgruppen ergab.</p> <p>b: Laut Raskin 2000, aber nicht gemäß den Angaben im Studienbericht, beendete ein Patient auf Grund einer Hyperglykämie die Studie. Aus der Publikation geht nicht hervor, ob dieses Ereignis als „schwerwiegend“ eingestuft wurde.</p> <p>c: Beide Ereignisse wurden auf Grund einer Hospitalisierung als „schwerwiegend“ eingestuft.</p> <p>d: Diese Ereignisse (Ketoazidose, Hyperglykämie) wurden jeweils auf Grund einer Hospitalisierung als „schwerwiegend“ eingestuft.</p> <p>e: Bei dem Patienten traten im Studienverlauf 2 schwere hyperglykämische Ereignisse auf, von denen eines als „schwerwiegend“ eingestuft wurde (da lebensbedrohlich und zur Hospitalisierung führend).</p> <p>k.A.: keine Angaben. <i>kursiv</i>: Angaben laut jeweiligem Studienbericht; in öffentlich zugänglichen Publikationen keine oder unzureichende Angaben.</p>		

Tabelle 21: Symptomatische und/oder schwerwiegende Hyperglykämien - Insulinanaloga vs. Insulinanaloga

Insulinanaloga Studie	Symptomatische und/oder schwerwiegende Hyperglykämien	
	Glulisin [N (%)]	Lispro [N (%)]
Glulisin vs. Lispro		
3001	<i>Ketoazidose: 3 (0,9%) sonstige: k.A.</i>	<i>Ketoazidose: 2 (0,6%) sonstige: k.A.</i>
k.A.: keine Angaben. <i>kursiv</i> : Angaben laut jeweiligem Studienbericht; in öffentlich zugänglicher Publikation keine oder unzureichende Angaben.		

5.3.4 Blutzuckerkontrolle und Hypoglykämien

5.3.4.1 Ausmaß der Blutzuckersenkung

In mehreren Interventionsstudien wurde gezeigt, dass niedrigere Blutzucker-Therapieziele mit einem höheren Risiko für das Erleiden schwerwiegender Hypoglykämien einhergehen [7]. Eine vermeintlich geringere Hypoglykämierate in einer der Behandlungsgruppen einer Interventionsstudie wäre daher möglicherweise alleine durch eine geringere Intensität der Blutzuckersenkung zu erklären und nicht zwangsläufig auf einen substanzspezifischen Effekt zurückzuführen. Die Interpretation beobachteter Hypoglykämieraten in einer kontrollierten Studie zum Vergleich unterschiedlicher Blutzucker senkender Wirkstoffe setzt daher zwingend die Kenntnis des Ausmaßes der Blutzuckersenkung in den Behandlungsgruppen voraus.

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

1. als Hinweis, jedoch nicht als Nachweis für die langfristige Reduktion des Risikos, mikrovaskuläre Folgekomplikationen zu erleiden,
2. zur Interpretation der sich daran anschließenden Informationen zum Auftreten schwerwiegender Hypoglykämien in den Interventionsstudien.

Die Tabellen 22 bis 24 zeigen die Angaben bezüglich der HbA1c-Werte in den einzelnen Studien.

Tabelle 22: HbA1c (%) im Studienverlauf – Insulin Aspart vs. Humaninsulin

Studie	Beginn ^a	6 Monate ^a	Gruppenunterschied laut Publikation/ Studienbericht	Gruppenunterschied laut Angaben der FDA
035				
Aspart	7,96 (1,16) ^b	7,88 (0,80) ^b	0,10; 95%-KI: [0,004-0,20]	0,10; 95%-KI: [0,00-0,20]
Humaninsulin	7,98 (1,17) ^b	8,00 (0,76) ^b	p<0,05 ^c	p=0,062 ^c
			0,12; 95%-KI: [0,03-0,22], p=0,0137 ^d	
036				
Aspart	7,90 (1,13) ^{b,e}	7,78 (0,73) ^f	k.A.	0,12; 95%-KI: [0,00-0,24]
Humaninsulin	7,95 (1,25) ^{b,e}	7,93 (0,85) ^f	0,15; 95%-KI: [0,05-0,26] p=0,0048 ^d	p=0,052 ^d

a: Mittelwerte, mit Angabe der Standardabweichung in Klammern.
b: Kleinere Diskrepanzen zum Studienbericht sowie innerhalb des Studienberichts, die allerdings ohne Einfluss auf das Gesamtergebnis waren.
Studie 035: [A]: 7,95 (1,16); [H]: 7,97 (1,17). Studie 036: [A]: 7,90 (1,13); [H]: 7,97 (1,25).
c: Laut Home 2000 bzw. FDA-Unterlagen adjustiert nach Baseline, Zentrum und NPH-Insulin-Dosis.
d: Adjustiert für Zentrum und Baseline.
e: Diskrepante Angaben in der Übersicht Lindholm 2002: Aspart: 8,1% (1,2), Humaninsulin: 8,1% (1,3).
f: In Raskin 2000 Angabe des Standardfehlers; Standardabweichung berechnet. An die 6-monatige Studie schloss sich eine 6-monatige Extensionsstudie an, zu der weder eine separate Publikation noch der Studienbericht vorliegt. Es fehlen Angaben zur Charakterisierung der an der Extensionsstudie teilnehmenden Patienten. Laut Raskin 2000 veränderten sich die HbA1c-Werte während der Extensionsphase im Mittel in beiden Gruppen praktisch nicht.

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

Tabelle 23: HbA1c (%) im Studienverlauf – Insulin Lispro vs. Humaninsulin

Studie	Beginn ^a	3 Monate ^a	6 Monate ^a	12 Monate ^a	Endpunkt ^{a,b}	Veränderung Beginn-Endpunkt
Z011 ^c						
Lispro	8,17 (1,41)	7,99 (1,45)	7,80 (1,57)	8,09 (1,33)	8,14 (1,30)	$p=0,501^{d}$ -0,05 (0,94)
Humaninsulin	8,32 (1,67)	8,29 (1,53)	8,12 (1,44)	8,40 (1,39)	8,38 (1,37)	0,08 (1,12)
Z013 ^e						
Lispro	8,28 (1,58)	7,78 (1,26)	7,66 (1,43)	8,08 (1,46)	8,08 (1,43)	$p=0,118^{d}$ -0,21 (1,54)
Humaninsulin	8,14 (1,62)	8,04 (1,42)	7,88 (1,70)	8,20 (1,43)	8,22 (1,44)	0,08 (1,28)
Z015 ^f						
Lispro	9,17 (2,20) ^g	6,97 (1,44)	7,48 (1,90)	7,80 (2,34)	$p=0,958$ 7,77 (2,24)	k.A.
Humaninsulin	8,84 (2,19) ^g	6,96 (1,07)	7,32 (1,60)	7,88 (2,40)	7,84 (2,35)	k.A.
GVAD ^h	9,0 (1,1) ⁱ		$p=0,14$		k.A.	k.A.
Lispro		k.A.	9,1 (0,8)	j		
Humaninsulin		k.A.	9,3 (1,0)	j		
Recasens 2003						
Lispro	10,5 (2,4)	k.A.	k.A.	6,3 (1,5) ^k	k.A.	k.A.
Humaninsulin	11,4 (1,9)	k.A.	k.A.	6,3 (1,1) ^k	k.A.	k.A.
Persson 2002						
Lispro	5,3 (3,9-6,7) ^l	k.A.	k.A.	-	„n.s.“ 5,2 (4,6-5,9) ^l	k.A.
Humaninsulin	5,8 (4,9-7,5) ^l	k.A.	k.A.	-	5,0 (4,5-6,7) ^l	k.A.

a: Mittelwerte, sofern nicht anders bezeichnet, ggf. gerundet, mit Angabe der Standardabweichung in Klammern, sofern verfügbar.
b: Wert zum Zeitpunkt der letzten Beobachtung.
c: Anzahl der Patienten zum Endpunkt: [L]: 81; [H]: 84. In die Analyse „Veränderung Beginn-Endpunkt“ gingen 75 Lispro- und 76 Humaninsulin-Patienten ein.
d: ANOVA, adjustiert nach Studienzentrum.
e: Anzahl der Patienten zum Endpunkt: [L]: 80, [H]: 88.
f: Anzahl der Patienten zum Endpunkt: [L]: 50, [H]: 46.
g: Erhebung 2 Wochen nach Studienbeginn.
h: Angaben wurden der Publikation entnommen. Im Studienbericht lediglich Angaben zu den einzelnen Studienperioden, nicht kumuliert für beide Perioden im Gruppenvergleich.
i: Nur für die Gesamtgruppe angegeben.
j: Beobachtungsdauer 6 Monate.
k: Angaben wurden aus Abbildung 2 der Publikation abgelesen.
l: Median (Spannweite).
n.s.: nicht signifikant. k.A.: keine Angaben. *kursiv*: Angaben laut jeweiligem Studienbericht; in öffentlich zugänglichen Publikationen keine oder unzureichende Angaben.

Tabelle 24: HbA1c (%) im Studienverlauf – Insulin Glulisin vs. Insulin Lispro

Studie	Beginn ^a	3 Monate ^a	6 Monate ^a	12 Monate ^a	Endpunkt ^{a,b}	Veränderung Beginn-Endpunkt
3001						
Glulisin	7,60 (0,96) ^c	7,51 (0,94)	7,42 (0,89)	- ^c	7,46 (0,91)	0,00% ^d
Lispro	7,58 (0,89) ^c	7,44 (0,87)	7,42 (0,92)	- ^c	7,45 (0,92)	95%-KI: [-0,09 - 0,10] p=0,9329

a: Mittelwerte, sofern nicht anders bezeichnet, ggf. gerundet, mit Angabe der Standardabweichung in Klammern, sofern verfügbar.
b: Wert zum Zeitpunkt der letzten Beobachtung. Anzahl der Patienten zum Endpunkt: [G]: 331, [L]: 322.
c: An die 6-monatige Studie schloss sich eine 6-monatige Extensionsstudie (Studie 3011) an; laut Studienbericht stieg während der Extensionsphase der HbA1c-Wert in beiden Gruppen wieder auf den Ausgangswert (jeweils ca. 7,6%) an.
d: Mittelwertsdifferenz adjustiert für Zentrum und Baseline, ANCOVA-Modell, p-Werte aus Test auf Überlegenheit.

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

Insulin Aspart vs. Humaninsulin

Zur Studie 035 und mit Einschränkung zur Studie 036 lassen sich keine hinreichend genauen Schlüsse zum Ausmaß der langfristigen Blutzuckersenkung in diesen Studien ziehen. Dies ist insbesondere durch intransparente Angaben in den Publikationen als auch durch Diskrepanzen zu den Unterlagen der FDA bedingt.

In beiden Studien führte die Therapie mit Insulin Aspart laut jeweiliger Publikation sowie laut Studienbericht über den Studienzeitraum von 6 Monaten zu einer Absenkung des HbA1c-Wertes um etwa 0,1 Prozentpunkte, während der HbA1c-Wert in der Humaninsulin-Gruppe jeweils praktisch unverändert blieb. In der Publikation von Home 2000 (Studie 035) gab es allerdings diskrepante Angaben (absolut 0,02 Prozentpunkte) zum HbA1c-Wert am Studienende zwischen Tabelle und Text für beide Behandlungsgruppen. Gemäß den Angaben im Studienbericht sind diese Diskrepanzen vermutlich auf die Angaben der adjustierten bzw. nicht adjustierten Werte zurückzuführen. Bei der Studie 036 gab es diskrepante Angaben zwischen der Publikation Raskin 2000 sowie dem Studienbericht zur Studie 036 und der Übersicht Lindholm 2002 bez. des HbA1c-Wertes zu Studienbeginn. Diese Diskrepanzen betragen für beide Gruppen ca. 0,2% HbA1c und lagen damit oberhalb des berichteten Gruppenunterschieds. Für beide Studien wurde bei der Berechnung des Gruppenunterschiedes nach 6 Monaten eine Adjustierung für den HbA1c-Wert zum Studienbeginn sowie für das Zentrum vorgenommen.

Beide Studien waren als Nichtunterlegenheitsstudien angelegt, was für die Studie 036 allerdings nicht aus der Publikation Raskin 2000 ersichtlich war, sondern sich lediglich aus dem entsprechenden Studienbericht zu dieser Studie und den öffentlich zugänglichen Unterlagen der FDA ableiten ließ [39]. Laut den beiden Studienberichten zu 035 und 036 lag in beiden Studien eine vordefinierte Nichtunterlegenheitsgrenze von 0,6% vor. Der zwischen den Gruppen beobachtete HbA1c-Unterschied einschließlich des 95%-Konfidenzintervalls lag damit in beiden Studien unterhalb der vorab definierten Grenze der klinischen Relevanz. Obwohl laut der Studienberichte zu den beiden Studien ein Test auf Überlegenheit nicht a priori festgelegt wurde, erfolgte dieser Test offenbar in beiden Studien nachträglich, zumindest enthalten die jeweiligen Publikationen Aussagen bez. einer Überlegenheit von Insulin Aspart gegenüber Humaninsulin. Aus den Zulassungsunterlagen der FDA ging hervor, dass für beide Studien ein Test auf Überlegenheit von dem Hersteller „beantragt“ wurde. Dieser wurde laut Unterlagen der FDA unter anderem deshalb abgelehnt, weil der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen nach 6 Monaten zwar statistisch signifikant, aber klinisch nicht relevant war. Außerdem wurde eine Korrelation zwischen der Reduzierung des HbA1c und dem signifikanten Anstieg der NPH-Dosis in der Aspart-Gruppe gegenüber der Humaninsulin-Gruppe nach 6 Monaten von den Autoren der FDA-Dokumente für wahrscheinlich gehalten. In den übermittelten (unvollständigen) Studienberichten fanden sich dazu keine Angaben. In den Publikationen Home 2000 und Raskin 2000, aber nicht in den entsprechenden übermittelten (unvollständigen) Studienberichten zu diesen Studien, wurden die Gruppenunterschiede hinsichtlich des HbA1c zusätzlich nach Adjustierung für die

Insulindosis berichtet, wobei in Raskin 2000 unklar blieb, ob sich diese Angaben auf den Zeitpunkt nach 6 Monaten oder nach 12 Monaten (Extensionsphase) bezogen. Die in Home 2000 dargestellten Ergebnisse unterschieden sich von den Angaben in den FDA-Dokumenten. So wird in der Publikation von Home 2000 auch nach der Adjustierung für Basalinsulin ein statistisch signifikanter HbA1c-Gruppenunterschied berichtet, während laut FDA-Unterlagen der Unterschied nach Adjustierung für das Basalinsulin nach 6 Monaten nicht mehr statistisch signifikant war. Auch für die Studie 036 war der HbA1c-Gruppenunterschied laut FDA nach Adjustierung für Basalinsulin nach 6 Monaten nicht mehr signifikant.

In der Gesamtschau zeigte sich bez. des HbA1c-Wertes in beiden Studien ein Unterschied im HbA1c von ca. 0,1% zu Gunsten von Insulin Aspart. Auf Grund diskrepanter und unzureichender Informationen (u.a. waren die übermittelten Studienberichte nicht vollständig) blieb unklar, ob nach Adjustierung für die Basalinsulin-Dosis der Unterschied jeweils statistisch signifikant war. In jedem Fall jedoch lagen in beiden Studien die Konfidenzintervall-Grenzen sowohl unterhalb der vorab definierten Nichtunterlegenheitsgrenze von 0,6% als auch der zurzeit häufig angewandten und international akzeptierten Nichtunterlegenheitsgrenze von 0,4%. Damit war der beobachtete Unterschied unabhängig von der statistischen Signifikanz klinisch nicht relevant.

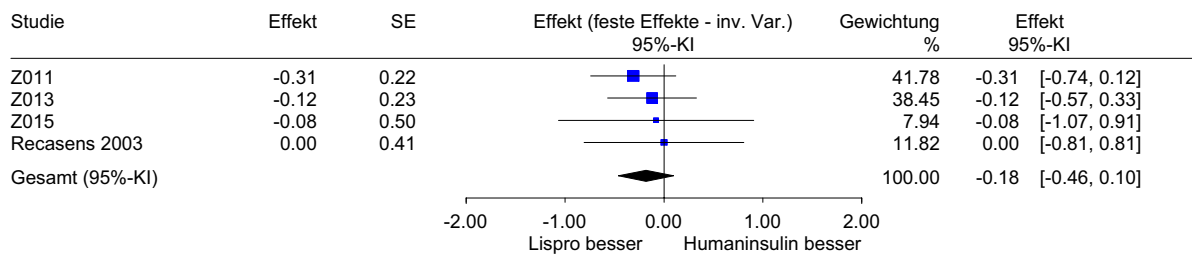
Insulin Lispro vs. Humaninsulin

A. Studien über 12 Monate bei Patienten mit bekanntem oder neu diagnostiziertem Diabetes mellitus

Für alle 12-Monats-Studien (Z011, Z013, Z015 und Recasens 2003) lagen ausreichende Informationen zur Beurteilung des HbA1c-Verlaufs vor, entweder aus der jeweiligen Publikation oder dem entsprechenden Studienbericht. In den beiden Studien bei Patienten mit bekanntem Diabetes (Z011 und Z013) zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Nach initialer Senkung des HbA1c (Wert nach 6 Monaten) waren bei Studienende die HbA1c-Werte jeweils wieder etwa auf dem Ausgangsniveau. In den beiden Studien bei Patienten mit neu diagnostiziertem Diabetes (Z015 und Recasens 2003) zeigte sich erwartungsgemäß bei einem vergleichsweise hohen HbA1c-Ausgangswert eine deutliche Absenkung über den gesamten Studienverlauf. Auch hier bestand kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Die folgende Abbildung zeigt das Ergebnis der Meta-Analyse der Lispro-Studien nach 12 Monaten.

Insulin Lispro vs. Humaninsulin
 Endpunkt: HbA1c nach 12 Monaten
 Distanzmaß: Differenz der Mittelwerte



Heterogenität: $Q=0.65$, $df=3$ ($p=0.885$), $I^2=0\%$
 Gesamteffekt: Z Score=-1.28 ($p=0.199$)

Abbildung 2: Meta-Analyse Insulin Lispro vs. Humaninsulin; HbA1c-Veränderung, 12-Monats-Studien.

Die obere Grenze des Konfidenzintervalls für den gepoolten Schätzer liegt unterhalb der Irrelevanzgrenze von 0,4%, während die untere Grenze außerhalb des Irrelevanzbereichs liegt. Es lässt sich aus der vorliegenden Analyse demnach ein relevanter Unterschied zu Gunsten von Humaninsulin ausschließen, ein relevanter Unterschied zu Gunsten von Insulin Lispro jedoch nicht. Der Nachweis für einen relevanten Unterschied zu Gunsten von Insulin Lispro ist jedoch bei fehlender statistischer Signifikanz nicht erbracht.

B. Studie über 6 Monate bei Patienten mit Hypoglykämiewahrnehmungsstörung

Die Angaben zum HbA1c-Verlauf in der Studie GVAD waren insgesamt unzureichend. In der Publikation fand sich die Angabe, dass zwischen den Behandlungsgruppen kein signifikanter Unterschied beobachtet wurde (s. Tabelle 23). Im Studienbericht fanden sich Angaben lediglich zu den einzelnen Studienperioden, nicht jedoch kumuliert für beide Perioden im Gruppenvergleich. Für keinen dieser Vergleiche zwischen den Behandlungsgruppen wurde im Studienbericht ein statistisch signifikanter Unterschied angegeben.

C. Studie über 6 Monate bei Schwangeren mit bekanntem Typ 1 Diabetes mellitus

In der Studie Persson 2002 wurde bei bereits sehr niedrigem Ausgangswert (HbA1c 5,3% bzw. 5,8%) eine weitere Blutzuckersenkung in beiden Behandlungsgruppen beobachtet (auf 5,2% bzw. 5,0%). Es bestand kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Zusammenfassend ergab sich für keine der in den Lispro-Studien untersuchten Konstellationen ein Nachweis für einen statistisch signifikanten Unterschied bez. der HbA1c-Senkung zwischen den Behandlungsgruppen.

Insulin Glulisin vs. Insulin Lispro

Für die Studie 3001 lagen ausreichend transparente Informationen zum Effekt der jeweiligen Blutzucker senkenden Behandlung auf den HbA1c-Wert vor. Die Studie war auf den Nachweis der Nichtunterlegenheit von Glulisin gegenüber Lispro angelegt. Dabei wurde eine Differenz der mittleren HbA1c- bzw. GHb-Änderung von 0,4% als Irrelevanzgrenze vorab definiert. In der Studie wurde, gemessen an dieser Grenze, bei einer Absenkung des HbA1c-Wertes in beiden Gruppen um jeweils etwa 0,1 Prozentpunkte, die Nichtunterlegenheit von Glulisin nachgewiesen. Aus der Extensionsstudie 3011 ergab sich kein Hinweis auf einen Gruppenunterschied nach 12 Monaten: In beiden Gruppen stieg der HbA1c-Wert wieder etwa auf das Niveau des Ausgangswerts an. In der Gesamtschau zeigte sich kein Vorteil hinsichtlich der Blutzuckersenkung, gemessen am HbA1c-Wert, für eines der beiden Insulinanaloga.

5.3.4.2 Definition einer Hypoglykämie

In keiner Studie war der Behandelnde oder der Patient bezüglich der Blutzucker senkenden Behandlung verblindet. Die Zuverlässigkeit der ermittelten Ergebnisse hängt daher stark davon ab, ob die Definition des Ereignisses „Hypoglykämie“ viel oder wenig Interpretationsspielraum für subjektive gewollte oder ungewollte Einflussnahme lässt. Eine mögliche Maßnahme zur Minimierung der Verzerrung durch gezielte Einflussnahme ist z.B. die verblindete Erhebung der Endpunkte von Seiten einer unabhängigen Stelle. Dies gilt umso mehr, wenn die Symptome unspezifisch sind und die Hypoglykämie nicht derart schwerwiegend ist, dass sie eine spezifische Behandlung durch Dritte erforderlich macht. Das Kriterium „Behandlung durch Dritte“ als anamnestische Angabe allein ist für die Definition schwerwiegender Hypoglykämien allerdings ebenfalls für subjektive Einflussnahme anfällig, da hierunter z.B. auch die Gabe von Traubenzucker durch eine andere Person bei unspezifischer Symptomatik verstanden werden könnte. Sogar das auf Patientenangaben basierende Ereignis „Koma“ beruht auf der persönlichen Einschätzung des Patienten, und kann von den Betroffenen unterschiedlich wahrgenommen werden. Darauf deuten die ausführlichen Ergebnisse in den Studienberichten der Studien Z011, Z013 und Z015 hin, aus denen hervorging, dass nicht bei allen Patienten mit dem Ereignis „Koma“ eine Krankenhauseinweisung erfolgte. Die Definition „i.v.-Gabe von Glukose oder Gabe von Glukagon und/oder Tod sowie Nachweis eines Blutzuckers unter 36 mg/dl“ lässt hingegen weniger Spielraum für subjektive Interpretation.

In den Tabellen 25 bis 27 ist die in den Studien jeweils angewandte Definition eines hypoglykämischen Ereignisses dargestellt und hinsichtlich ihrer Zuverlässigkeit eingeordnet. Es ließ sich in keiner Studie erkennen, dass Anstrengungen zur Minimierung einer systematischen Ergebnisverzerrung, z.B. mittels unabhängiger Validierung der Ereignisse, unternommen wurden, so dass alle Studien für solche Verzerrungen auch schwerwiegender Hypoglykämien anfällig waren.

Tabelle 25: Definition des Ereignisses „Hypoglykämie“ in den einzelnen Studien zu Insulin Aspart

Studie	Definition	Anfälligkeit für systematische Verzerrung
035	<p><u>leicht</u>: Hypoglykämie-assoziierte Symptome, keine Fremdhilfe erforderlich</p> <p><u>schwerwiegend</u>: Grad A: Fremdhilfe erforderlich; Grad B: parenterale Gabe von Glukose oder Glukagon</p> <p><u>nächtlich</u>: zwischen 0.00 und 8.00 Uhr (Angabe im Studienbericht sowie in den Unterlagen der EMEA)^a</p>	<p>möglich, für schwerwiegende Hypoglykämien Grad B eher unwahrscheinlich</p>
036	<p><u>leicht</u>: Blutzuckerselbstmessung < 45 mg/dl und/oder Hypoglykämie assoziierte Symptome, jeweils keine Fremdhilfe erforderlich.</p> <p><u>schwerwiegend</u>: <i>Hypoglykämie- assoziierte Symptome mit Bewusstseinsstörung, die Fremdhilfe oder eine Krankenhauseinweisung erfordern; Grad A: Fremdhilfe erforderlich; Grad B: parenterale Gabe von Glukose oder Glukagon^b</i></p> <p><u>nächtlich</u>: zwischen 0.00 und 8.00 Uhr (Angabe im Studienbericht sowie in den Unterlagen der EMEA)^a</p>	<p>möglich, für schwerwiegende Hypoglykämien Grad B eher unwahrscheinlich^b</p>
<p>a: In der Publikation Home 2000 bzw. Raskin 2000 als zwischen 0.00 Uhr und 6.00 Uhr auftretend definiert.</p> <p>b: Laut Studienbericht erfolgte auch für die Studie 036 eine Einteilung in Grad A und Grad B. In Raskin 2000 wurde diese Unterteilung nicht berichtet.</p> <p><i>kursiv</i>: Angaben laut jeweiligem Studienbericht; in öffentlich zugänglicher Publikation keine oder unzureichende Angaben.</p>		

Tabelle 26: Definition des Ereignisses „Hypoglykämie“ in den einzelnen Studien zu Insulin Lispro

Studie	Definition	Anfälligkeit für systematische Verzerrung
Z011	<u>generell</u> : Blutzuckerselbstmessung < 36 mg/dl oder Hypoglykämie-assoziierte Symptome <u>zusätzlich u.a.^a</u> : Fremdbehandlung mit Glukagon/i.v.-Glukose, Hypoglykämie bedingtes Koma	möglich, auch bei Koma, da auf Patientenangaben beruhend; für Glukagon/i.v.-Glukose weniger wahrscheinlich
Z013	<i>wie in Studie Z011</i>	möglich, auch bei Koma, da auf Patientenangaben beruhend; für Glukagon/i.v.-Glukose weniger wahrscheinlich
Z015	<u>generell</u> : Blutzuckerselbstmessung < 63 mg/dl oder Hypoglykämie-assoziierte Symptome <u>zusätzlich u.a.^a</u> : Fremdbehandlung mit Glukagon/i.v.-Glukose, Hypoglykämie-bedingtes Koma	möglich, auch bei Koma, da auf Patientenangaben beruhend; für Glukagon/i.v.-Glukose weniger wahrscheinlich
GVAD	<u>biochemisch</u> : Blutzuckerselbstmessung < 65 mg/dl ^b <u>symptomatisch</u> : Hypoglykämie-assoziierte Symptome, aber unabhängig von Blutzuckermessungen <u>schwerwiegend</u> : wie biochemisch, aber Fremdhilfe erforderlich; bei den Ergebnissen auch Angabe „Koma“ und „Glukagon“ <u>zusätzlich</u> : tageszeitbezogene Auswertungen für schwerwiegende und nicht schwerwiegende Hypoglykämien ^c	möglich, für Glukagon weniger wahrscheinlich
Recasens 2003	<u>leicht</u> : entweder Blutzuckerselbstmessung < 59 mg/dl oder Hypoglykämie-assoziierte Symptome, keine Fremdhilfe erforderlich <u>schwerwiegend</u> : wie leicht, aber Fremdhilfe erforderlich	möglich, auch bei schwerwiegenden Hypoglykämien
Persson 2002	<u>generell</u> : unklar ^d <u>biochemisch</u> : Blutzuckermessung < 54 mg/dl <u>schwerwiegend</u> : Fremdhilfe erforderlich oder Koma	möglich, ggf. bei Koma, da Erhebungsmethodik unklar und möglicherweise auf Patientenangaben beruhend
<p>a: Zum Beispiel im Rahmen der Sicherheitsevaluation. b: Angabe des Grenzwertes im Studienbericht unterschiedlich: 3,0 mmol/l (54 mg/dl). c: Diskrepante Angaben bez. des jeweiligen Tagesabschnitts zwischen Studienbericht und Publikation; siehe auch nachfolgender Text. d: Rein symptomatische Hypoglykämien wurden nicht erfasst, es ist unklar, ob diese per definitionem überhaupt als Hypoglykämien galten.</p> <p><i>kursiv</i>: Angaben laut jeweiligem Studienbericht; in öffentlich zugänglichen Publikationen keine oder unzureichende Angaben.</p>		

Tabelle 27: Definition des Ereignisses „Hypoglykämie“ – Studie 3001 (Insulin Glulisin vs. Insulin Lispro)

Studie	Definition	Anfälligkeit für systematische Verzerrung
3001	<p><u>generell</u>: Hypoglykämie-assoziierte Symptome <u>schwerwiegend</u>: Hypoglykämie-assoziierte Symptome, Fremdhilfe^a erforderlich <i>und entweder Blutzuckerselbstmessung < 36 mg/dl^b oder sofortige Erholung nach Gabe von Kohlenhydraten (oral), Glukose (i.v.) oder Glukagon</i> <u>nächtlich</u>: wie generell, zwischen Schlafengehen und Aufstehen am Morgen</p>	möglich; für Glukagon/i.v.-Glukose weniger wahrscheinlich
<p>a: Laut Studienbericht fiel unter „Fremdhilfe“ nicht, wenn jemand dem Patienten geholfen hat, obwohl keine Notwendigkeit bestand. Allerdings fehlen Angaben dazu, wie dies festgestellt wurde. b: Laut Studienbericht wurde der Grenzwert in einem Nachtrag von < 50 mg/dl auf < 36 mg/dl gesenkt. Grund dafür war, dass der im Protokoll festgelegte Blutglukosespiegel mit < 50 mg/dl als nicht niedrig genug erachtet wurde, um eine symptomatische hypoglykämische Episode als schwerwiegend zu klassifizieren.</p> <p><i>kursiv</i>: Angaben laut jeweiligem Studienbericht; in öffentlich zugänglichen Publikationen keine oder unzureichende Angaben.</p>		

5.3.4.3 Schwerwiegende Hypoglykämien

Die Definition schwerwiegender Hypoglykämien unterschied sich in den einzelnen Studien nur geringfügig und ist eingehend für jede Publikation in den Tabellen 25 bis 27 erläutert. In allen Studien war die schwerwiegende Hypoglykämie durch die Erfordernis von Fremdhilfe gekennzeichnet, wobei für keine Studie angegeben war, inwieweit die Einschätzung des Schweregrades ausschließlich auf anamnestischen Patientenangaben beruhte oder ob zusätzlich eine Validierung durch externe Gutachter erfolgte.

Die „Häufigkeit schwerwiegender Hypoglykämien“ war lediglich in der Studie GVAD als primäres Zielkriterium definiert. In den weiteren eingeschlossenen Studien waren „Schwerwiegende Hypoglykämien“ jeweils als separates Zielkriterium definiert, oder es ergaben sich entsprechende Informationen in den Abschnitten zu „Unerwünschten Ereignissen“ der jeweiligen Studienberichte. Die Ergebnisse sind in den Tabellen 28 bis 30 dargestellt.

Tabelle 28: Rate schwerwiegender Hypoglykämien – Insulin Aspart vs. Humaninsulin

Studie	Patienten mit mindestens einem Ereignis	Ereignisse/Patient/Jahr	Ereignisse insgesamt
035 ^a	<p>Grad A: 97 (14%) [A] vs. 51 (14%) [H], „n.s.“</p> <p>Grad B^b: 22 (3,1%) [A] vs. 17 (4,7%) [H], „n.s.“</p> <p>Gesamt^b: 111 (16%) [A] vs. 65 (18%) [H], „n.s.“</p>	<p>Grad A: 0,83 [A] vs. 0,94 [H], „n.s.“^c</p> <p>Grad B: 0,09 [A] vs. 0,12 [H], „n.s.“^c</p> <p>Gesamt: 0,81 [A] vs. 0,97 [H], „n.s.“^{c,c} RR: 0,83 (95%-KI: 0,59 – 1,18), $p=0,31$</p>	<p>Grad A: 272 [A] vs. 126 [H], „n.s.“</p> <p>Grad B^d: 42 [A] vs. 26 [H], „n.s.“</p> <p>Gesamt^d: 314 [A] vs. 152 [H], „n.s.“</p>
036 ^a	<p>Grad A: 93 (16%) [A] vs. 49 (17%) [H], $p: 0,56^e$</p> <p>Grad B: 22 (4%) [A] vs. 7 (2%) [H], $p: 0,33^e$</p> <p>Gesamt: 104 (17%) [A] vs. 54 (19%) [H], $p: 0,60^e$</p>	<p>Gesamt: 0,91 [A] vs. 1,13 [H], $p: k.A.$ („similar“) RR: 0,77 (95%-KI: 0,53 – 1,11), $p=0,16$</p>	<p>Grad A^f: 240 [A] vs. 146 [H]</p> <p>Grad B: 26 [A] vs. 11 [H]</p> <p>Gesamt^f: 266 [A] vs. 157 [H]</p>

a: Grad A: definiert durch „Aufreten von Symptomen und Fremdhilfe erforderlich“; Grad B: „parenterale Gabe von Glukose oder Glukagon“; Gesamt: Grad A und Grad B.
b: Kleinere Diskrepanzen zum Studienbericht, die allerdings ohne Einfluss auf das Gesamtergebnis waren (Grad B: 20 (3%) [A] vs. 16 (4%) [H], $p: k.A.$; Gesamt: 109 (15%) [A] vs. 64 (18%) [H], $p: k.A.$).
c: Adjustierte Inzidenzraten, mit Poisson-Regression ermittelt.
d: Kleinere Diskrepanzen zum Studienbericht, die allerdings ohne Einfluss auf das Gesamtergebnis waren (Grad B: 40 [A] vs. 25 [H], $p: k.A.$; Gesamt^b: 312 [A] vs. 151 [H], $p: k.A.$).
e: χ^2 -Test, eigene Berechnung; im Studienbericht k.A.
f: Kleinere Diskrepanzen innerhalb des Studienberichts, die allerdings ohne Einfluss auf das Gesamtergebnis waren (Grad A: 239 [A] vs. 144 [H]; Gesamt: 265 [A] vs. 155 [H]).

[A]: Aspart. [H]: Humaninsulin. n.s.: nicht signifikant. k.A.: keine Angaben.
kursiv: Angaben laut jeweiligem Studienbericht; in öffentlich zugänglichen Publikationen keine oder unzureichende Angaben.

Tabelle 29: Rate schwerwiegender Hypoglykämien – Insulin Lispro vs. Humaninsulin

Studie	Patienten mit mindestens einem Ereignis	Ereignisse/Patient/Jahr	Ereignisse insgesamt
Z011	Koma: 4 (4,9%) [L] vs. 3 (3,5%) [H] i.v.-Glukose: 2 (2,5%) [L] vs. 0 (0%) [H] Glukagon: 2 (2,5%) [L] vs. 3 (3,5%) [H] aus Brunelle 1998 ^a : 5 (6,2%) [L] vs. 7 (8,1%) [H]; p=0,623	k.A.	Koma: 10 [L] ^b vs. 3 [H] i.v.-Glukose: 4 [L] vs. 0 [H] Glukagon: 9 [L] vs. 3 [H] aus Brunelle 1998: 15 [L] vs. 7 [H]
Z013	Koma: 4 (4,9%) [L] vs. 5 (5,7%) [H] i.v.-Glukose: 6 (7,4%) [L] vs. 2 (2,3%) [H] Glukagon: 3 (3,7%) [L] vs. 5 (5,7%) [H] aus Brunelle 1998 ^a : 9 (11,1%) [L] vs. 8 (9,1%) [H]; p=0,663	k.A.	Koma: 4 [L] vs. 5 [H] i.v.-Glukose: 6 [L] vs. 2 [H] Glukagon: 6 [L] vs. 11 [H] aus Brunelle 1998: 12 [L] vs. 16 [H]
Z015	Koma: 1 (2%) [L] vs. 0 (0%) [H] i.v.-Glukose: 0 (0%) [L] vs. 1 (2,1%) [H] Glukagon: 0 (0%) [L] vs. 0 (0%) [H] aus Brunelle 1998 ^a : 1 (2,0%) [L] vs. 1 (2,1%) [H]; p=0,977	k.A.	Koma: 1 [L] vs. 0 [H] i.v.-Glukose: 0 [L] vs. 1 [H] Glukagon: 0 [L] vs. 0 [H] aus Brunelle 1998: 1 [L] vs. 1 [H]
GVAD	18 (55%) [L] vs. 18 (55%) [H], „n.s.“	1,6 (3,1) [L] vs. 2,2 (3,2) [H], p=0,11 ^c	Koma: 8 [L] vs. 19 [H], „n.s.“ Glukagon: 6 [L] vs. 18 [H], „n.s.“ Gesamt: 55 [L] vs. 84 [H], p=0,087
Recasens 2003	0 [L] vs. 0 [H]	0 [L] vs. 0 [H]	0 [L] vs. 0 [H]
Persson 2002	0 (0%) [L] vs. 2 (12%) [H]; p=0,16 ^d	k.A.	0 [L] vs. 4 [H]; p: k.A.

a: Angaben aus Brunelle 1998 beziehen sich auf die Definition „schwerwiegende Hypoglykämie“ insgesamt (Koma, Behandlung mit i.v.-Glukose oder Behandlung mit Glukagon).

b: 6 der hypoglykämischen Komata wurden von einem Patienten berichtet.

c: Angabe als Rate der Ereignisse/Patient/Beobachtungsdauer (ca. 6 Monate). In Klammern Angabe der Standardabweichung.

d: χ^2 -Test, eigene Berechnung; in Persson 2002 k.A.

[L]: Lispro. [H]: Humaninsulin. n.s.: nicht signifikant. k.A.: keine Angaben.

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

Tabelle 30: Rate schwerwiegender Hypoglykämien – Insulin Glulisin vs. Insulin Lispro

Studie	Patienten mit mindestens einem Ereignis	Ereignisse/Patient/Jahr^a	Ereignisse insgesamt
3001	38 (11,2%) [G] vs. 29 (8,7%) [L]; $p=0,34$	0,4 (1,46) [G] vs. 0,3 (1,30) [L]; $p=0,24$	61 [G] vs. 47 [L]

a: Angabe in Mittelwert und Standardabweichung.

[G]: Glulisin, [L]: Lispro.
kursiv: Angaben laut jeweiligem Studienbericht; in öffentlich zugänglicher Publikation keine oder unzureichende Angaben.

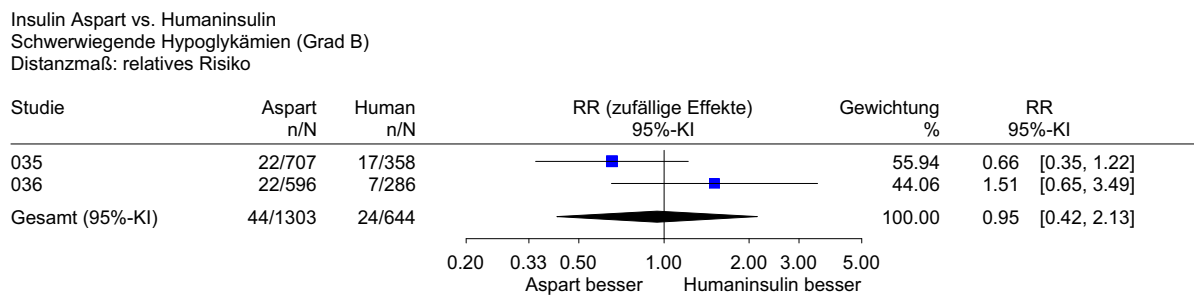
Insulin Aspart vs. Humaninsulin

In 2 der vorliegenden Publikationen zu den Studien mit Insulin Aspart (Home 2000 und Raskin 2000) sowie in den Studienberichten fanden sich Angaben zur Anzahl schwerwiegender Hypoglykämien.

In der Publikation von Home 2000 (Studie 035) wurden die schwerwiegenden Hypoglykämien in die Grade A und B eingeteilt. Grad A war definiert durch die Erfordernis von Fremdhilfe, Grad B war zusätzlich durch die parenterale Gabe von Glukose oder Glukagon gekennzeichnet. Die in der Publikation Home 2000 präsentierten Ergebnisse hinsichtlich der Anzahl der Patienten mit einem schwerwiegenden Ereignis sowie der Anzahl der Ereignisse jeweils für den Grad B und die Gesamtanzahl (Grad A und B) unterschieden sich zwischen der Publikation Home 2000 und dem Studienbericht. Beide Darstellungen zeigten aber weder bei der Einzelauswertung von Grad A bzw. Grad B noch bei der Auswertung aller schwerwiegenden Hypoglykämien (Grad A und Grad B zusammen) einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

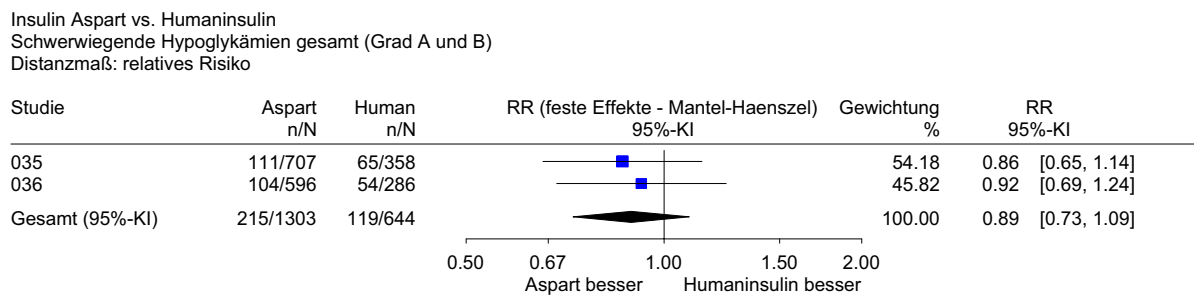
Hinsichtlich der Definition einer schwerwiegenden Hypoglykämie für die Studie 036 fanden sich diskrepante Angaben zwischen der Publikation von Raskin 2000 und dem Studienbericht. Die Unterschiede sind möglicherweise auf ein kurz vor Beginn der Studie erteiltes Amendment zurückzuführen. Gemäß diesem Amendment ist die in Raskin 2000 angegebene Definition einer schwerwiegenden Hypoglykämie (Erfordernis von Fremdhilfe oder parenterale Gabe von Glukose oder Glukagon) dahingehend geändert worden, dass schwerwiegende Hypoglykämien durch das Vorhandensein von Hypoglykämie-assoziierten Symptomen mit Bewusstseinsbeeinträchtigung, auf Grund dessen Fremdhilfe und die Einweisung in ein Krankenhaus erforderlich waren, gekennzeichnet sind. Die laut Studienbericht allerdings schon vor Erteilung des Amendments vorhandene Einteilung schwerwiegender Hypoglykämien in die Grade A und B findet sich in Raskin 2000 nicht. Bezüglich der Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis fand sich in der Publikation von Raskin 2000 lediglich die Angabe, dass ein vergleichbarer Patientenanteil („ca. 20%“) in beiden Gruppen eine schwerwiegende Hypoglykämie während der 6-monatigen Studiendauer erlitt. Dem Studienbericht zur Studie 036 sind detailliertere Angaben zu entnehmen. Danach bestand weder für Grad A noch für Grad B oder die Gesamtanzahl ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen. Dem Studienbericht ließ sich entnehmen, dass für die Studie 036 ein deutlicher Unterschied in der Anzahl der schwerwiegenden Hypoglykämien (Anzahl der Ereignisse) zwischen den ersten und den letzten 3 Monaten der Studie bestand. Dieses gilt vor allem für die Humaninsulin-Gruppe, in der in den letzten 3 Monaten der Studie ca. 60% weniger Ereignisse auftraten (45 Ereignisse) als in den ersten 3 Monaten (112 Ereignisse). In der Insulin Aspart-Gruppe betrug dieser Unterschied ca. 20% (147 Ereignisse in den ersten 3 Monaten vs. 118 Ereignisse in den letzten 3 Monaten). Für die Studie 035 fand sich kein vergleichbar auffälliger Unterschied zwischen den beiden Studienabschnitten.

Eine Meta-Analyse der beiden Studien zu Insulin Aspart zeigte weder hinsichtlich der Patientenzahl mit den weniger für Verzerrungen anfälligen schwerwiegenden Hypoglykämien des Grades B (bei allerdings starker Heterogenität, Darstellung der Ergebnisse des Modells mit zufälligen Effekten) noch hinsichtlich der Patientenzahl mit schwerwiegenden Hypoglykämien insgesamt (Grad A und Grad B) einen Hinweis auf eine Über- oder Unterlegenheit einer der beiden Behandlungsoptionen (Abbildungen 3 und 4). In der Gesamtschau der vorliegenden Informationen zu Insulin Aspart zeigt sich hinsichtlich der Rate schwerwiegender Hypoglykämien kein Vorteil für eine der beiden Behandlungsoptionen.



Heterogenität: $Q=2.47$, $df=1$ ($p=0.116$), $I^2=59.5\%$
Gesamteffekt: Z Score=-0.13 ($p=0.894$), $\tau^2=0.208$

Abbildung 3: Meta-Analyse Insulin Aspart vs. Humaninsulin; schwerwiegende Hypoglykämien des Grades B, 6-Monats-Studien



Heterogenität: $Q=0.1$, $df=1$ ($p=0.749$), $I^2=0\%$
Gesamteffekt: Z Score=-1.1 ($p=0.270$)

Abbildung 4: Meta-Analyse Insulin Aspart vs. Humaninsulin; schwerwiegende Hypoglykämien des Grades A und B, 6-Monats-Studien

Insulin Lispro vs. Humaninsulin

In allen zu Lispro vorliegenden Publikationen und Studienberichten wurde über schwerwiegende Hypoglykämien berichtet.

Den Studienberichten der Studien Z011, Z013 und Z015 ließen sich nur einzeln für die 3 Entitäten „Koma“, „Behandlung mit i.v.-Glukose“ und „Behandlung mit Glukagon“ Angaben

Laut Studienbericht zur Extensionsstudie 3011 bestand auch nach 12 Monaten kein signifikanter Gruppenunterschied in der Anzahl schwerwiegender Hypoglykämien.

In der Gesamtschau zeigte sich hinsichtlich schwerwiegender Hypoglykämien kein eindeutiger Vorteil für eine der beiden Behandlungsoptionen.

5.3.4.4 Schwerwiegende nächtliche Hypoglykämien

Im Folgenden werden die Ergebnisse zu „schwerwiegenden nächtlichen Hypoglykämien“ berichtet. Angaben zu nicht schwerwiegenden nächtlichen Hypoglykämien fanden sich in den Publikationen nicht (Ausnahme: Studienberichte zu den Studien GVAD und 3001; hier zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen).

Insulin Aspart vs. Humaninsulin

Die Definition für den Zeitraum „nächtlich“ ist gemäß den vorliegenden Informationen nicht a priori festgelegt worden, wird aber im Ergebnisteil der beiden Studienberichte sowie auch im EMEA-Dokument als zwischen 0.00 und 8.00 Uhr auftretend beschrieben. Diese Angabe weicht von dem in den Publikationen und der Stellungnahme der Firma Novo Nordisk beschriebenen Zeitraum zwischen 0.00 und 6.00 Uhr ab. Den grafischen Darstellungen in den Studienberichten sowie den FDA-Unterlagen ist zu entnehmen, dass im Zeitraum von 6.00 bis 8.00 Uhr der Patientenanteil mit schwerwiegenden Hypoglykämien (bzw. die Anzahl der Ereignisse) unter Insulin Aspart und unter Humaninsulin in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar war.

In den Studienberichten zu den beiden Aspart-Studien (035 und 036) wird beschrieben, dass in der Aspart-Gruppe weniger schwerwiegende nächtliche Hypoglykämien auftraten (vor allem zwischen 2.00 und 4.00 Uhr) als in der Humaninsulin-Gruppe. Eine Signifikanz dieses Unterschieds ist aus den Angaben nicht ersichtlich. Weder aus den Grafiken noch aus den Tabellen der Studienberichte lassen sich konkrete Zahlenangaben hinsichtlich der Häufigkeit schwerwiegender nächtlicher Hypoglykämien ablesen. So ist in den entsprechenden Tabellen lediglich die Anzahl der Patienten, die in den ersten 3 Monaten ein schwerwiegendes Ereignis hatte, und derer, die in den letzten 3 Monaten ein schwerwiegendes Ereignis hatte, getrennt voneinander dargestellt. Eine Addition der Patientenzahl, um die Zahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis über den gesamten Studienzeitraum von 6 Monaten zu bestimmen, ist bei dieser Darstellung nicht möglich, da diejenigen Patienten doppelt gezählt werden, bei denen in beiden Zeitabschnitten mindestens eine schwerwiegende Hypoglykämie auftrat. Die relevanten Informationen lassen sich vermutlich den End-of-Text-Tables der Studienberichte entnehmen, die jedoch von der Firma Novo Nordisk nicht übermittelt wurden.

Laut den Angaben in den Publikationen zu den Studien 035 und 036 (Home 2000 und Raskin 2000) erlitten sowohl in der Studie 035 (1,3% vs. 3,4% der Patienten, nur Grad-B-Hypoglykämien, $p < 0,05$) als auch in der Studie 036 (4% vs. 8%, $p = 0,013$) weniger Patienten

in der Insulin Aspart-Gruppe eine schwerwiegende nächtliche Hypoglykämie. In Raskin 2000, sowie in den Studienberichten zu beiden Studien, wurde dieses Ergebnis dadurch relativiert, dass die Anzahl schwerwiegender Hypoglykämien tagsüber zwischen den Behandlungsgruppen fluktuiert (Studie 035) bzw. tendenziell bei mehr Patienten der Aspart-Gruppe als bei Patienten der Humaninsulin-Gruppe auftraten (zwischen 8.00 und 10.00 Uhr, 12.00 bis 16.00 Uhr sowie von 20.00 Uhr bis 0.00 Uhr, Studie 036). Laut Angaben in Raskin 2000 war das Risiko einer schwerwiegenden nächtlichen Hypoglykämie in der 6-monatigen Extensionsstudie in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar. Die Autoren begründen dieses damit, dass weniger Humaninsulin-Patienten mit schwerwiegenden Hypoglykämien an der Extensionsstudie teilnahmen als Aspart-Patienten. Angaben zur Rate der Hypoglykämien (Ereignisse/Patientenjahr) fanden sich für die Studie 036 nicht; in der Studie 035 fand sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (siehe Tabelle 31).

Auffällig ist eine (bezogen auf die 2:1-Randomisierung) deutlich höhere Anzahl schwerwiegender nächtlicher Hypoglykämien in der Studie 036 unter Humaninsulin, sowohl bezogen auf die Definition „0.00 bis 6.00 Uhr“ als auch bezogen auf die Definition „0.00 bis 8.00 Uhr“. Dieser Unterschied relativiert sich bei Hinzuziehung der Ergebnisse der Studie 035, in der tendenziell mehr schwerwiegende nächtliche Hypoglykämien unter Insulin Aspart auftraten (siehe Tabelle 31, „Ereignisse insgesamt“). Insgesamt sind die Informationen in den unvollständig übermittelten Studienberichten für eine valide Schlussfolgerung allerdings zu intransparent, da beispielsweise eine Unterscheidung zwischen Grad-A- und Grad-B-Hypoglykämien fehlt.

Auch in den EMEA-Unterlagen fand sich keine Angabe zur Häufigkeit schwerwiegender nächtlicher Hypoglykämien, wohl aber der Hinweis, dass unter Anwendung der Definition „0.00 bis 8.00 Uhr“ „tendenziell“ (aber offensichtlich nicht statistisch signifikant) weniger schwerwiegende nächtliche Hypoglykämien unter Insulin Aspart auftraten, diese Beobachtung aber nicht konsistent zwischen den beiden Studien war, ohne diese Inkonsistenz näher zu charakterisieren. Eine Aussage dahingehend, dass sich aus der Gesamtbetrachtung beider Studien ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zeigt, findet sich in den EMEA-Unterlagen nicht, so dass in der Gesamtschau aller vorliegenden Informationen davon auszugehen ist, dass ein solcher Unterschied durch die beiden Studien nicht belegt ist.

In den FDA-Dokumenten wurde der Verdacht geäußert, dass in der Insulin Aspart-Gruppe eine Optimierung der Behandlung einschließlich der Injektionszeitpunkte erfolgte. Die Tatsache, dass in beiden Studien im Studienverlauf die NPH-Dosis in der Insulin Aspart Gruppe jeweils stärker anstieg als in der Humaninsulin-Gruppe, erhärtet den Verdacht einer häufiger vorgenommenen Therapieoptimierung bei mit Aspart behandelten Patienten. Es wurde in den FDA-Dokumenten berichtet, dass die Vorgabe, die Anzahl und Tageszeit der Basalinsulin-Injektionen (NPH) nach der Run-In-Phase nicht mehr zu ändern, nicht eingehalten wurde. In den übermittelten Studienberichten sind keine Angaben hinsichtlich der Anzahl und Tageszeit der Basalinsulin-Injektionen enthalten. Es findet sich lediglich die

Angabe, dass die Insulin Aspart-Patienten auf eine mögliche Erhöhung der Basalinsulin-Dosis während der Studie hingewiesen wurden. Ob sich diesbezüglich Angaben in den nicht übermittelten End-of-Text-Tables der Studienberichte finden ist unklar.

Der in den FDA-Unterlagen geäußerte Verdacht kann somit durch die vorliegenden und mit den Stellungnahmen eingereichten Unterlagen nicht ausgeräumt werden.

Weiter wurde von der FDA angegeben, dass weder Daten, die die Unterschiede bez. Häufigkeit und Zeitpunkt der NPH-Gabe bestätigen oder widerlegen könnten, vom Sponsor vorgelegt wurden noch dass Anstrengungen unternommen wurden, um solche Unterschiede zwischen den Gruppen zu vermeiden. Dabei hätten unverhältnismäßig viele Patienten aus der Aspart-Gruppe eine zusätzliche Basalinsulin-Injektion erhalten. In Anbetracht des offenen Studiendesigns ist dies insgesamt als erheblicher Mangel zu bezeichnen.

Zusammenfassend zeigt sich bez. der Rate schwerwiegender nächtlicher Hypoglykämien kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Hinsichtlich des Anteils der Patienten mit mindestens einem solchen Ereignis waren die Ergebnisse zwischen den Publikationen widersprüchlich. Die Validität dieser Ergebnisse ist zudem auf Grund von Hinweisen auf eine Verzerrung zu Gunsten von Insulin Aspart, bedingt durch einen Unterschied hinsichtlich der Therapieoptimierung und einer nicht ausreichend transparenten Darstellung in den Publikationen und Studienberichten stark eingeschränkt. Trotz der Übermittlung der Studienberichte mit den Stellungnahmen ist eine abschließende Klärung der offenen Fragen, insbesondere zur Therapieoptimierung, nicht möglich. Dies ist einerseits durch die Übermittlung unvollständiger Studienberichte bedingt, andererseits aber auch durch weiterhin nicht aufgelöste Inkonsistenzen zwischen den verschiedenen Publikationen. In der Gesamtschau sind die vorliegenden Informationen zu den Studien 035 und 036 nicht ausreichend für einen Nachweis einer Überlegenheit von Insulin Aspart gegenüber Humaninsulin hinsichtlich der Vermeidung schwerwiegender nächtlicher Hypoglykämien.

Insulin Lispro vs. Humaninsulin

Angaben zu schwerwiegenden nächtlichen Hypoglykämien fanden sich nur in der Publikation von Ferguson 2001, in der ausschließlich Patienten mit einer gestörten Hypoglykämiewahrnehmung eingeschlossen waren. Als „nächtlich“ wurde in Ferguson 2001 eine schwerwiegende Hypoglykämie definiert, wenn diese zwischen 0.00 und 8.00 Uhr auftrat. Abweichend davon wurde im Studienbericht eine Hypoglykämie, die zwischen 0.00 und 6.00 Uhr auftrat, als „nächtlich“ festgelegt. Die in Ferguson 2001 zwischen 0.00 und 8.00 Uhr berichteten schwerwiegenden Hypoglykämien wiesen einen auffälligen numerischen Unterschied zu Gunsten von Insulin Lispro auf. Dieser numerische Unterschied verringerte sich allerdings je nach betrachtetem Zeitraum. So relativierte sich laut Studienbericht die erhöhte Rate der schwerwiegenden nächtlichen Hypoglykämien (zwischen 0.00 und 6.00 Uhr auftretend) in der Humaninsulin-Gruppe auf Grund einer numerisch erhöhten Rate für die morgendlichen schwerwiegenden Hypoglykämien (zwischen 6.00 und 12.00 Uhr) in der Lispro-Gruppe ($0,5 \pm 1,12$ Ereignisse/Patient/Beobachtungsdauer unter Insulin Lispro vs. $0,2 \pm 0,70$ Ereignisse/Patient/Beobachtungsdauer unter Humaninsulin). Weder in Ferguson

2001 noch in den als Zusatzinformation von der Firma Lilly zugesandten Unterlagen war der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen statistisch signifikant.

In der Gesamtschau zeigte sich kein Nachweis für eine Überlegenheit einer der beiden Behandlungsoptionen.

Insulin Glulisin vs. Insulin Lispro

Für die Studie 3001 fanden sich Angaben zu nächtlichen Hypoglykämien, ohne dass jeweils ein konkreter Erfassungszeitraum (z.B. zwischen 0.00 und 6.00 Uhr auftretend) angegeben wurde. Die Bezeichnung „nächtlich“ wurde als „im Schlaf auftretend“ definiert.

In der Publikation von Dreyer 2005 fanden sich keine Angaben zu schwerwiegenden nächtlichen Hypoglykämien. Dem Studienbericht ließ sich jedoch entnehmen, dass die Rate schwerwiegender nächtlicher Hypoglykämien unter Insulin Glulisin statistisch signifikant höher war als unter Insulin Lispro ($0,2 \pm 0,63$ Ereignisse/Patient/Jahr vs. $0,1 \pm 0,59$ Ereignisse/Patient/Jahr; $p=0,04$). Auch die Anzahl der Patienten, die mindestens ein solches Ereignis im Studienverlauf erlitt, war unter Insulin Glulisin höher als unter Insulin Lispro (21 [6,2%] vs. 10 [3,0%]). In den von der Firma Sanofi-Aventis übermittelten (unvollständigen) Unterlagen fand sich zu diesem Parameter kein Signifikanztest. Die eigene, bereits im Vorbericht dargestellte Berechnung mittels χ^2 -Test ergab einen p-Wert von 0,049. Mit der Stellungnahme zum Vorbericht hat die Firma Sanofi-Aventis folgende weitere Angaben hierzu getroffen:

- Ergebnis des „CMH-Test“ (vermutlich Cochran-Mantel-Haenszel-Test) laut Tabellenteil des Studienberichts (dieser Abschnitt wurde nicht an das IQWiG übermittelt): $p=0,0743$
- Ergebnis des Fisher's exakten Tests (eigene Berechnung durch Sanofi-Aventis): $p=0,065$

In der Studie 3001 bestand, analog zu den Studien mit Insulin Aspart, ein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen hinsichtlich der Änderung der Basalinsulin-Dosis im Studienverlauf: Die Glargin-Dosis stieg unter Insulin Lispro stärker an als unter Insulin Glulisin (+1,82 IU vs. +0,12 IU; $p<0,001$). Diese Information ist im vorliegenden Fall jedoch von geringerer Relevanz für die Ergebnisinterpretation. Laut Studienplanung wurde Insulin Glargin in beiden Gruppen 1-mal täglich abends verabreicht. Lediglich 12 Patienten (1,8%) wurden mit Insulin Glargin morgens behandelt (laut Studienbericht), so dass in beiden Gruppen die weitaus überwiegende Zahl identisch mit einer 1-maligen Abendgabe von Insulin Glargin behandelt wurde.

Aus dem Studienbericht zur Extensionsstudie 3011 lässt sich ablesen, dass auch über den 12-Monats-Zeitraum ein numerischer Unterschied sowohl hinsichtlich der Ereignisrate als auch hinsichtlich der Patienten mit mindestens einem Ereignis bestand. Auch die Glargin-Dosis war unter Insulin Lispro fortgesetzt höher als unter Insulin Glulisin.

Zusammenfassend ergibt sich aus der vorliegenden Studie ein Hinweis darauf, dass bei vergleichbarer Blutzuckersenkung unter Insulin Lispro weniger schwerwiegende nächtliche Hypoglykämien auftreten als unter Insulin Glulisin.

Die Ereignisse zum Zielkriterium „schwerwiegende nächtliche Hypoglykämien“ sind im Einzelnen in den Tabellen 31 bis 33 dargestellt.

Tabelle 31: Schwerwiegende nächtliche Hypoglykämien – Insulin Aspart vs. Humaninsulin

Studie	Tageszeit	Patienten mit mindestens einem Ereignis	Ereignisse/Patient/Jahr	Ereignisse insgesamt
035 ^a	zwischen 0.00 und 8.00 Uhr auftretend ^b	<u>Publikation:</u> k.A. <u>Studienbericht:</u> tendenziell geringere Anzahl in der Insulin Aspart-Gruppe als in der Humaninsulin-Gruppe; k.A.. zur Signifikanz; Verweis auf Tabellen, die nicht mit dem Studienbericht übermittelte wurden.	<u>Publikation:</u> k.A. <u>Studienbericht:</u> keine auswertbaren Angaben.	<u>Publikation:</u> k.A. <u>Studienbericht:</u> Grad A: k.A. Grad B: k.A. Gesamt: 146 [A] vs. 70 [H] ^c
	zwischen 0.00 und 6.00 Uhr auftretend ^d	<u>Publikation:</u> Grad A: 46 (6,5%) [A] vs. 27 (7,5%) [H], „n.s.“ Grad B: 9 (1,3%) [A] vs. 12 (3,4%) [H], p<0,05 ^e Gesamt: 54 (7,6%) [A] vs. 39 (10,9%) [H], p=0,076 ^f <u>Studienbericht:</u> keine auswertbaren Angaben; Verweis auf Tabellen, die nicht mit dem Studienbericht übermittelte wurden.	<u>Publikation:</u> Grad A: 0,32 [A] vs. 0,38 [H], „n.s.“ Grad B: 0,03 [A] vs. 0,05 [H], „n.s.“ Gesamt: 0,34 [A] vs. 0,46 [H], „n.s.“ <u>Studienbericht:</u> keine auswertbaren Angaben	<u>Publikation:</u> Grad A: 99 [A] vs. 40 [H], „n.s.“ Grad B: 17 [A] vs. 15 [H], „n.s.“ Gesamt: 116 [A] vs. 55 [H], „n.s.“ <u>Studienbericht:</u> Grad A: k.A. Grad B: k.A. Gesamt: 124 [A] vs. 58 [H] ^c
036 ^a	zwischen 0.00 und 8.00 Uhr auftretend ^b	<u>Publikation:</u> k.A. <u>Studienbericht:</u> geringere Anzahl in der Insulin Aspart-Gruppe als in der Humaninsulin-Gruppe; k.A. zur Signifikanz; Verweis auf Tabellen, die nicht mit dem Studienbericht übermittelte wurden.	<u>Publikation:</u> k.A. <u>Studienbericht:</u> keine auswertbaren Angaben	<u>Publikation:</u> k.A. <u>Studienbericht:</u> Grad A: k.A. Grad B: k.A. Gesamt: 71 [A] vs. 75 [H] ^c
	zwischen 0.00 und 6.00 Uhr auftretend ^d	<u>Publikation:</u> 4% [A] vs. 8% [H], p=0,013 <u>Studienbericht:</u> keine auswertbaren Angaben; Verweis auf Tabellen, die nicht mit dem Studienbericht übermittelte wurden.	<u>Publikation:</u> k.A. <u>Studienbericht:</u> keine auswertbaren Angaben	<u>Publikation:</u> k.A. <u>Studienbericht:</u> Grad A: k.A. Grad B: k.A. Gesamt: 43 [A] vs. 53 [H] ^c

a: Grad A: „Auftreten von Symptomen und Fremdhilfe erforderlich“; Grad B: „parenterale Gabe von Glukose oder Glukagon“; Gesamt: Grad A und Grad B.

b: Definition laut Studienbericht. Konform mit den Angaben in den öffentlich zugänglichen Zulassungsunterlagen der EMEA.

c: Erhalten durch Addition der im Studienbericht angegebenen Ereignisse für die ersten und letzten 3 Monate der Studie.

d: Definition laut Publikationen (Home 2000, Raskin 2000).

e: RR: 0,38; 95%-KI: [0,17-0,87].

f: RR: 0,70; 95%-KI: [0,47-1,04].

[A]: Insulin Aspart. [H]: Humaninsulin. k.A.: keine Angaben. n.s.: nicht signifikant.

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

Tabelle 32: Schwerwiegende nächtliche Hypoglykämien – Insulin Lispro vs. Humaninsulin

Studie	Tageszeit	Patienten mit mindestens einem Ereignis	Ereignisse/Patient/Jahr	Ereignisse insgesamt
Z011	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Z013	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Z015	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
GVAD	zwischen 0.00 und 8.00 Uhr auftretend ^a	k.A.	0,6 (1,6) [L] vs. 1,1 (2,2) [H]; <i>p</i> =0,28 ^b	25 [L] vs. 47 [H]; <i>p</i> =0,11
Recasens 2003	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Persson 2002	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.

a: Diskrepante Angabe zum Studienbericht, in dem nächtliche Hypoglykämien als zwischen 0.00 und 6.00 Uhr auftretend definiert sind.
b: Angaben aus dem Studienbericht für zwischen 0.00 und 6.00 Uhr auftretende Ereignisse (ITT-Population), Angabe als Ereignisse/Patient/Beobachtungsdauer.
k.A.: keine Angaben. [L]: Insulin Lispro. [H]: Humaninsulin.

Tabelle 33: Schwerwiegende nächtliche Hypoglykämien – Insulin Glulisin vs. Insulin Lispro

Studie	Tageszeit	Patienten mit mindestens einem Ereignis	Ereignisse/Patient/Jahr ^a	Ereignisse insgesamt
Glulisin vs. Lispro				
3001	„im Schlaf auftretend“	21 (6,2%) [G] vs. 10 (3,0%) [L]; p=0,049 ^b	0,2 (0,63) [G] vs. 0,1 (0,59) [L]; p=0,04	25 [G] vs. 15 [L]
<p>a: Angabe als Mittelwerte (Standardabweichung), ggf. gerundet. b: χ^2-Test, eigene Berechnung. Laut Stellungnahme Sanofi-Aventis p=0,0743 im CMH-Test (Quelle: Tabellenteil des Studienberichts, der nicht an das IQWiG übermittelt wurde) bzw. p=0,065 (Fisher's exakter Test, eigene Berechnung der Firma Sanofi-Aventis).</p> <p>[G]: Glulisin. [L]: Lispro. <i>kursiv</i>: Angaben laut jeweiligem Studienbericht; in öffentlich zugänglicher Publikation keine oder unzureichende Angaben.</p>				

5.3.4.5 Hypoglykämierate insgesamt

Die Ergebnisse zum Zielkriterium „Gesamthypoglykämierate“ sind im Einzelnen in Tabelle 34 dargestellt. Für keine der Studien fanden sich Hinweise darauf, dass eine unabhängige und gegenüber der Therapie verblindete Validierung der Ereignisse erfolgt ist. Die Ergebnisse sind daher und auf Grund der jeweiligen Definition des Endpunkts „Hypoglykämie“ (Symptome, ggf. auch Unterschreiten eines bestimmten Blutzuckerwertes in der Blutzuckerselbstmessung) ohne Aussagekraft und lediglich der Vollständigkeit halber dargestellt. Auch der in Persson 2002 beobachtete statistisch signifikante Unterschied zu Ungunsten von Insulin Lispro kann nicht als Nachweis einer Unterlegenheit von Insulin Lispro gegenüber Humaninsulin bez. des Auftretens von Hypoglykämien gewertet werden.

Tabelle 34: Hypoglykämierate insgesamt in den einzelnen Studien

Therapievergleich Studie	Patienten mit mindestens einem Ereignis	Ereignisse/Patient/Jahr ^a	Ereignisse insgesamt
Aspart vs. Humaninsulin			
035	k.A. ^b	k.A.	10427 [A] vs. 4474 [H], „n.s.“
036	k.A.	k.A.	12956 [A] vs. 6482 [H], p: k.A.
Lispro vs. Humaninsulin			
Z011	k.A.	<i>Ereignisse/Patient/30 Tage: Studienbeginn: 7,2±7,0 [L] vs. 9,3±8,5 [H]; p=0,25 Studienende: 5,4±6,7 [L] vs. 5,4±6,4 [H]; p=0,41 Änderung: -1,8±6,4 [L] vs. -3,9±7,1 [H]; p=0,06</i>	k.A.
Z013	k.A.	<i>Ereignisse/Patient/30 Tage: Studienbeginn: 5,2±5,7 [L] vs. 5,3±5,2 [H]; p=0,86 Studienende: 3,4±4,8 [L] vs. 3,6±4,2 [H]; p=0,80 Änderung: -1,7±6,5 [L] vs. -1,7±5,1 [H]; p=0,99</i>	k.A.
Z015	k.A.	<i>Ereignisse/Patient/30 Tage: Studienbeginn^c: 7,5±7,0 [L] vs. 4,8±5,4 [H]; p=0,08 Studienende: 3,4±4,2 [L] vs. 3,4±5,0 [H]; p=0,68 Änderung: -4,1 [L] vs. -1,4 [H]; eigene Berechnung.</i>	k.A.
GVAD	k.A.	15,0 (17,37) [L] vs. 13,4 (15,9) [H]; p=0,44 ^d	1156 [L] vs. 1115 [H], „n.s.“
Recasens 2003	k.A.	Ereignisse Monat 1 bis 4: 0,9 [L] vs. 1,3 [H] (Ereignisse/Woche) ^e ; p: k.A. Ereignisse Monat 5 bis 12: 0,3 [L] vs. 0,8 [H] (Ereignisse/Woche) ^e ; „n.s.“	k.A.
Persson 2002	5,5% [L] vs. 3,9% [H]; p < 0,05	Ereignisse/Patient/30 Tage: 1,2 ^f [L] vs. 0,8 ^f [H]; p: k.A.	105 ^f [L] vs. 81 ^f [H]; p: k.A.
Glulisin vs. Lispro			
3001	296 (87,3%) [G] vs. 274 (82,3%) [L]; p: k.A. ^g	43,7 (53,84) [G] vs. 41,8 (52,54) [L]; p = 0,74	7412 [G] vs. 6745 [L]; p: k.A.
<p>a: Angabe als Mittelwert, ggf. gerundet, ggf. ±Standardabweichung, falls genannt. b: Angaben im Vorbericht waren aus den Publikationen nicht ableitbar. c: Angaben für den Zeitpunkt „2 Wochen nach Studienbeginn“. d: Angabe der Mittelwerte über den Beobachtungszeitraum. e: Es ist unklar, ob die angegebene Einheit (Ereignisse/Woche) korrekt ist; vermutlich beziehen sich die Angaben auf Ereignisse/Patient/Woche. f: Laut persönlicher Kommunikation vom 05.02.2003 zwischen externen Sachverständigen und dem Autor. g: Eigene Berechnung: p=0,07 (χ^2-Test).</p> <p>k.A.: keine Angaben. [A]: Aspart. [L]: Lispro. [H]: Humaninsulin. [G]: Glulisin. <i>kursiv</i>: Angaben laut jeweiligem Studienbericht; in öffentlich zugänglichen Publikationen keine oder unzureichende Angaben.</p>			

5.3.5 Lebensqualität und Behandlungszufriedenheit

5.3.5.1 Ergebnisse zur Lebensqualität

Insulin Aspart vs. Humaninsulin

Charakterisierung der vorliegenden Informationen

Informationen zur Lebensqualität fanden sich nur in den Publikationen zur Studie 035 (Home 2000 und Bott 2003), nicht aber im entsprechenden Studienbericht. In Home 2000 beschränken sich die Informationen allerdings auf die Angabe der Lebensqualität als sekundäres Zielkriterium, ohne dass die entsprechenden Ergebnisse präsentiert werden. In Bott 2003 sind die Ergebnisse der deutschsprachigen Subgruppe dargestellt (283 [40%] der Aspart-Patienten; 141 [39%] der Humaninsulin-Patienten).

Abweichend von den Angaben in Home 2000 und Bott 2003 findet sich im Studienbericht zur Studie 035 kein Hinweis darauf, dass die Erhebung der Lebensqualität vorab geplant war. Dem Studienbericht sind weder für die Gesamtpopulation noch für einzelne Untergruppen Angaben zur Methodik noch die Ergebnisse zur Lebensqualität zu entnehmen.

Auf Grund der diskrepanten Angaben zwischen den Publikationen und dem Studienbericht bleibt unklar, ob die Erhebung der Lebensqualität lediglich für die deutschsprachige Population durchgeführt wurde oder ob dies auch für die gesamte Population der Studie 035 der Fall war.

Die vorliegenden Daten beschränken sich somit auf die in Bott 2003 beschriebenen, vermutlich nachträglich geplanten Erhebungen für die deutschsprachige Population. Die Erhebung der Lebensqualität erfolgte laut Bott 2003 mittels des DSQOLS-Bogens (Diabetes-Specific Quality Of Life Scale) zu Studienbeginn sowie nach jeweils 3 und 6 Monaten. In der Publikation wird auf eine Validierung des Bogens verwiesen [58]. Die in Bott 2003 verwendete Version entsprach jedoch nicht der dort berichteten. Insbesondere wurden für die Subskala „diet restrictions“ 4 zusätzliche Items in Bott 2003 verwendet. Zudem wurde auf eine Abstractpublikation zur Validierung einer erweiterten Version des Bogens verwiesen [59], die nochmals eine andere Item-Anzahl verschiedener Subskalen beinhaltet.

Zur in Bott 2003 beschriebenen Untergruppe fanden sich Angaben zum Alter, zum Geschlecht, der Diabetesdauer, dem Body Mass Index und dem HbA1c zu Studienbeginn. Es wurde zudem berichtet, dass bez. der Ergebnisparameter „HbA1c“ und „Hypoglykämien“ keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen bestanden, so dass sich bez. der Ergebnisse der Studie keine Hinweise auf einen auffälligen Unterschied zwischen der Gesamtpopulation und der deutschsprachigen Subpopulation ergaben.

Relevante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen zeigten sich bezüglich des Geschlechts (50% Frauen in der Aspart-Gruppe gegenüber 38% in der Humaninsulin-Gruppe). Dies ist insbesondere auf Grund fehlender Informationen zur Randomisierung und

zur Zuteilungsverdeckung für die Gesamtstudie 035 kritisch zu sehen, da sich hieraus ein Hinweis auf eine inadäquate Randomisierung ergibt. Diese Vermutung wird durch eine statistisch signifikante Interaktion zwischen Behandlungsgruppe und deutschsprachiger Subgruppe/übriger Studienpopulation bez. der Geschlechtsverteilung gestützt ($p=0,01$; eigene Berechnung).

Bei der Auswertung des Gesamtscores und des Scores in den Subskalen wurde eine Adjustierung nach Geschlecht (und Ausgangswert) vorgenommen. Die Darstellung der absoluten Änderung innerhalb einer Gruppe erfolgte hingegen nicht korrigiert bez. des Einflusses des Geschlechts.

Ergebnisse

Die Ergebnisse zur Lebensqualität wurden in Bott 2003 zum einen als mittlere Veränderung des Gesamtscores sowie des Scores in den einzelnen Domänen dargestellt, zum anderen wurde eine Responderanalyse präsentiert. Laut Bott 2003 waren die Subskalen „diet restrictions“, „burden of hypoglycemia“ und „blood glucose fluctuations“ die primären Outcome-Domänen. Es fanden sich keine Angaben dazu, welche dieser Analysen vorab geplant waren. Die Ergebnisse finden sich in der nachfolgenden Tabelle 35.

Tabelle 35: Ergebnisse zur Lebensqualität – Insulin Aspart vs. Humaninsulin

Studie	Erhebungsinstrument	Gruppenunterschied der Veränderung	Responderanalyse
035			
Gesamtpopulation	k.A.	k.A.	k.A.
deutschsprachige Subpopulation aus Bott 2003	DSQOLS	Subskala „diet restrictions“: $p<0,01$ zu Gunsten von Aspart Subskalen „burden of hypoglycemia“ und „blood glucose fluctuations“: jeweils $p>0,05$ Gesamtscore: ca. 13 ± 3 [A] vs. ca. 8 ± 4 [H]; $p>0,05^a$ auf einer Skala von 82 bis 492 Punkten	10% profitieren bei einer Gabe von Aspart statt Humaninsulin; p : k.A. ^b
036	nicht untersucht	-	-
<p>a: Werte für [A] und [H] abgelesen aus Abbildung 1 in Bott 2003 mit Angabe des Standardfehlers; p-Wert für die Differenz der Veränderung zwischen den Behandlungsgruppen. b: Ermittelt aus dem Vergleich der Zustandsveränderungen in den beiden Gruppen; „verbessert“: 22,6% [A] vs. 13,6% [H] ($p=0,057$), „unverändert“: 71,1% [A] vs. 77,7% [H], „verschlechtert“: 6,3% [A] vs. 8,7% [H].</p> <p>[A]: Aspart. [H]: Humaninsulin. [DSQOLS]: Diabetes-Specific Quality Of Life Scale.</p>			

Bei einer der 3 als primäre Outcome-Domänen definierten Subskalen, der Skala „diet restrictions“, zeigte sich ein signifikanter Unterschied zu Gunsten von Insulin Aspart (Differenz der Veränderung: ca. 3 ± 1 Punkte zu Gunsten von Insulin Aspart auf einer Skala von 9 bis 54; $p < 0,01$), bei den beiden anderen nicht. Bezüglich der mittleren Veränderung des Gesamtscores zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Die Responderanalyse wurde nach einer von Guyatt vorgeschlagenen Methode [60] vorgenommen. Hinsichtlich der Anwendung dieser Methode beim DSQOLS sind folgende Einschränkungen zu erwähnen:

- Die Methode wurde für Fragebögen zu Atemwegserkrankungen entwickelt
- Die zu Grunde gelegten Likert-Skalen umfassten 7 Punkte, die des DSQOLS 6 Punkte.
- Voraussetzung für die sinnvolle Anwendung der Methode ist laut Guyatt [60] ein statistisch signifikanter Unterschied im Gesamtscore; dies ist im vorliegenden Fall nicht gegeben.

Darüber hinaus fehlen Angaben zur Schätzunsicherheit in der Publikation Bott 2003. Es blieb für die Responderanalyse zudem unklar, ob der berichtete Unterschied statistisch signifikant war. Der Gruppenunterschied bez. der Patienten, die sich „verbessert“ hatten, war statistisch nicht signifikant ($p=0,057$).

In der Gesamtschau zeigte sich für die deutschsprachige Subpopulation der Studie 035 ein statistisch signifikanter Effekt bez. der Subskala „diet restrictions“ des Lebensqualitätsinstruments. Gerade bei diesem Parameter war allerdings bei Vorgabe eines festen Spritz-Ess-Abstandes ein Effekt zu erwarten, so dass sich auf Grund des Studiendesigns (Spritz-Ess-Abstand nur in der Humaninsulin-Gruppe vorgegeben) nicht ablesen lässt, ob der beobachtete Unterschied auf diese Vorgabe oder tatsächlich auf das verwendete Insulin zurückzuführen ist. Bezüglich der beiden anderen als primäre Outcome-Domänen definierten Skalen sowie des Gesamtscores zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Die sonstigen Studienmängel (offenes Studiendesign, Hinweise auf Unterschiede bez. der Therapieoptimierung [siehe auch Abschnitt 5.3.4.4], Hinweise auf inadäquate Randomisierung, Unklarheit bez. der Validierung des Instruments) schränken die Validität der Ergebnisse zusätzlich stark ein.

Insgesamt sind die berichteten Ergebnisse nicht ausreichend valide, um damit Aussagen sowohl bez. der Überlegenheit einer Therapieoption als auch der Gleichwertigkeit der Therapieoptionen treffen zu können.

Insulin Lispro vs. Humaninsulin

Charakterisierung der vorliegenden Informationen

Informationen zur Lebensqualität fanden sich nur für die Studien Z015 und GVAD. In der Studie Z015 wurde ein Bogen verwendet (Diabetes Quality of Life Clinical Trial Questionnaire [DQOLCTQ]), der Aspekte der Lebensqualität und Behandlungszufriedenheit beinhaltet. In der Studie GVAD wurden spezielle Aspekte der Lebensqualität („Wohlbefinden“, Well Being Questionnaire [WBQ], und „Furcht vor Hypoglykämien“, Hypoglycemia Fear Survey [HFS]) untersucht, wobei sich Angaben zum Aspekt „Wohlbefinden“ nur im Studienbericht fanden.

Während in der Studie GVAD, in der ausschließlich Patienten mit gestörter Hypoglykämiewahrnehmung eingeschlossen waren, die Untersuchungen an der gesamten Studienpopulation durchgeführt wurden und damit auch eine Charakterisierung der Studienpopulation vorlag, wurden in der Studie Z015 mit Patienten mit neu diagnostiziertem Diabetes mellitus Typ 1 nur kanadische und US-amerikanische Zentren ausgewertet (27 [54%] der Lispro-Patienten, 27 [56%] der Humaninsulin-Patienten). Laut Studienprotokoll sollten jedoch auch einige europäische Zentren ausgewertet werden; deren Ergebnisse wurden im Studienbericht allerdings nicht berichtet. Gründe hierfür wurden nicht genannt. Eine Charakterisierung dieser einzelnen Subpopulationen fand sich nicht.

Ergebnisse

Die Ergebnisse zur Lebensqualität wurden im Studienbericht der Studie Z015 lediglich qualitativ berichtet. Zur GVAD-Studie fanden sich ebenfalls keine hinreichend detaillierten Daten, da die Auswertung nur für die beiden Behandlungsperioden getrennt, aber nicht kumuliert präsentiert wurde, also keine Cross-Over-Analyse vorlag. Die Ergebnisse sind in Tabelle 36 dargestellt.

Insgesamt ergibt sich kein Hinweis für eine Überlegenheit oder Gleichwertigkeit einer der beiden Therapieoptionen. Für eine abschließende Bewertung ist die Datenlage allerdings unzureichend.

Tabelle 36: Ergebnisse zur Lebensqualität – Insulin Lispro vs. Humaninsulin

Studie	Erhebungsinstrument	Gruppenunterschied der Veränderung	Responderanalyse
Z011	nicht untersucht	-	-
Z013	nicht untersucht	-	-
Z015	<i>DQOLCTQ</i>	<i>kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (Art der Analyse unklar)</i>	
GVAD	WBQ, HFS	<i>kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen; Angaben nur für einzelne Perioden, keine Cross-Over-Analyse</i>	
Recasens 2003	nicht untersucht	-	-
Persson 2002	nicht untersucht	-	-

DQOLCTQ: Diabetes Quality of Life Clinical Trial Questionnaire. WBQ: Well Being Questionnaire. HFS: Hypoglycemia Fear Survey.
kursiv: Angaben laut jeweiligem Studienbericht; in öffentlich zugänglichen Publikationen keine oder unzureichende Angaben.

Insulin Glulisin vs. Insulin Lispro

Der Aspekt „Lebensqualität“ wurde in der Studie 3001 nicht untersucht.

5.3.5.2 Ergebnisse zur Behandlungszufriedenheit

Insulin Aspart vs. Humaninsulin

Charakterisierung der vorliegenden Informationen

Informationen zur Behandlungszufriedenheit fanden sich ausschließlich für die Studie 035, und zwar in Home 2000, in Bott 2003 sowie im Studienbericht. Dem Studienbericht ist zu entnehmen, dass zunächst lediglich für die englische Population Daten zur Behandlungszufriedenheit erhoben werden sollten. Die entsprechenden Ergebnisse sind in der Publikation Home 2000 sowie im Studienbericht beschrieben.

Laut Angaben eines Amendments wurde kurz vor Studienbeginn die Erhebung der Behandlungszufriedenheit auf die deutschsprachige Population (Deutschland, Österreich, Schweiz) erweitert. Im Amendment wird darauf hingewiesen, dass die Daten zur deutschsprachigen Population lokal erhoben und berichtet werden und im Studienbericht nicht dargestellt werden. Sämtliche für die deutschsprachige Population vorliegenden Informationen zur Behandlungszufriedenheit beschränken sich somit auf die Publikation von Bott 2003 (283 [40%] der Aspart-Patienten, 141 [39%] der Humaninsulin-Patienten).

Die Erhebung der Behandlungszufriedenheit erfolgte laut Studienbericht anhand des „Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaires“ (DTSQ) nach Bradley [61] und in Bott 2003 unter Verwendung der deutschen Version des DTSQ sowie der Behandlungszufriedenheits-Domänen des DSQOLS. Der verwendete DTSQ beinhaltete 8 Fragen zur Therapiezufriedenheit, wobei die „empfundene Häufigkeit“ von Hypo- und Hyperglykämien 2 separate Elemente darstellte. Allerdings wird im Studienbericht sowie in Bott 2003 auf eine andere Version des DTSQ [61,62] verwiesen als in Home 2000 [63]. Zumindest unterscheiden sich die beiden Versionen bez. einer der 8 Fragen. Welche Ausführung des Fragebogens letztendlich für die englische Population verwendet wurde, bleibt unklar.

Eine Charakterisierung der englischsprachigen Population (271 Patienten [38%] aus der Aspart-Gruppe, 148 aus der Humaninsulin-Gruppe [41%]) wurde weder in Home 2000 noch im Studienbericht vorgenommen. Die Angaben zur in Bott 2003 beschriebenen Untergruppe sind unter 5.3.5.1 dargestellt.

Im Unterschied zu der englischen Population, für die die Daten zur Behandlungszufriedenheit zu Studienbeginn und nach 6 Monaten erhoben wurden, ist der Publikation von Bott 2003 zu entnehmen, dass die entsprechenden Daten zusätzlich auch nach 3 Monaten erhoben wurden. Allerdings werden diese in der Publikation nicht dargestellt.

Weder in Home 2000 noch im Studienbericht fand sich eine A-priori-Definition zu einzelnen Domänen, anhand derer die Gleichwertigkeit oder Überlegenheit von Insulin Aspart gegenüber Humaninsulin gezeigt werden sollte. Es wird lediglich dargestellt, dass die Überlegenheit anhand des Scores nach 6 Monaten getestet werde. In Bott 2003 wurde angegeben, dass vorab die Subskala „Behandlungszufriedenheit“ des DSQOLS als eine von 4 „primären Outcome-Domänen“ festgelegt wurde, da hier der größte Benefit von Insulin Aspart erwartet wurde. Ob und wie genau die Auswertung bez. der Therapiezufriedenheit mit Hilfe der 2 Instrumente vorab geplant wurde, lässt sich weder dem Studienbericht noch der Publikation entnehmen.

Ergebnisse zur Behandlungszufriedenheit

Die Scores des DTSQ wurden in Home 2000 sowie im Studienbericht als Mittelwerte mit Standardfehler und in Bott 2003 als Mittelwert mit Standardfehler sowie als mittlere Änderung vom Ausgangswert mit Standardfehler angegeben. Laut Studienbericht bestand die englische Population aus 282 Patienten (Insulin Aspart) bzw. 153 Patienten (Humaninsulin). In Home 2000 wird angegeben, dass für 271 Patienten aus der Insulin Aspart-Gruppe und 148 Patienten aus der Humaninsulin-Gruppe Behandlungszufriedenheits-Fragebögen vorlagen. Dem Studienbericht ist allerdings zu entnehmen, dass es sich dabei um die Patienten handelt, die zu Studienbeginn den Fragebogen ausgefüllt hatten, während am Studienende (nach 6 Monaten) lediglich die Daten von 257 Patienten (Insulin Aspart) bzw. 134 Patienten (Humaninsulin) vorhanden waren. Responderanalysen fanden sich weder in den Publikationen noch im Studienbericht. Die Ergebnisse sind in der nachfolgenden Tabelle 37 dargestellt.

Tabelle 37: Ergebnisse zur Behandlungszufriedenheit – Insulin Aspart vs. Humaninsulin

Studie	Erhebungsinstrument	Gruppenunterschied der Veränderung	Responderanalyse
035			
Gesamtpopulation	k.A.	k.A.	k.A.
englischsprachige Subpopulation aus Home 2000	DTSQ	1,9 [A] vs. -0,2 [H]; Differenz: 2,27 [1,22-3,32]; $p < 0,0001^a$ auf einer Skala von 0-36 Punkten „Perceived Frequency of Hyperglycaemia“: 256 Patienten: 2,6 (0.1) 134 Patienten: 2,5 (0.1) Differenz: 0,09, (-0,2 - 0,4); $p < 0,5498$ „Perceived Frequency of Hypoglycaemia“: 257 Patienten: 1,8 (0.1) 134 Patienten: 1,9 (0.1) Differenz: -0,09 [-0,4 - 0,2]; $p < 0,5239$	k.A.
deutschsprachige Subpopulation aus Bott 2003	DTSQ	ca. 3,0±0,3 [A] vs. ca. 0,4±0,4 [H]; Differenz ca. 2,6; $p < 0,0001^b$ auf einer Skala von 0-36 Punkten	k.A.
	DSQOLS	ca. 2,9±0,4 [A] vs. ca. 0,3±0,6 [H]; Differenz ca. 2,6; $p < 0,01^c$ auf einer Skala von 10-60 Punkten	k.A.
036	nicht untersucht	-	-
<p>a: Angabe der Differenz der mittleren Änderung zwischen den Behandlungsgruppen, mit 95%-Konfidenzintervall, adjustiert nach Zentrum und Ausgangswert. b: Alle Werte aus Abbildung 3 aus Bott 2003 abgelesen, mit Angabe des Standardfehlers; p-Wert adjustiert nach Ausgangswert und Geschlecht. c: Alle Werte aus Abbildung 2 aus Bott 2003 abgelesen, mit Angabe des Standardfehlers; p-Wert adjustiert nach Ausgangswert und Geschlecht.</p> <p>[A]: Aspart. [H]: Humaninsulin. DSQOLS: Diabetes-Specific Quality Of Life Scale. DTSQ: Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire. <i>kursiv</i>: Angaben laut jeweiligem Studienbericht; in öffentlich zugänglichen Publikationen keine oder unzureichende Angaben.</p>			

Sowohl für die deutschsprachige als auch für die englische Gruppe zeigte sich für die Behandlungszufriedenheit beim DTSQ ein statistisch signifikanter Unterschied am Studienende zu Gunsten von Insulin Aspart (Differenz 2,27 bzw. 2,6 Punkte). Das Ergebnis des DSQOLS in Bott 2003 war hierzu kongruent.

Laut Studienbericht und Home 2000 war der Unterschied insbesondere auf die Items „Annehmlichkeit“, „Flexibilität“ sowie „Zufriedenheit, die momentane Therapie fortzusetzen“ zurückzuführen. Für die deutschsprachige Population wird in Bott 2003 zusätzlich noch ein Unterschied des Items „Empfehlung der eigenen Behandlung an andere“

berichtet. Hinsichtlich der Häufigkeit der wahrgenommenen Hyper- und Hypoglykämien zeigte sich weder für die englische noch für die deutschsprachige Population ein signifikanter Unterschied zwischen Insulin Aspart und Humaninsulin.

Beim DSQOLS (deutschsprachige Population; Bott 2003) war neben der Flexibilität der Behandlung und der Höhe und Stabilität der Blutzuckerwerte auch die „Frequenz milder Hypoglykämien“ verantwortlich für den Gruppenunterschied, obwohl in der gesamten Studienpopulation numerisch mehr leichte Hypoglykämien unter Insulin Aspart als unter Humaninsulin auftraten (siehe Tabelle 34).

Angaben zur klinischen Relevanz des Unterschiedes fanden sich für beide Erhebungsinstrumente weder im Studienbericht oder in den Publikationen Bott 2003 und Home 2000 selbst noch in den zitierten Validierungspublikationen der Instrumente.

In der Gesamtschau zeigt sich in beiden Subpopulationen der Studie 035 ein statistisch signifikanter Effekt auf die Zielgrößen der Behandlungszufriedenheit. Die klinische Relevanz des beobachteten Unterschieds ist unklar. Der Effekt ist wesentlich auf Items zurückzuführen, die die Annehmlichkeit und/oder Flexibilität der Behandlung beschreiben. Gerade bei diesen Zielgrößen ist durch die Vorgabe eines festen Spritz-Ess-Abstandes ein Effekt zu erwarten, so dass sich auf Grund des Studiendesigns (Spritz-Ess-Abstand nur in der Humaninsulin-Gruppe vorgegeben) nicht ablesen lässt, ob der beobachtete Unterschied auf diese Vorgabe oder tatsächlich auf das verwendete Insulin zurückzuführen ist.

Die sonstigen Studienmängel (offenes Studiendesign, Hinweise auf Unterschiede bez. der Therapieoptimierung [siehe auch Abschnitt 5.3.4.4], Hinweise auf inadäquate Randomisierung) schränken die Validität der Ergebnisse zusätzlich stark ein.

Insulin Lispro vs. Humaninsulin

Charakterisierung der vorliegenden Informationen

Informationen zur Behandlungszufriedenheit fanden sich nur für die Studien Z015 und GVAD. In der Studie Z015 wurde ein Bogen verwendet (Diabetes Quality of Life Clinical Trial Questionnaire [DQOLCTQ]), der neben Aspekten der Lebensqualität auch solche der Behandlungszufriedenheit beinhaltet. In der Studie GVAD wurde die Behandlungszufriedenheit mittels des DTSQ gemessen.

Während in der Studie GVAD, in der ausschließlich Patienten mit gestörter Hypoglykämiewahrnehmung eingeschlossen waren, die Untersuchungen an der gesamten Studienpopulation durchgeführt wurden und damit auch eine Charakterisierung der Studienpopulation vorlag, wurden in der Studie Z015 mit Patienten mit neu diagnostiziertem Diabetes mellitus Typ 1 nur kanadische und US-amerikanische Zentren ausgewertet (54% der Lispro-Patienten, 56% der Humaninsulin-Patienten). Laut Studienprotokoll sollten auch einige europäische Zentren ausgewertet werden; deren Ergebnisse wurden im Studienbericht jedoch nicht berichtet. Gründe hierfür wurden nicht genannt. Eine Charakterisierung dieser einzelnen Subpopulationen fand sich nicht.

Ergebnisse

Die Ergebnisse zur Behandlungszufriedenheit wurden im Studienbericht der Studie Z015 lediglich qualitativ berichtet. Zur GVAD-Studie fanden sich ebenfalls keine hinreichend detaillierten Daten, da die Auswertung nur für die beiden Behandlungsperioden getrennt, aber nicht kumuliert präsentiert wurde, also keine Cross-Over-Analyse vorlag. Die Ergebnisse sind in Tabelle 38 dargestellt.

Insgesamt ergibt sich kein Hinweis auf eine Überlegenheit einer der beiden Therapieoptionen. Für eine abschließende Bewertung ist die Datenlage allerdings unzureichend.

Tabelle 38: Ergebnisse zur Behandlungszufriedenheit – Insulin Lispro vs. Humaninsulin

Studie	Erhebungsinstrument	Gruppenunterschied der Veränderung	Responderanalyse
Z011	nicht untersucht	-	-
Z013	nicht untersucht	-	-
Z015	<i>DQOLCTQ</i>	<i>kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (Art der Analyse unklar)</i>	
GVAD	DTSQ	kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen; Angaben nur für einzelne Perioden, keine Cross-Over-Analyse	
Recasens 2003	nicht untersucht	-	-
Persson 2002	nicht untersucht	-	-

DQOLCTQ: Diabetes Quality of Life Clinical Trial Questionnaire. DTSQ: Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire.
kursiv: Angaben laut jeweiligem Studienbericht; in öffentlich zugänglichen Publikationen keine oder unzureichende Angaben.

Insulin Glulisin vs. Insulin Lispro

Charakterisierung der vorliegenden Informationen

In der Studie 3001 wurde mittels des DTSQ die Behandlungszufriedenheit untersucht. Die Publikation von Dreyer 2005 enthielt keine Angaben zu diesem Aspekt, so dass alle folgenden Angaben dem Studienbericht entnommen werden mussten.

In der Studie 3001 kam eine aktuelle Version des DTSQ zur Anwendung, bei der zwischen einer Statusversion (DTSQs) und einer Version zur Erfassung von Veränderungen (DTSQc) unterschieden wurde [61,64-67]. Der DTSQs-Bogen wurde zu Studienbeginn, nach 12 Wochen und am Studienende ausgefüllt, der DTSQc-Bogen nur am Studienende.

Von den ursprünglich 672 randomisierten und behandelten Patienten wurden von 586 Patienten DTSQs-Bögen ausgewertet (87%). Die Zielpopulation für den DTSQc bildeten die englisch-, holländisch-, französisch- oder deutschsprachigen Patienten, insgesamt 547, da nur für diese Sprachen eine validierte Version des Fragebogens vorhanden war. Von diesen 547 Patienten gingen 496 Patienten (74% der Gesamtpopulation) in die DTSQc-Analyse ein, möglicherweise deshalb, weil nur für diese tatsächlich ausgefüllte Bögen vorlagen. Die Subgruppen der 586 bzw. 496 Patienten wurden im Studienbericht jeweils als „DTSQs-ITT“ bzw. „DTSQc-ITT“ bezeichnet. Beide Bezeichnungen sind irreführend, da ca. 13% der DTSQs- und ca. 10% der DTSQc-Zielpopulation nicht ausgewertet wurden. Für die DTSQc-Population ergab sich zudem eine Diskrepanz zu einer Tabelle innerhalb des Studienberichts, in der die Ergebnisse für insgesamt 493 anstelle von 496 Patienten dargestellt sind. Ein Grund hierfür wurde nicht genannt.

Eine Charakterisierung der DTSQs- bzw. DTSQc-Studienpopulation ließ sich dem Studienbericht nicht entnehmen. Die in diesem Zusammenhang von der Firma Sanofi-Aventis zur Verfügung gestellten Zusatzinformationen vom 11.07.2006 ergaben keinen Hinweis darauf, dass sich die DTSQs- oder DTSQc-Population von der gesamten Studienpopulation relevant unterschied. Auch bez. des Auftretens schwerwiegender nächtlicher Hypoglykämien bestand, wie auch in der Gesamtstudie, in den Subpopulationen ein Vorteil zu Gunsten von Insulin Lispro (DTSQs-ITT: 6,8% [Insulin Glulisin] vs. 3,1% [Insulin Lispro]; DTSQc: 6,7% [Insulin Glulisin] vs. 2,9% [Insulin Lispro]; Angabe der Rate der Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden Ereignis) (siehe Anhang D).

Ergebnisse

Primäre Zielvariablen bez. der Behandlungszufriedenheit waren laut Studienbericht die Änderung des DTSQs-Gesamtscores zwischen Studienbeginn und Endpunkt sowie der DTSQc-Gesamtscore zum Studienendpunkt. Die entsprechenden Ergebnisse sind in Tabelle 39 dargestellt. Responderanalysen fanden sich nicht.

Tabelle 39: Ergebnisse zur Behandlungszufriedenheit – Insulin Glulisin vs. Insulin Lispro

Studie	Erhebungsinstrument	Gruppenunterschied der Veränderung	Responderanalyse
3001	DTSQs	0,5 [G] vs. 1,1 [L]; $p=0,0732^a$ auf einer Skala von 0 bis 36 Punkten	k.A.
	DTSQc	10,3 [G] vs. 10,5 [L]; $p=0,8626^b$ auf einer Skala von -18 bis +18 Punkten	k.A.
<p>a: Mittlere Veränderung zwischen Studienbeginn und Endpunkt (LOCF). Adjustiert nach Ausgangswert. b: Angabe als Mittelwert zum Studienende; Erhebung bei 493 Patienten (250 [G] bzw. 243 [L] Patienten). Diskrepanz zur Angabe von 496 innerhalb des Studienberichts.</p> <p>[G]: Insulin Glulisin. [L]: Insulin Lispro. DTSQ: Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire. LOCF: Last Observation Carried Forward. <i>kursiv</i>: Angaben laut jeweiligem Studienbericht; in öffentlich zugänglichen Publikationen keine oder unzureichende Angaben.</p>			

Die Auswertungen des Gesamtscores zeigten weder mit dem DTSQs-Bogen noch mit dem (für Veränderungen sensitiveren) DTSQc-Bogen einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Insgesamt ergibt sich bez. des Aspekts „Behandlungszufriedenheit“ kein Nachweis für eine Überlegenheit einer der beiden Therapieoptionen.

5.3.6 Unerwünschte Ereignisse

Die Angaben zu sonstigen unerwünschten Ereignissen (außer Hypoglykämien) waren in den öffentlich zugänglichen Publikationen insgesamt unzureichend, während sich den Studienberichten zum Teil detaillierte Angaben entnehmen ließen. Keine der Studien war darauf angelegt, primär generelle Sicherheitsaspekte der kurzwirksamen Insulinanaloga zu untersuchen. In den Tabellen 40 bis 42 sind mit dem Ziel einer vergleichenden Einschätzung der Sicherheitslage Ergebnisse zu folgenden einzelnen Zielkriterien dargestellt: Rate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse[†]; Rate von Therapieabbrüchen auf Grund unerwünschter Arzneimittelwirkungen; schwere unerwünschte Ereignisse, bei denen in mindestens einer Studie auffällige numerische Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen beobachtet wurden. Darüber hinaus werden Angaben zur Änderung des Körpergewichts dargestellt.

[†] Definiert wie in der ICH-Guideline E2A (<http://www.ich.org>).

Tabelle 40: Sonstige unerwünschte Ereignisse – Insulin Aspart vs. Humaninsulin

Studie	Schwerwiegende UE ^a	Therapieabbrüche wegen UE	Einzelne schwere UE ^{a,b}	Gewichtsverlauf ^c
035	<p>Patienten mit mindestens einem Ereignis: 31 (4%) [A] vs. 21 (6%) [H]; p=0,29^d</p> <p>Ereignisse insgesamt: 36 [A] vs. 25 [H]</p> <p>Ereignisse/Patient/Jahr: 0,10 [A] vs. 0,15 [H]</p>	6 (0,8%) [A] vs. 3 (0,8%) [H]; p=0,99 ^d	<p>Publikation: k.A.</p> <p><u>Studienbericht:</u> Für Angaben zu einzelnen schweren unerwünschten Ereignissen wird auf die End-of-Text-Tables verwiesen. Diese sind im übermittelten (unvollständigen) Studienbericht nicht vorhanden.^e</p>	<p>Publikation: k.A.</p> <p><u>Studienbericht:</u> Veränderung von Baseline: [A]: 0,06 (0,04) [H]: 0,11 (0,05) Differenz: -0,05, 95%-KI: [-0,17; 0,08], p=0,4757</p>
036	<p>Patienten mit mindestens einem Ereignis: 27 (5%) [A] vs. 15 (5%) [H]; p=0,64^d</p> <p>Ereignisse insgesamt: 30 [A] vs. 16 [H]</p>	3 (0,5%) [A] vs. 2 (0,7%) [H]; p=0,72 ^d	<p>Publikation: k.A.</p> <p><u>Studienbericht:</u> Für Angaben zu einzelnen schweren unerwünschten Ereignissen wird auf die End-of-Text-Tables verwiesen. Diese sind im übermittelten (unvollständigen) Studienbericht nicht vorhanden.^e</p>	<p>Publikation: k.A.^f</p> <p><u>Studienbericht:</u> [A]: Baseline: 25,6 kg/m² Studienende: 25,7 kg/m² [H]: Baseline: 25,7 kg/m² Studienende: 26,1 kg/m²</p> <p>Veränderung von Baseline: [A]: 0,16 (0,04) [H]: 0,32 (0,06) Differenz: -0,16, 95%-KI [-0,3; -0,01], p=0,0417</p>

a: Außer Hypoglykämien.
b: Schwere UE, bei denen in mindestens einer für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studie zwischen den Behandlungsgruppen auffällige numerische Unterschiede bestanden.
c: BMI, Angabe in Mittelwert und Standardfehler.
d: χ^2 -Test, eigene Berechnung.
e: Angabe in den Studienberichten zum Anteil der Patienten mit schweren UEs: Studie 035: [A]: 7%, [H]: 6%; Studie 036: [A]: 5%, [H]: 7%.
f: Angabe in Raskin 2000 nur für den Studienzeitraum einschließlich Extensionsphase (nach 12 Monaten); Anstieg des BMI: 0,44 [A] vs. 0,48 [H] kg/m²; p: k.A.

UE: unerwünschte Ereignisse. [A]: Insulin Aspart. [H]: Humaninsulin. k.A.: keine Angaben. BMI: Body Mass Index.
toursiv: Angaben laut jeweiligem Studienbericht; in öffentlich zugänglichen Publikationen keine oder unzureichende Angaben.

Tabelle 41: Sonstige unerwünschte Arzneimittelwirkungen – Insulin Lispro vs. Humaninsulin

Studie	Schwerwiegende UE ^a	Therapieabbrüche wegen UE	Einzelne schwere UE ^{a,b}	Gewichtsverlauf
Z011	27 Ereignisse bei 12 Patienten; Gruppenunterschied „n.s.“; keine Angabe nach Behandlungsgruppen getrennt	2 (2,5%) [L] vs. 1 (1,2%) [H]; p=0,53 ^c	Pharyngitis: 1 (1,2%) [L] vs. 7 (8,1%) [H]; p=0,037 ^d	1,4±3,6 kg [L] vs. 1,0±2,6 kg [H]; p=0,34 ^e
Z013	23 Ereignisse bei 11 Patienten; Gruppenunterschied „n.s.“; keine Angabe nach Behandlungsgruppen getrennt	4 (4,9%) [L] vs. 3 (3,4%) [H]; p=0,62 ^c	Pharyngitis: 1 (1,2%) [L] vs. 2 (2,3%) [H]; p=0,61 ^f	0,9±3,5 kg [L] vs. 2,3±8,2 kg [H]; p=0,24 ^e
Z015	10 Ereignisse bei 5 Patienten; Gruppenunterschied „n.s.“; keine Angabe nach Behandlungsgruppen getrennt	1 (2,0%) [L] vs. 1 (2,1%) [H]; p=0,98 ^c	Pharyngitis: 1 (2,0%) [L] vs. 1 (2,1%) [H]; p=0,98 ^g	3,9±8,4 kg [L] vs. 4,5±4,6 kg [H]; p=0,57 ^e
GVAD	Patienten mit mindestens einem Ereignis: k.A.	0 (0%) vs. 0 (0%)	k.A.	k.A. ^h
Recasens 2003	Ereignisse insgesamt: 3 [L] vs. 1 [H]; p: k.A.	k.A.	k.A.	5,1±3,5 kg [L] vs. 7,1±5,2 kg [H]; „n.s.“ ^e
Persson 2002	k.A. ⁱ	0 (0%) vs. 0 (0%)	k.A.	k.A.

a: Außer Hypoglykämien.
b: Schwere UE, bei denen in mindestens einer für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studie zwischen den Behandlungsgruppen auffällige numerische Unterschiede bestanden.
c: χ^2 -Test, eigene Berechnung.
d: Angabe der Patienten mit mindestens einem Ereignis; insgesamt 2 Ereignisse unter Insulin Lispro und 8 Ereignisse unter Humaninsulin.
e: Gruppenunterschied für die Änderung vom Endpunkt zum Studienbeginn.
f: Angabe der Patienten mit mindestens einem Ereignis; insgesamt ein Ereignis unter Insulin Lispro und 2 Ereignisse unter Humaninsulin.
g: Angabe der Patienten mit mindestens einem Ereignis; insgesamt 2 Ereignisse unter Insulin Lispro und 2 Ereignisse unter Humaninsulin.
h: Keine kumulierte Analyse für die beiden Behandlungsphasen.
i: Angaben zu perinatalen Komplikationen: bis auf eine Malformation in der Humaninsulin-Gruppe keine Komplikationen.
UE: unerwünschte Ereignisse. [L]: Lispro. [H]: Humaninsulin. k.A.: keine Angaben. n.s.: nicht signifikant.
kursiv: Angaben laut jeweiligem Studienbericht; in öffentlich zugänglichlichen Publikationen keine oder unzureichende Angaben.

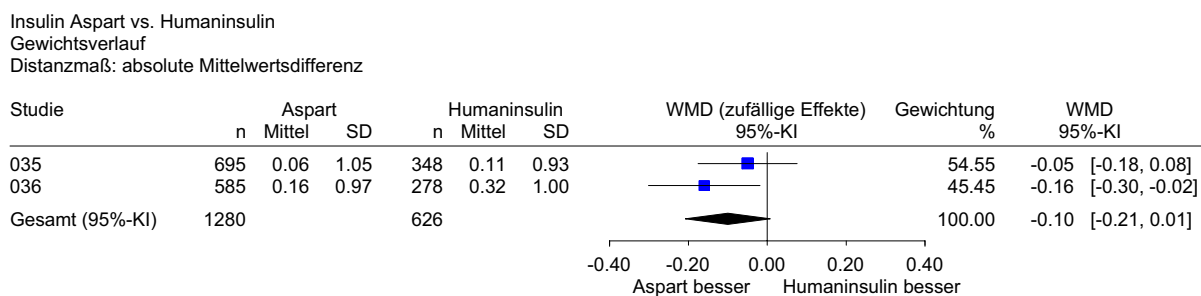
Tabelle 42: Sonstige unerwünschte Ereignisse – Insulin Glulisin vs. Insulin Lispro

Studie	Schwerwiegende UE ^a	Therapieabbrüche wegen UE	Einzelne schwere UE ^{a,b}	Gewichtsverlauf
3001	<i>Patienten mit mindestens einem Ereignis: 17 (5,0%) [G] vs. 15 (4,5%) [L]; p=0,76^c Ereignisse insgesamt: 17 [G] vs. 18 [L]</i>	2 (0,6%) [G] vs. 3 (0,9%) [L]; p=0,64 ^c	<i>k.A.^d</i>	<i>0,6 kg [G] vs. 0,3± kg [L]; p=0,1975^e</i>
<p>a: Außer Hypoglykämien. b: Schwere UE, bei denen in mindestens einer für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studie zwischen den Behandlungsgruppen auffällige numerische Unterschiede bestanden. c: χ^2-Test, eigene Berechnung. d: Keine detaillierten Angaben für einzelne Entitäten. Anteil der Patienten mit mindestens einem als „schwer“ eingestuften UE: 14,7% [G] vs. 10,5% [L]; p=0,10 (χ^2-Test, eigene Berechnung). e: Adjustierte Mittelwerte der Gewichtszunahme im Studienverlauf.</p> <p>UE: unerwünschte Ereignisse. [G]: Insulin Glulisin. [L]: Insulin Lispro. k.A.: keine Angaben. BMI: Body Mass Index. <i>kursiv</i>: Angaben laut jeweiligem Studienbericht; in öffentlich zugänglichen Publikationen keine oder unzureichende Angaben.</p>				

Insulin Aspart vs. Humaninsulin

Angaben zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen fanden sich für beide Studien mit Insulin Aspart. Es zeigte sich weder für die Studie 035 noch für die Studie 036 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse waren in beiden Studien 035 und 036 selten (jeweils < 1%) und zwischen den beiden Gruppen nicht unterschiedlich. Auch hinsichtlich einzelner unerwünschter Ereignisse bestanden keine Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen. Die Ergebnisse hinsichtlich des Gewichtsverlaufs waren in den beiden Insulin Aspart-Studien uneinheitlich. Während in der Studie 035 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Insulin Aspart- und der Humaninsulin-Gruppe vorlag, war die Gewichtszunahme in der Studie 036 bis zum Studienende in der Insulin Aspart-Gruppe statistisch signifikant geringer als unter Humaninsulin (mittlere Differenz: 160 g). Die metaanalytische Zusammenfassung der Ergebnisse aus beiden Studien zeigt kein eindeutiges Ergebnis. So besteht im Modell mit zufälligen Effekten (Abbildung 6) bei moderater Heterogenität kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen; dahingegen deutet die Meta-Analyse im Modell mit festen Effekten (Abbildung 7) auf einen Unterschied zwischen den beiden Behandlungsoptionen bezüglich des Gewichtsverlaufs hin. Allerdings beträgt der Unterschied der Gewichtszunahme zwischen den beiden Behandlungsgruppen laut Meta-Analyse 0,1 kg und ist somit nicht als klinisch relevant anzusehen.

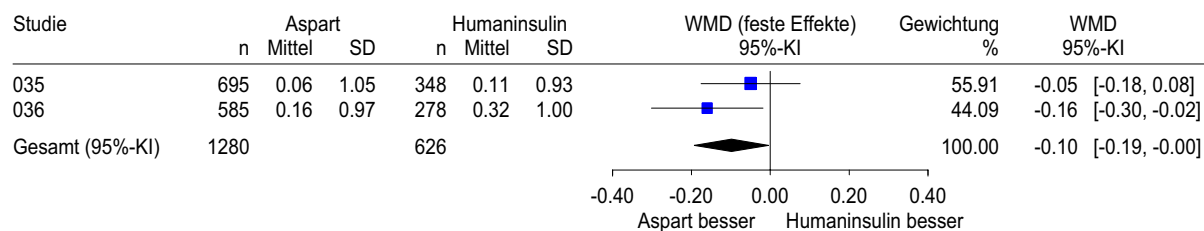
In der Zusammenschau zeigt sich für den Gesamtkomplex „sonstige unerwünschte Ereignisse (außer Hypoglykämien)“ kein statistisch signifikanter bzw. klinisch relevanter Vorteil für eine der beiden Therapieoptionen.



Heterogenität: $Q=1.3$, $df=1$ ($p=0.254$), $I^2=23.1\%$
Gesamteffekt: Z Score=-1.83 ($p=0.068$), $\tau^2=0.001$

Abbildung 6: Meta-Analyse Insulin Aspart vs. Humaninsulin; Gewichtsverlauf in den 6-Monats-Studien; Modell mit zufälligen Effekten

Insulin Aspart vs. Humaninsulin
 Gewichtsverlauf
 Distanzmaß: absolute Mittelwertsdifferenz



Heterogenität: $Q=1.3$, $df=1$ ($p=0.254$), $I^2=23.1\%$
 Gesamteffekt: Z Score=-2.06 ($p=0.040$)

Abbildung 7: Meta-Analyse Insulin Aspart vs. Humaninsulin; Gewichtsverlauf in den 6-Monats-Studien; Modell mit festen Effekten

Insulin Lispro vs. Humaninsulin

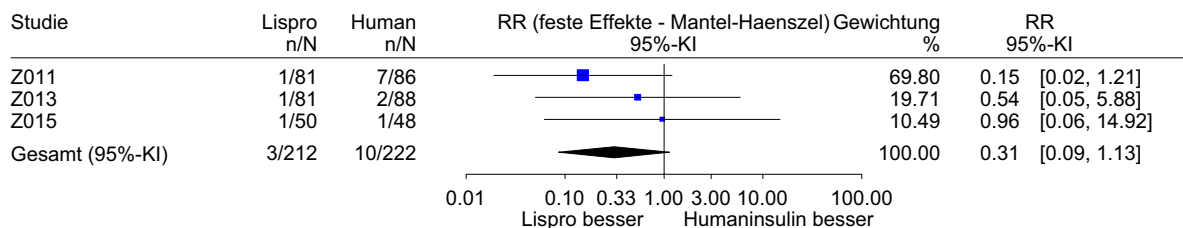
Die Angaben bez. schwerwiegender unerwünschter Ereignisse waren auch in den Studienberichten insgesamt nicht ausreichend transparent. So wurden in den vorliegenden Unterlagen zu den Studien Z011, Z013 und Z015 keine detaillierten Auswertungen bez. des Gruppenvergleichs vorgenommen. Es fand sich jedoch jeweils die qualitative Aussage, dass zwischen den Behandlungsgruppen jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied bestand. Auch in der Studie GVAD zeigte sich kein relevanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Angaben zu Therapieabbrüchen auf Grund unerwünschter Ereignisse fanden sich in den Studienberichten der Studien Z011, Z013, Z015 und GVAD sowie in der Publikation Persson 2002. In der Gesamtschau zeigt sich auch bez. der Therapieabbrecher kein relevanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Hinsichtlich einzelner, als „schwer“ eingestufte unerwünschter Ereignisse wurde im Studienbericht der Studie Z011 ein statistisch signifikanter Unterschied bez. des Auftretens einer Pharyngitis zu Ungunsten von Humaninsulin berichtet. Die metaanalytische Zusammenfassung der vorliegenden Ergebnisse aus den 12-Monats-Studien Z011, Z013 und Z015 zeigt insgesamt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsoptionen (s. Abbildung 8).

Bezüglich des Gewichtsverlaufs waren die Ergebnisse uneinheitlich, jedoch in keiner der Einzelstudien statistisch signifikant unterschiedlich zwischen den Behandlungsgruppen. Die metaanalytische Zusammenfassung zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen, weder im Modell mit festen Effekten (Abbildung 9) noch im Modell mit zufälligen Effekten (Abbildung 10). In der Gesamtschau ergibt sich auch bezüglich des Gewichtsverlaufs kein eindeutiger Hinweis auf einen Vorteil für eine der beiden Behandlungsoptionen.

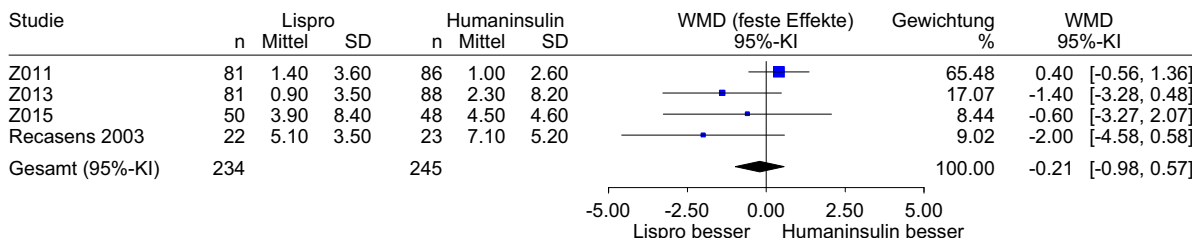
Insulin Lispro vs. Humaninsulin
Pharyngitis
Distanzmaß: relatives Risiko



Heterogenität: $Q=1.31$, $df=2$ ($p=0.518$), $I^2=0\%$
Gesamteffekt: Z Score=-1.77 ($p=0.077$)

Abbildung 8: Meta-Analyse Insulin Lispro vs. Humaninsulin; Pharyngitis, als „schwer“ eingestuft

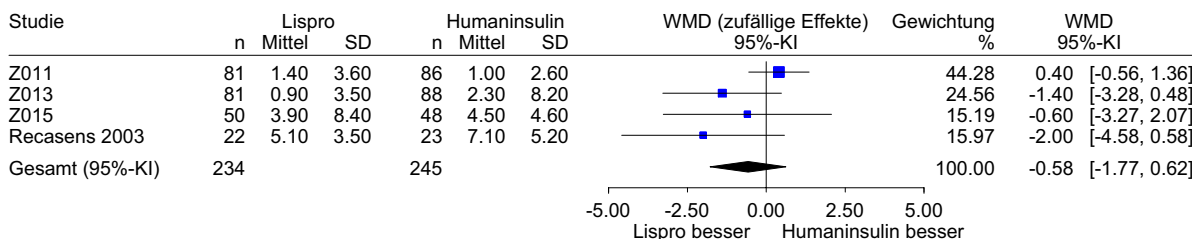
Insulin Lispro vs. Humaninsulin
Gewichtsverlauf
Distanzmaß: absolute Mittelwertsdifferenz



Heterogenität: $Q=5.04$, $df=3$ ($p=0.169$), $I^2=40.5\%$
Gesamteffekt: Z Score=-0.53 ($p=0.599$)

Abbildung 9: Meta-Analyse Insulin Lispro vs. Humaninsulin; Gewichtsverlauf in den 12-Monats-Studien; Modell mit festen Effekten

Insulin Lispro vs. Humaninsulin
Gewichtsverlauf
Distanzmaß: absolute Mittelwertsdifferenz



Heterogenität: $Q=5.04$, $df=3$ ($p=0.169$), $I^2=40.5\%$
Gesamteffekt: Z Score=-0.95 ($p=0.345$), $\tau^2=0.604$

Abbildung 10: Meta-Analyse Insulin Lispro vs. Humaninsulin; Gewichtsverlauf in den 12-Monats-Studien; Modell mit zufälligen Effekten

Insulin Glulisin vs. Insulin Lispro

In der Studie 3001 zeigten sich für die Parameter „schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“, „Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse“ und „Gewichtszunahme“ jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Bezüglich als „schwer“ eingestuftener unerwünschter Ereignisse fanden sich in den vorliegenden Unterlagen keine detaillierten Ausführungen, jedoch der Hinweis, dass numerisch mehr solche Ereignisse unter Insulin Glulisin als unter Insulin Lispro auftraten (bei 14,7% der Glulisin-Patienten bzw. 10,5% der Lispro-Patienten). Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant ($p=0,10$; eigene Berechnung mittels χ^2 -Test).

In der Gesamtschau zeigte sich für den direkten Therapievergleich zwischen Insulin Glulisin und Insulin Lispro kein Vorteil für eine der beiden Behandlungsoptionen.

5.4 Subgruppenanalysen

5.4.1 Geschlecht

Für die Studie 3001 zeigte sich bezüglich der Zielgröße „schwerwiegende nächtliche Hypoglykämien“ eine signifikante Interaktion zwischen Geschlecht und Behandlungseffekt. Während in der Untergruppe der Männer unter Insulin Glulisin bei mehr Patienten ein Ereignis auftrat (7,6% vs. 1,6% unter Insulin Lispro), war dies bei Frauen nicht der Fall (4,2% vs. 4,9%). Bei den schwerwiegenden Hypoglykämien insgesamt (auch tagsüber) zeigte sich eine solche Interaktion allerdings nicht.

Aus den vorliegenden Daten ließen sich darüber hinaus keine geschlechtsspezifischen Aussagen treffen. Es ergaben sich keine weiteren Hinweise dafür, dass die Ergebnisse für Männer oder Frauen unterschiedlich zu werten wären.

5.4.2 Alter

Aus den vorliegenden Daten ließen sich kaum altersspezifische Aussagen treffen.

8 Studien wurden bei Patienten mit langjährigem Diabetes durchgeführt, davon eine bei Schwangeren. In allen diesen Studien lag das mittlere Alter zwischen 30 und 40 Jahren. Kinder und Jugendliche wurden aus diesen Studien generell ausgeschlossen oder waren kaum vertreten (zusammen insgesamt 11 Jugendliche zwischen 12 und 18 Jahren in den Studien Z011 und Z013). Detaillierte Auswertungen für verschiedene Altersgruppen lagen für diese Studien nicht vor.

In die beiden übrigen Studien wurden Patienten mit neu diagnostiziertem Diabetes mellitus eingeschlossen (Z015 und Recasens 2003). Entsprechend lag das mittlere Alter deutlich niedriger, bei ca. 24 Jahren. In die Studie Z015 wurden auch Jugendliche zwischen 12 und 18 Jahren eingeschlossen (30% in der Insulin Lispro-Gruppe, 48% in der Humaninsulin-Gruppe), bei Recasens 2003 blieb dies unklar. Die Studie Z015 war damit die einzige der relevanten Studien, aus der sich überhaupt – zumindest eingeschränkt – Ergebnisse für die Altersgruppe der jugendlichen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 ableiten ließen. Aus dem Studienbericht dieser Studie ließ sich entnehmen, dass der HbA1c-Wert bei Studienende in der Altersgruppe unter 18 Jahren im Mittel deutlich höher lag als bei den über 18-Jährigen (9,05% unter Insulin Lispro vs. 8,4% unter Humaninsulin). Der Interaktionstest war nicht signifikant, so dass sich kein Hinweis darauf ergab, dass die Ergebnisse in der Untergruppe der Jugendlichen anders zu werten wären als die in der Gesamtpopulation. Zu den übrigen relevanten Zielgrößen (z.B. schwerwiegende Hypoglykämien) lagen im Studienbericht keine separaten Analysen vor.

Kinder unter 12 Jahren wurden aus allen relevanten Studien ausgeschlossen.

5.4.3 Begleiterkrankungen

Bezüglich Begleiterkrankungen fanden sich keine detaillierten Analysen in den vorliegenden Publikationen.

Aus den ausführlichen Angaben zu den Ausschlusskriterien in den Studienberichten ging hervor, dass Patienten mit Begleiterkrankungen wie z.B. Nephropathie, Retinopathie, Leberfunktionseinschränkungen und kardialen Erkrankungen (jeweils z.T. unterschiedlichen Schweregrads) generell aus den meisten relevanten Studien ausgeschlossen wurden. Dies galt auch für die Studien mit Insulin Aspart. Für die beiden übrigen Studien Recasens 2003 und Persson 2002 fanden sich in den Publikationen keine detaillierten Angaben zu den Ausschlusskriterien, so dass unklar blieb, ob in diesen Studien auch Patienten mit sonstigen, insbesondere schwerwiegenden Begleiterkrankungen vertreten waren. Zusammenfassend lassen sich für Patienten mit insbesondere schwerwiegenden Begleiterkrankungen keine Aussagen aus den vorliegenden Studien treffen.

5.4.4 Spezielle Patientengruppen

Patienten mit Hypoglykämiewahrnehmungsstörungen

In die Studie GVAD wurden Patienten mit einem hohen Risiko für schwere Hypoglykämien auf Grund von Hypoglykämiewahrnehmungsstörungen eingeschlossen. In dieser Studie zeigte sich trotz vergleichbar hoher Blutzuckerwerte (HbA1c im Mittel > 9%) eine hohe Rate schwerwiegender Hypoglykämien. Bezüglich der Rate der Patienten, die mindestens eine schwere Hypoglykämie erlitten, zeigte sich kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Insgesamt traten numerisch weniger Ereignisse unter Insulin Lispro auf. Dieser Unterschied zu Humaninsulin war allerdings ebenfalls nicht statistisch signifikant. Auch hinsichtlich anderer relevanter Zielgrößen ergab sich kein Nachweis für einen Vorteil einer der beiden Behandlungsoptionen.

Schwangere

In der Studie Persson 2002 wurden Schwangere untersucht. Trotz vergleichsweise niedriger Blutzuckerwerte (HbA1c im Mittel < 6%) traten kaum schwerwiegende Hypoglykämien auf. Zwischen den Behandlungsgruppen zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied, weder bez. schwerwiegender Hypoglykämien noch hinsichtlich anderer relevanter Zielgrößen.

5.5 Zusammenfassung

Ergebnis der Recherche

Mittels ausführlicher Recherche in bibliografischen Datenbanken, Suche in Literaturverzeichnissen relevanter Übersichtsartikel und von HTA-Berichten, einer Recherche in öffentlich zugänglichen Studienregistern und Zulassungsdokumenten, Anfragen an die Hersteller von Insulinanaloga sowie der Informationsübermittlung im Rahmen der Stellungnahmen zum Vorbericht wurden insgesamt 9 relevante Studien identifiziert, zu denen hinreichend transparente Informationen vorlagen und die deshalb in die Nutzenbewertung eingingen.

Darüber hinaus fanden sich 5 weitere Studien potenzieller Relevanz, die nicht vollständig publiziert waren (4 Studien) oder deren Ergebnisse auf Grund der Qualität der vorliegenden Publikationen nicht interpretierbar waren (1 Studie). 3 dieser Studien wurden mit Insulin Aspart durchgeführt und 2 mit Insulin Lispro. Die Relevanz der 3 Insulin Aspart-Studien konnte nicht abschließend geklärt werden, da von der Firma Novo Nordisk keine vollständigen oder für die Klärung der Relevanz ausreichenden Publikationen übermittelt wurden, und Autorenanfragen unbeantwortet blieben. Die beiden Studien mit Insulin Lispro gingen nicht in den Bewertungsprozess ein, da zu einer dieser beiden Studien keine Rückmeldung seitens des Autors hinsichtlich zusätzlicher notwendiger Daten erfolgte und zur zweiten (durchgeführt von der Firma Sanofi-Aventis) zum Zeitpunkt der Anfrage noch kein Studienbericht vorlag.

Die 9 relevanten Studien teilten sich auf die einzelnen Fragestellungen wie folgt auf:

- In 8 Studien wurde die Behandlung mit einem kurzwirksamen Insulinanalogon mit Humaninsulin verglichen, davon wurde in 2 Studien Insulin Aspart verwendet und in 6 Insulin Lispro. Insgesamt wurden etwa 2500 Patienten in diese Studien eingeschlossen. Studien mit Insulin Glulisin lagen zu dieser Fragestellung nicht vor.
- In einer Studie wurde Insulin Glulisin mit Insulin Lispro verglichen. In diese Studie wurden 683 Patienten eingeschlossen. Weitere direkte Vergleichsstudien zwischen 2 Insulinanaloga lagen nicht vor.

Design und Qualität der relevanten Studien

In allen 9 Studien wurde in einem offenen Studiendesign die Anwendung kurzwirksamer Insulinanaloga im Rahmen einer intensivierten Insulintherapie mittels multipler subkutaner Injektionen untersucht. In allen Studien mit Humaninsulin wurde für die Humaninsulin-Gruppe ein fester Spritz-Ess-Abstand vorgegeben. Für die Insulinanaloga war dies nicht der Fall bzw. für Insulin Lispro unklar: Laut der Publikation der gepoolten Analyse eines Studienzentrums der drei multizentrischen Insulin Lispro-Studien Z011, Z013 und Z015 sollte je nach aktuellem Blutzuckerwert auch für Insulin Lispro ein Spritz-Ess-Abstand eingehalten werden, während gemäß den Angaben in den einzelnen Studienberichten kein Spritz-Ess-

Abstand für Insulin Lispro vorgegeben wurde. Die maximale Behandlungsdauer betrug ein Jahr (4 Studien mit Insulin Lispro, alle übrigen: 6 Monate exklusive Extensionsphasen). Damit wurde keine Studie identifiziert, die die Auswirkungen einer langfristigen Behandlung auf Folgekomplikationen des Diabetes zum Ziel hatte. Angaben zur Notwendigkeit stationärer Behandlungen lagen, wenn überhaupt, ausschließlich im Rahmen der jeweiligen Sicherheitsevaluation vor.

Relevante Studien zu Fertigmischungen aus kurz- und langwirksamen Insulinanteilen fanden sich nicht. Ebenso wurden keine relevanten Studien mit Insulinpumpen über einen Behandlungszeitraum von mindestens 24 Wochen identifiziert.

Für die beiden Studien mit Insulin Aspart lagen Publikationen in Fachzeitschriften vor, bei denen grobe Mängel hinsichtlich der Berichtsqualität bestanden. Essentielle Informationen zu den Studien ließen sich z.T. nur aus den von der Firma Novo Nordisk mit der Stellungnahme zur Verfügung gestellten, allerdings unvollständigen Studienberichten sowie den öffentlich zugänglichen Zulassungsdokumenten identifizieren, allerdings auch nicht vollständig. Zwischen den und innerhalb der einzelnen vorliegenden Publikationen zeigten sich z.T. erhebliche und für die Bewertung relevante Widersprüche.

Darüber hinaus ergaben sich aus dem Studienbericht und den öffentlich zugänglichen Zulassungsdokumenten Hinweise darauf, dass das Vorgehen bez. der Optimierung der blutzuckersenkenden Behandlung zwischen den Gruppen unterschiedlich war zu Gunsten von Insulin Aspart. Die derzeit vorliegenden Informationen sind somit mit sehr hoher Ergebnisunsicherheit behaftet.

Zu 4 der 6 Lispro-Studien waren die Informationen in den vorliegenden Publikationen nicht ausreichend transparent und ebenfalls mit groben Mängeln behaftet. Durch die Übersendung der Studienberichte durch die Firma Lilly konnten einige der Mängel geklärt werden. Grundsätzliche Planungs- oder Berichtsmängel blieben dennoch bestehen. Dies galt auch für die beiden Studien, die allein auf Grund der vorliegenden Publikationen bewertet wurden.

Zur direkten Vergleichsstudie zwischen Insulin Glulisin und Insulin Lispro lag neben der Publikation der Studienbericht vor, der von der Firma Sanofi-Aventis übermittelt wurde. Ebenso lag der Studienbericht der sich anschließenden Extensionsstudie zur Darstellung von Langzeitergebnissen (12 Monate Behandlungsdauer) vor. Die Berichtsqualität war unter Hinzunahme des Studienberichts ausreichend transparent. Jedoch wurde auch diese Studie auf Grund ihres offenen Designs trotz identischer Vorgaben bez. des Spritz-Ess-Abstandes in beiden Gruppen als „grob mangelhaft“ bewertet, da diese Studienanlage eine höhere Ergebnisunsicherheit bedingt und eine Verblindung nicht grundsätzlich unmöglich erscheint.

Folgekomplikationen und Mortalität

Bezüglich der langfristigen Auswirkungen auf das Risiko für diabetesbedingte Folgekomplikationen und die Gesamtsterblichkeit ließen sich aus den Studien keine Aussagen treffen.

Hyperglykämien

Schwerwiegende hyperglykämische Ereignisse einschließlich Ketoazidosen traten in allen Studien kaum auf. Die Studien waren nicht darauf angelegt und geeignet, den Nutzen der Insulinaloga bez. der Vermeidung schwerwiegender hyperglykämischer Ereignisse nachzuweisen.

Stationäre Behandlungen

Hinsichtlich des Effekts der Insulinaloga auf die Notwendigkeit stationärer Behandlungen ließen sich aus den Studien keine Aussagen treffen.

Blutzuckersenkung, gemessen am HbA1c

Die Angaben zum HbA1c waren für alle Studien bis auf die Studie GVAD (Insulin Lispro) ausreichend transparent.

Für beide Aspart-Studien wurde eine statistisch signifikant stärkere Blutzuckersenkung unter Insulin Aspart gegenüber Humaninsulin um ca. 0,1% berichtet. Beide Studien waren als Nichtunterlegenheitsstudien angelegt. Der beobachtete Unterschied einschließlich der Grenzen des 95%-Konfidenzintervalls lag unterhalb der vorab definierten Irrelevanzgrenze. Da in beiden Studien die Basalinsulin-Dosis in der Aspart-Gruppe jeweils statistisch signifikant höher als in der Humaninsulin-Gruppe lag, wurden adjustierte Analysen in den öffentlich zugänglichen Zulassungsunterlagen präsentiert. Nach Adjustierung bestand demnach in keiner der beiden Studien ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen. Eine weitere adjustierte Analyse wurde auch in der Publikation der Studie 035 präsentiert; hier blieb der Unterschied signifikant. In den Studienberichten lagen diesbezüglich keine Auswertungen vor. Inwieweit sich entsprechende Analysen in den nicht übermittelten End-of-Text-Tables der Studienberichte finden, ist unklar. Insgesamt sind die beobachteten Unterschiede nach eigener Studiendefinition klinisch nicht relevant und nach Adjustierung für die Basalinsulin-Dosis möglicherweise auch nicht statistisch signifikant.

Für Insulin Lispro zeigte die metaanalytische Zusammenfassung der 12-Monats-Studien keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Auch in den beiden 6-Monats-Studien zeigte sich jeweils kein signifikanter Unterschied.

Eine metaanalytische Zusammenfassung der Ergebnisse der Studien mit Insulin Aspart und Insulin Lispro war inhaltlich nicht sinnvoll und wurde deshalb nicht vorgenommen. Zum einen sprach die unterschiedliche Studiendauer gegen eine Zusammenführung der 6-Monats-Studien mit Insulin Aspart und der 12-Monats-Studien mit Insulin Lispro. Zum anderen wurden die beiden 6-Monats-Studien mit Insulin Lispro jeweils an einem speziellen Patientenkontext durchgeführt (Patienten mit häufig auftretenden schwerwiegenden Hypoglykämien bzw. Schwangere), was eine Zusammenführung dieser beiden Studien miteinander, aber auch mit den 6-Monats-Studien mit Insulin Aspart nicht sinnvoll erscheinen

ließ. Darüber hinaus bestehen grundsätzliche Zweifel an der Validität der Ergebnisse der beiden Studien zu Insulin Aspart.

Die direkte Vergleichsstudie zwischen Insulin Glulisin und Insulin Lispro zeigte bez. der HbA1c-Senkung ebenfalls keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Schwerwiegende Hypoglykämien

Hypoglykämien wurden zwar in allen Studien erfasst, auf Grund des durchweg offenen Studiendesigns einschließlich fehlender oder unklarer Verblindung der Erhebung der Endpunkte waren alle Studien jedoch anfällig für systematische Verzerrungen. Unter diesen Bedingungen wurden nur die Angaben zu schwerwiegenden Hypoglykämien als ausreichend ergebnissicher angesehen.

Bezüglich schwerwiegender Hypoglykämien insgesamt zeigte sich in keiner der 9 Studien ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Die meta-analytische Zusammenfassung der 6-Monats-Studien mit Insulin Aspart bzw. der 12-Monats-Studien mit Insulin Lispro zeigte für keines der beiden Insulinanaloga einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. In einer Studie mit Patienten mit einem hohen Risiko für schwerwiegende Hypoglykämien (GVAD) bestand ein numerisch auffälliger, statistisch nicht signifikanter Unterschied zu Gunsten von Insulin Lispro bez. der Ereignisrate. Die Rate der Patienten, die mindestens ein solches Ereignis erlitt, unterschied sich jedoch nicht. Insgesamt ergab sich aus den Studien kein Nachweis dafür, dass eine der untersuchten Behandlungsoptionen bez. schwerwiegender Hypoglykämien einer anderen überlegen wäre.

Für die Untergruppe der schwerwiegenden nächtlichen Hypoglykämien wurden in einigen Studien statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen berichtet. Dies war laut Angaben in den jeweiligen Publikationen in beiden Insulin Aspart-Studien bez. der Rate der Patienten mit mindestens einem Ereignis der Fall. Den Studienberichten war lediglich zu entnehmen, dass die Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden nächtlichen Hypoglykämien in der Insulin Aspart-Gruppe geringer war, ohne anzugeben, ob dieser Unterschied statistisch signifikant war. In beiden Studienberichten wurde dieser Unterschied durch eine tendenziell höhere Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden Hypoglykämien tagsüber relativiert. Numerische Daten zur Patientenanzahl ließen sich aus den Studienberichten auf Grund einer separaten Darstellung der Ergebnisse für die ersten und letzten 3 Monate nicht ableiten. Angaben zur Ereignisrate insgesamt fanden sich nur in der Publikation zur Studie 035, in der kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen berichtet wird. Der sich aus den publizierten Daten und den Studienberichten ergebende Hinweis auf einen möglichen Nutzen von Insulin Aspart bez. schwerwiegender nächtlicher Hypoglykämien wird durch die Angaben in den öffentlich zugänglichen Zulassungsdokumenten einschließlich des Hinweises auf Unterschiede bei der Therapieoptimierung stark in Frage gestellt.

Hinsichtlich der Anzahl schwerwiegender nächtlicher Hypoglykämien unter Insulin Lispro lagen lediglich für die Untergruppe der Patienten mit einer gestörten Hypoglykämiewahrnehmung Informationen vor. Es zeigte sich ein numerisch auffälliger, statistisch nicht signifikanter Unterschied zu Gunsten von Insulin Lispro. Dieser Unterschied relativierte sich auf Grund einer höheren (nicht statistisch signifikanten) Anzahl schwerwiegender Hypoglykämien unter Insulin Lispro tagsüber.

In der Studie 3001 zum Vergleich von Insulin Glulisin und Insulin Lispro zeigte sich bezüglich schwerwiegender nächtlicher Hypoglykämien ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen, und zwar zu Gunsten von Insulin Lispro. Dies war sowohl bez. der Ereignisrate pro Jahr als auch bez. der Patienten, die mindestens ein solches Ereignis erlitten hatten, der Fall. Aus dieser einzelnen Studie allein, die auf die Untersuchung der Wirksamkeit und nicht auf den Vergleich bez. schwerwiegender Hypoglykämien ausgerichtet war, lässt sich nicht der sichere Nachweis für eine Überlegenheit von Insulin Lispro folgern, es ergibt sich aber ein entsprechender Hinweis.

Lebensqualität

Angaben zur Lebensqualität fanden sich für eine Untergruppe der Patienten der Aspart-Studie 035 und für 2 Lispro-Studien. Für alle 3 Studien waren die Angaben nicht ausreichend transparent.

Im Studienbericht zur Studie 035 fand sich weder ein Hinweis darauf, dass eine Erhebung der Daten zur Lebensqualität für die gesamte Population oder für Untergruppen der Studie vorab geplant war, noch dass diese für die Gesamtpopulation oder die Untergruppen durchgeführt wurde. In der Hauptpublikation der Aspart-Studie 035 fand sich kein Hinweis darauf, ob die Erhebung der Lebensqualität mittels geeigneter Instrumente geplant oder durchgeführt wurde. Für die Untergruppe der deutschsprachigen Subpopulation wurden in einer separaten Publikation Ergebnisse zur Lebensqualität präsentiert. Aus den Angaben in der Publikation ließ sich nicht schließen, ob das Instrument in der angewandten Form validiert wurde. In einer der 3 primären Outcome-Domänen, den „diet restrictions“, zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zu Gunsten von Insulin Aspart, in den beiden anderen nicht. Durch die unterschiedliche Vorgabe eines Spritz-Ess-Abstandes zwischen den Behandlungsgruppen ließ sich der Effekt in der Domäne „diet restrictions“ nicht zwingend auf die Verwendung von Insulin Aspart zurückführen, sondern war möglicherweise durch eben diese Vorgaben bedingt. Im Gesamtscore und in einer nachträglich durchgeführten Responderanalyse, die allerdings nur mit Einschränkung zu verwerten war, zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

In den Lispro-Studien Z015 und GVAD zeigte sich bez. der dort erhobenen Lebensqualitätsparameter kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Die Informationen waren jedoch nicht ausreichend transparent, um hieraus eine Gleichwertigkeit der Behandlungsoptionen zu postulieren. Es ließ sich daher auch nicht ableiten, ob die Vorgabe eines festen Spritz-Ess-Abstandes für Humaninsulin sowie möglicherweise auch für

Insulin Lispro – wie aus der Publikation einer gepoolten Analyse eines Studienzentrums von drei multizentrischen Insulin Lispro-Studien, allerdings nicht aus den entsprechenden einzelnen Studienberichten hervorging – zu diesem Ergebnis geführt hat.

Behandlungszufriedenheit

Angaben zur Behandlungszufriedenheit fanden sich für Untergruppen der Aspart-Studie 035, für 2 Lispro-Studien (wiederum Z015 und GVAD) und die direkte Vergleichsstudie zwischen Insulin Glulisin und Insulin Lispro. Für die Studien 035, Z015 und GVAD waren die Angaben nicht ausreichend transparent.

In der Hauptpublikation sowie dem Studienbericht der Aspart-Studie 035 wurde von einem statistisch signifikanten Unterschied im Gesamtscore des DTSQ zu Gunsten von Insulin Aspart bei der Untergruppe der Patienten aus England berichtet. Für die deutschsprachige Subpopulation fanden sich ausschließlich in der Publikation Bott 2003 detaillierte Ergebnisse. Auch in dieser Gruppe zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied im Gesamtscore zu Gunsten von Insulin Aspart.

Für beide Untergruppen beruhte der Unterschied in der Behandlungszufriedenheit zwischen den beiden Behandlungsgruppen laut Angaben im Studienbericht und Bott 2003 insbesondere auf Zielgrößen, die die Annehmlichkeit und/oder Flexibilität der Behandlung beschreiben. Ob der beobachtete Effekt daher durch die Vorgabe eines festen Spritz-Ess-Abstandes in der Humaninsulin-Gruppe bedingt ist oder tatsächlich auf Insulin Aspart zurückgeführt werden kann, ist unklar.

In den Lispro-Studien Z015 und GVAD zeigte sich bez. der Behandlungszufriedenheit kein Unterschied zwischen den Gruppen. Die Informationen waren jedoch erneut nicht ausreichend transparent. Es ließ sich wiederum nicht klären, ob die Vorgabe eines festen Spritz-Ess-Abstandes für Humaninsulin sowie möglicherweise auch für Insulin Lispro – wie aus der Publikation einer gepoolten Analyse eines Studienzentrums von drei multizentrischen Insulin Lispro-Studien, allerdings nicht aus den entsprechenden einzelnen Studienberichten hervorging – zu diesem Ergebnis geführt hat.

In der Studie 3001 mit Insulin Glulisin und Insulin Lispro zeigte sich zwischen diesen beiden Behandlungsgruppen kein statistisch signifikanter Unterschied.

Sonstige unerwünschte Ereignisse

Studien mit dem Ziel des Nachweises der Langzeitsicherheit, ggf. auch zur Klärung der klinischen Relevanz der präklinischen Ergebnisse zur Mitogenität, wurden nicht identifiziert.

Angaben zu unerwünschten nicht hypoglykämischen Ereignissen fanden sich für die relevanten Studien in den öffentlich zugänglichen Publikationen kaum, jedoch in den zur Verfügung gestellten Studienberichten. Weder für Insulin Aspart noch für Insulin Lispro ließ sich ein eindeutiger Vor- oder Nachteil gegenüber Humaninsulin im Rahmen der Sicherheitsevaluation ableiten. Aus einer Studie zu Insulin Lispro ergab sich ein Signal für ein

häufigeres Auftreten des unerwünschten Ereignisses „Pharyngitis“ unter Humaninsulin. Dies wurde in den anderen Lispro-Studien nicht bestätigt.

Auch in der direkten Vergleichsstudie zwischen Insulin Glulisin oder Insulin Lispro ergab sich kein Hinweis zu Gunsten einer der beiden Therapieoptionen.

In allen Studien kam es, sofern berichtet, unter der jeweiligen Prüf- und Kontrollsubstanz (Insulinanalogon bzw. Humaninsulin) zu einer Gewichtszunahme im Studienverlauf, die mehr oder weniger stark ausgeprägt war (von im Mittel ca. 0,1 kg in der Studie 036 bis zu ca. 6 kg in der Studie Recasens 2003). In der metaanalytischen Zusammenfassung der Studien mit Insulin Aspart zeigte sich bei moderater Heterogenität kein statistisch signifikanter Unterschied (Modell mit zufälligen Effekten) bzw. ein statistisch signifikanter, aber klinisch nicht relevanter Unterschied (0,1 kg; Modell mit festen Effekten) zwischen den Behandlungsgruppen. In der metaanalytischen Zusammenfassung der 12-Monats-Studien mit Insulin Lispro zeigte sich dabei kein statistisch signifikanter Vorteil für eine der untersuchten Behandlungsoptionen.

Insgesamt ergab sich in der Gesamtschau sonstiger unerwünschter Ereignisse (außer Hypoglykämien) kein Hinweis auf einen Vorteil für eine der untersuchten Behandlungsoptionen.

Untergruppenanalysen

Geschlechts- oder altersspezifische Aussagen ließen sich aus den vorliegenden Studien kaum ableiten. Es lagen keine Hinweise vor, dass sich die Ergebnisse für Männer oder Frauen bzw. für unterschiedliche Altersgruppen erwachsener Patienten unterscheiden. Relevante, vollständig publizierte Studien mit Kindern unter 12 Jahren lagen nicht vor. In einer Lispro-Studie wurde ein relevanter Anteil von Jugendlichen zwischen 12 und 18 Jahren eingeschlossen (Studie Z015, insgesamt 38 von 98 Patienten). In dieser Gruppe zeigte sich bez. des HbA1c-Wertes ein numerischer Unterschied zu Ungunsten von Insulin Lispro. Der Interaktionstest war allerdings nicht statistisch signifikant, so dass sich hieraus nicht der Nachweis einer Unterlegenheit von Insulin Lispro in dieser Altersgruppe ableiten lässt. Weitere Informationen zu relevanten Zielgrößen fanden sich für die Jugendlichen der Studie Z015 nicht.

Bezüglich Begleiterkrankungen lagen keine detaillierten Analysen in den vorliegenden Publikationen vor. Da Patienten mit schwerwiegenden Begleiterkrankungen generell aus den meisten der relevanten Studien ausgeschlossen wurden, lassen sich für diese kaum Aussagen aus den vorliegenden Studien treffen.

Speziell zu Patienten mit einem hohen Risiko für schwere Hypoglykämien auf Grund von Hypoglykämiewahrnehmungsstörungen lag eine Studie mit Insulin Lispro vor (GVAD). Es ergab sich kein sicherer Nachweis für einen Vorteil einer der beiden Behandlungsoptionen.

Ebenfalls mit Insulin Lispro wurde die Studie Persson 2002 mit Schwangeren durchgeführt. Auch hier ergab sich kein Nachweis für einen Vorteil von Insulin Lispro oder Humaninsulin.

6 DISKUSSION

Die vorliegende systematische Analyse randomisierter Interventionsstudien mit einer Behandlungsdauer von mindestens 24 Wochen erbrachte keinen Nachweis für einen patientenrelevanten Zusatznutzen kurzwirksamer Insulinanaloga gegenüber Humaninsulin bei der Behandlung des Typ 1 Diabetes mellitus. Dies gilt sowohl jeweils für die einzelnen Substanzen als auch wirkstoffübergreifend in der Gesamtschau der bewerteten Studien. Auffällig ist, dass trotz einer Marktpräsenz von etwa 10 Jahren (Insulin Lispro) keine einzige adäquate Studie identifiziert wurde, die darauf angelegt war, den Nutzen kurzwirksamer Insulinanaloga hinsichtlich der akuten und langfristigen Komplikationen des Diabetes mellitus zu untersuchen.

Im Folgenden werden bei der Bewertung der Ergebnisse auch Diskussionschwerpunkte aus den schriftlichen Stellungnahmen und der wissenschaftlichen Erörterung aufgegriffen. Dies waren insbesondere

- die Nennung nicht in die Nutzenbewertung aufgenommener Studien,
- Studien mit Kindern und Jugendlichen,
- Studien zur Insulinpumpentherapie,
- die Diskussion der Notwendigkeit eines Spritz-Ess-Abstandes unter Humaninsulin einschließlich der Bedeutung postprandialer Blutzuckerwerte,
- die Bewertung der Lebensqualität,
- unerwünschte Ereignisse, Mitogenität,
- projektspezifische Methodik (Studiendauer; Beschränkung auf randomisierte, kontrollierte Studien/Einbindung subjektiver Erfahrungen; Zusammenführung der Ergebnisse zu einzelnen Insulinanaloga in Meta-Analysen),
- weitere inhaltliche Aspekte (tierisches Insulin, Begleiterkrankungen),
- Forderung nach hochwertigen Langzeitstudien mit Insulinanaloga.

6.1 Relevante Studien zur Fragestellung des Berichts

Durch die vielfältigen Schritte der Informationsbeschaffung wurden insgesamt 15 randomisierte kontrollierte Studien zu kurzwirksamen Insulinanaloga mit einem Behandlungszeitraum von mindestens 24 Wochen identifiziert. Lediglich für 10 dieser Studien lag eine Vollpublikation vor oder wurden Informationen durch Übermittlung entsprechender Unterlagen durch den Hersteller zugänglich gemacht. Dabei lag für 2 der 3 Herstellerfirmen der untersuchten Insulinanaloga eine Vereinbarung zur Übermittlung und

Publikation bislang nicht publizierter Daten vor (Lilly, Sanofi-Aventis). Von der Firma Novo Nordisk wurde eine solche Vereinbarung nicht unterzeichnet. Aus diesem Grund konnte für 4 potenziell relevante Studien zu Insulin Aspart die Relevanz für die vorliegende Nutzenbewertung nicht abschließend geklärt werden.

Die Vollpublikation zu einer der Lispro-Studien hatte derart schwerwiegende Mängel, dass eine Bewertung der Studie auf Basis der Publikation nicht möglich war. Eine Anfrage an den Autor blieb unbeantwortet. Bei den übrigen 5 identifizierten Studien lag weder eine Vollpublikation vor (Tamas 2001: keine Publikation der Ergebnisse nach 64 Wochen), noch wurden entsprechende Informationen durch den jeweiligen Hersteller bereitgestellt.

Sämtliche im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zum Vorbericht als fehlend angeführte Studien zu Insulin Aspart, Insulin Lispro und Insulin Glulisin wurden entweder bereits in der Nutzenbewertung berücksichtigt (Garg 1996) [44] oder waren von zu kurzer Dauer, um den patientenrelevanten Zusatznutzen der einzelnen Insulinanaloga bei einer langfristigen Anwendung zu bewerten. 2 Ausnahmen hinsichtlich der Studiendauer bildeten die in den Stellungnahmen aufgeführten Studien Lalli 1999 [68] (12-Monats-Studie) und DeVries (64-Wochen-Studie) [69]. Beide Studien wurden nicht auf Grund der Studiendauer, sondern auf Grund nicht vergleichbarer Therapieoptimierung mit Basalinsulin in der Insulin Lispro-Gruppe (Lalli 1999) bzw. der Insulin Aspart-Gruppe (DeVries 2003) und der Humaninsulin-Gruppe aus der Nutzenbewertung ausgeschlossen. In diesen Studien war a priori im Studiendesign die Möglichkeit einer Therapieoptimierung durch Anpassung des Basalinsulins für das jeweilige Insulinanalogon festgelegt, während diese Optimierungsoption in der Humaninsulin-Gruppe nicht oder nicht in vergleichbarem Ausmaß gegeben war. Die Ergebnisse dieser Studien sind somit nicht zwingend auf das Insulinanalogon oder das Humaninsulin allein zurückzuführen, sondern können einzig auf dem Unterschied in der Therapiestrategie (Optimierung mittels Dosisanpassung des Basalinsulins) beruhen. Dieser Aspekt wurde auch in der wissenschaftlichen Erörterung diskutiert. Dabei wurde von einigen anwesenden Ärzten die Dosisanpassung des Basalinsulins als übliches Vorgehen bei der Anwendung von Insulinanaloga bezeichnet. Nach Angaben anderer anwesender Ärzte ist die Möglichkeit einer Therapieoptimierung mittels Dosisanpassung des Basalinsulins einschließlich Aufteilung in mehrere Einzeldosen jedoch nicht auf die Anwendung kurzwirksamer Insulinanaloga beschränkt, sondern auch bei der Anwendung von Humaninsulin sinnvoll und möglich. Es ist darüber hinaus zu hinterfragen, ob, wie bspw. in der Stellungnahme der Firma Lilly angegeben, die in der Studie Lalli 1999 durchgeführte 3 bis 4 mal tägliche Gabe des NPH-Insulins die regelhafte Therapie bei Anwendung kurzwirksamer Insulinanaloga darstellt. Daten wurden von der Firma Lilly hierzu nicht vorgelegt. Laut persönlicher Kommunikation mit Prof. Holl, Ulm vom 15.11.2006, ist dies nicht der Fall. Nach Auswertung der Daten aus dem Behandlungsjahr 2005 (DPV-Wiss-Datenbestand Juni 2006) wird in den weitaus überwiegenden Fällen bei der Behandlung des Typ 1 Diabetes NPH-Insulin 1- oder 2-mal täglich gegeben.

Auf die in den einzelnen Stellungnahmen hingewiesene fehlende Berücksichtigung von Kurzzeitstudien zur Bedeutung des Spritz-Ess-Abstands, zu Kindern und Jugendlichen, zur

Insulinpumpentherapie sowie zur Lebensqualität und Behandlungszufriedenheit zu Insulin Lispro wird in nachfolgenden Kapiteln der Diskussion eingegangen.

Für die in die Nutzenbewertung eingeschlossenen relevanten Studien war nicht erkennbar, dass mittels adäquater Instrumente eine Verzerrungsminimierung hinsichtlich der patientenrelevanten Zielkriterien unternommen worden wäre. Im Gegenteil ergaben sich für einige der Studien Hinweise darauf, dass eine selektive Publikation von Teilaspekten vorgenommen wurde, während auf der anderen Seite Ergebnisse zu ebenfalls prädefinierten Zielkriterien teilweise unbegründet fehlten. Darüber hinaus waren zum Teil wesentliche Diskrepanzen zwischen den Angaben in Publikationen in Fachzeitschriften und den zusätzlichen Informationen aus sonstigen öffentlich zugänglichen Quellen und/oder den vollständigen Studienberichten erkennbar. Das in dem vorliegenden Bericht festgestellte Bild einer insgesamt grob mangelhaften Berichterstattung der Studien deckt sich mit einer kürzlich publizierten Analyse, in der die Publikationsqualität von Diabetesstudien systematisch untersucht und ebenfalls als häufig mangelhaft klassifiziert wurde [70].

Studien zu Insulin Aspart

Zum Vergleich Insulin Aspart vs. Humaninsulin wurden 6 potenziell relevante Studien identifiziert. Nur für 2 dieser Studien lagen Vollpublikationen vor. Beide Studien hatten bei offenem Studiendesign eine Dauer von 6 Monaten, und die zugehörigen Publikationen wiesen erhebliche Mängel in der Berichtsqualität auf. Diese Mängel konnten nur zum Teil aus den mit der Stellungnahme zum Vorbericht von der Firma Novo Nordisk übermittelten unvollständigen Studienberichten und aus den öffentlich zugänglichen Zulassungsdokumenten geklärt werden. So verhalten die beiden Studienberichte unter anderem zur Klärung der diskrepanten Angaben zum HbA_{1c}-Wert sowie zur Bestätigung der in den FDA-Unterlagen angegebenen vordefinierten Nichtunterlegenheitsgrenze von 0,6%. Zudem wurden den Studienberichten zusätzliche Daten hinsichtlich schwerwiegender Hypoglykämien (auch nächtliche) entnommen. Für einige relevante Daten und Informationen wurde in den Studienberichten allerdings auf die End-of-Text-Tables verwiesen, die sich nicht in den von der Firma Novo Nordisk übermittelten Unterlagen befanden. In den Zulassungsdokumenten der FDA, die auf den vollständigen Unterlagen zu den beiden Studien beruhen, offenbarten sich zusätzlich zentrale Mängel hinsichtlich der Durchführung der Studien, die auf eine Therapieoptimierung einschließlich der Injektionszeitpunkte zu Gunsten von Insulin Aspart hinwiesen. Den Studienberichten waren weder Angaben zur Anzahl noch zur Tageszeit der Basalinsulin-Injektionen in den beiden Behandlungsgruppen zu entnehmen. Inwieweit sich diese Daten in den End-of-Text-Tables befinden, ist unklar. Somit ist auch nach Einbeziehung der Informationen aus den von der Firma Novo Nordisk nachgereichten Studienberichten der in den FDA-Unterlagen geäußerte Verdacht einer ausschließlichen Therapieoptimierung in der Insulin Aspart-Gruppe nicht ausgeräumt. Bezugnehmend auf die Stellungnahme der Firma Novo Nordisk, in der auf die Notwendigkeit einer Basalinsulin-Anpassung bei der Anwendung von kurzwirksamen Insulinanaloga hingewiesen wird [50,69,71], sei an dieser Stelle betont, dass nicht die Therapieoptimierung an sich, sondern die möglicherweise insbesondere in der Insulin Aspart-Gruppe erfolgte Optimierung keinen

fairen Vergleich der beiden Insulinarten darstellt. Im Studienbericht der Studie 035 findet sich die Angabe, dass Insulin Aspart-Patienten auf eine mögliche Erhöhung ihres Basalinsulin-Bedarfs hingewiesen wurden. Dieses unterstützt die den FDA-Unterlagen entnommene Aussage, dass die im Studiendesign festgelegte Vorgabe, die Anzahl der Basalinsulin-Injektionen und die Tageszeit nach der Randomisierung nicht mehr zu ändern, nicht eingehalten wurde. Die Validität der Ergebnisse der beiden Studien 035 und 036 bleibt somit fraglich.

Zusammenfassend ist zu konstatieren, dass die öffentlich zugänglichen Publikationen durch Weglassen wichtiger Angaben zum Studiendesign (fehlende Definition der Nichtunterlegenheitsgrenze, unterschiedliche Definitionen schwerwiegender nächtlicher Hypoglykämien, fehlende Angaben zu Therapieoptimierungen in den beiden Behandlungsgruppen) der Aspart-Studien 035 und 036 ein verzerrtes Bild der Studienplanung und –ergebnisse darstellen. Dies wurde erst durch Hinzuziehung öffentlich zugänglicher Zulassungsunterlagen und Einsicht in die (allerdings unvollständig) übermittelten Studienberichte deutlich.

Wie oben beschrieben lagen zu 4 der 6 identifizierten Studien mit Insulin Aspart keine Vollpublikationen vor; diese konnten somit nicht in die Nutzenbewertung einbezogen werden. Im Gegensatz zu den Studien 035 und 036 wurden für diese 4 Studien von der Firma Novo Nordisk auch keine Studienberichte mit dem Stellungnahmeverfahren eingereicht. Letzendlich hat dieses Vorgehen die Bewertung der kurzwirksamen Insulinanaloga insbesondere bei Kindern behindert, denn 2 der 4 Studien wurden ausschließlich mit Kindern durchgeführt.

Studien zu Insulin Lispro

Zum Vergleich Insulin Lispro vs. Humaninsulin wurden 8 potenziell relevante Studien identifiziert, davon lag für eine Studie keine Vollpublikation vor. Bei einer weiteren Studie ließ die Publikation auf Grund schwerwiegender Mängel keine Interpretation der Studienergebnisse zu. Eine Anfrage an den Autor blieb unbeantwortet, ebenso wurden auch mit den Stellungnahmen keine zusätzlichen Informationen zu dieser Studie eingereicht. Somit verblieben für die Nutzenbewertung 6 Studien.

Unter Hinzuziehung einzelner Studienberichte, die durch die Firma Lilly bereitgestellt wurden, waren ausreichend transparente Informationen zu diesen Studien vorhanden. Auch zu den Lispro-Studien waren allerdings wesentliche Informationen z.T. nur den bislang unpublizierten Studienberichten zu entnehmen. Nur für Insulin Lispro wurden Studien über einen Zeitraum von 12 Monaten (exklusive Extensionsstudien) identifiziert. Auch war Insulin Lispro der einzige Wirkstoff, zu dem eine Studie identifiziert wurde, die explizit bei Patienten mit einem hohen Risiko für Hypoglykämien durchgeführt wurde. In der Gesamtschau der Studien zeigte sich bei keiner der relevanten Zielgrößen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin Lispro und Humaninsulin. In der Studie, die bei Patienten mit hohem Hypoglykämierisiko durchgeführt wurde, traten numerisch (statistisch nicht signifikant) weniger schwerwiegende Hypoglykämien unter Insulin Lispro als unter

Humaninsulin auf. Die Zahl der Patienten mit mindestens einem solchen Ereignis war allerdings vergleichbar. Für eine abschließende Bewertung des Nutzens von Insulin Lispro in dieser speziellen Patientengruppe sind die vorliegenden Daten nicht ausreichend.

Insgesamt führten die aus den Stellungnahmen und der wissenschaftlichen Erörterung erhaltenen zusätzlichen Daten oder Informationen nicht zu einer Änderung der Bewertung von Insulin Lispro in der abschließenden Nutzenbewertung.

Studien zu Insulin Glulisin

Zu Insulin Glulisin wurde keine relevante Vergleichsstudie mit Humaninsulin identifiziert. Die in der Stellungnahme der Firma Sanofi-Aventis erwähnte Studie von Garg 2005 [72] war mit einer Beobachtungszeit von 12 Wochen nicht geeignet, den Nutzen einer Langzeitbehandlung von Insulin Glulisin im Vergleich zu Humaninsulin darzustellen.

Die einzige identifizierte relevante Studie mit Insulin Glulisin war eine direkte Vergleichsstudie zwischen Insulin Glulisin und Insulin Lispro. Zentraler Mangel dieser Studie war die fehlende Verblindung trotz identischer Vorgaben bez. des Spritz-Ess-Abstandes in beiden Gruppen. In der Studie zeigte sich für die meisten der relevanten Zielgrößen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Allerdings traten bei vergleichbarer Blutzuckersenkung statistisch signifikant mehr schwerwiegende nächtliche Hypoglykämien unter Insulin Glulisin auf. Dieses galt in jedem Fall für den Endpunkt „Ereignisse/Patient/Jahr“. Für den Parameter „Patienten mit mindestens einer schwerwiegenden nächtlichen Hypoglykämie im Studienverlauf“ waren die Angaben hingegen intransparent. So zeigte sich in den durch die Firma Sanofi-Aventis übermittelten Unterlagen ein auffälliger numerischer Unterschied zu Gunsten von Insulin Lispro, ein Signifikanztest fehlte jedoch. Die eigene Berechnung mittels χ^2 -Test erbrachte einen p-Wert von 0,049. Mit der Stellungnahme stellte die Firma Sanofi-Aventis unter Vorlage der Ergebnisse zweier weiterer Signifikanztests dieses Ergebnis in Frage (CMH-Test: p=0,0743; Fisher's exact-test: p=0,065). Die Unterschiede lassen sich durch eine geringere Trennschärfe dieser Tests erklären. In der Stellungnahme von Sanofi-Aventis wurde weiterhin angemerkt, dass auf Grund der Vielzahl von Signifikanztests kein confirmatorischer Schluss aus diesen Ergebnissen zulässig sei. Dem entspricht das Fazit des vorliegenden Berichts, in dem lediglich von einem „Hinweis“, nicht jedoch von einem „Nachweis“ für einen Unterschied bez. des Parameters „schwerwiegende nächtliche Hypoglykämien“ zwischen Insulin Glulisin und Insulin Lispro gesprochen wird. Diesem Hinweis sollte in einer adäquaten, verblindeten und auf den Nachweis eines Unterschiedes bez. der Vermeidung schwerwiegender (nächtlicher) Hypoglykämien angelegten Studie nachgegangen werden.

Wie auch im o.g. Fall der Studien mit Insulin Aspart lässt sich auch für Insulin Glulisin zusammenfassend konstatieren, dass wesentliche Informationen nicht in der Publikation zur Studie 3001 enthalten waren.

6.2 Studien mit Kindern und/oder Jugendlichen

Studien über mindestens 24 Wochen

In die Nutzenbewertung konnten keine Studien mit Kindern und Jugendlichen eingeschlossen werden, deren Studiendauer ausreichend lang war, um den Zusatznutzen der Insulinanaloga bei einer langfristigen Anwendung zu bewerten. Zum Einen lagen für 2 identifizierte Studien über 24 Wochen keine Vollpublikationen vor, zum Anderen wurde lediglich in einer in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Langzeitstudie mit Insulin Lispro ein relevanter Anteil Jugendlicher eingeschlossen, die Berichterstattung über diese Untergruppe war jedoch unzureichend. Eine adäquate Untersuchung des Nutzens von Arzneimitteln zur Behandlung chronischer Erkrankungen ist auch oder gerade im Falle der Anwendung bei Kindern und Jugendlichen zu fordern. Auch in dieser Altersgruppe sind daher adäquate Langzeitstudien notwendig. In einer seit Anfang des Jahres 2007 in Kraft getretenen Rechtsvorschrift der Europäischen Union sind diese Anforderungen an adäquate Studien zur Nutzen-Risiko-Abwägung bei Kindern ebenfalls formuliert [73].

In der Mehrzahl der Stellungnahmen zum Vorbericht wurde angemerkt, dass Studien mit Kindern und/oder Jugendlichen auf Grund des Einschlusskriteriums einer Mindeststudiendauer von 24 Wochen in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt wurden. Dadurch sei die Auswertung der verfügbaren Evidenz zu Studien bei Kindern und Jugendlichen verhindert worden. Der Grund für den Nichteinschluss von Langzeitstudien mit Kindern/Jugendlichen in die Nutzenbewertung ist allerdings nicht, dass keine Langzeitstudien durchgeführt wurden, sondern dass diese zum Zeitpunkt der Erstellung des vorliegenden Berichts nicht vollständig publiziert waren. So wurden durch die Recherche 2 von der Firma Novo Nordisk geponserte Studien über mindestens 24 Wochen mit Kindern und Jugendlichen identifiziert (ANA-2126 und ANA-1507). Das Vorhandensein dieser beiden Langzeitstudien entkräftet das Argument, dass langfristige Studien mit Kindern aus ethischen Gründen nicht vertretbar und auch nicht durchführbar seien.

Eine Vollpublikation wurde weder für die Studie ANA-2126 noch für die Studie ANA-1507 identifiziert, noch wurden von der Firma Novo Nordisk solche Unterlagen übermittelt. Allerdings lagen zu beiden Studien Kongressabstracts vor [33,52]. Schriftliche Anfragen bei den Autoren der Abstracts hinsichtlich zusätzlicher Informationen zu den Studien blieben unbeantwortet. Bei der Studie ANA-2126 [33] handelt es sich um eine 3-armige Studie mit 6- bis 18-jährigen Kindern und Jugendlichen zum Vergleich von Insulin Aspart, Humaninsulin und Insulin Lispro über 24 Wochen. Die Studie ANA-1507 [52] ist eine ebenfalls 3-armige Studie über 26 Wochen mit Kindern unter 6 Jahren, in der die Anwendungen von Insulin Aspart in der Pumpentherapie, Insulin Aspart in der Spritzen Therapie und Humaninsulin in der Spritzen Therapie miteinander verglichen wurde. Den Abstracts ist zu entnehmen, dass in beiden Studien weder hinsichtlich der Häufigkeit des Auftretens schwerwiegender Hypoglykämien noch bezüglich der Blutzuckersenkung gemessen am HbA1c-Wert signifikante Unterschiede zwischen der Anwendung von Insulinanaloga und Humaninsulin bei Kindern und Jugendlichen vorlagen. Allerdings reichen die zusammenfassenden Angaben

der Abstracts allein nicht aus, da für die Ergebnisinterpretation zentral wichtige Informationen fehlen.

Zusammenfassend ist zu konstatieren, dass in die vorliegende Nutzenbewertung nicht wegen der geforderten Mindeststudiendauer von ≥ 24 Wochen keine Studien mit Kindern und Jugendlichen aufgenommen wurden, sondern weil zu durchgeführten Studien keine Vollpublikationen vorliegen bzw. nicht zur Verfügung gestellt oder öffentlich zugänglich gemacht wurden.

Ergebnisse aus Kurzzeitstudien

Für eine Einschätzung der Wirksamkeit hinsichtlich des HbA1c-Wertes sowie der Rate schwerwiegender Hypoglykämien bei der Behandlung mit kurzwirksamen Insulinanaloga im Vergleich zu Humaninsulin im Rahmen von Kurzzeitstudien werden nachfolgend die entsprechenden Ergebnisse aus solchen Studien dargestellt. Die Methodik sowie die Ergebnisse dieser Bewertung sind im Anhang G dargestellt. Eingeschlossen wurden Studien mit einer Beobachtungsdauer von mindestens 12 Wochen, um eine sinnvolle Bewertung des HbA1c-Wertes zu gewährleisten.

Aus der Betrachtung der insgesamt 8 identifizierten Kurzzeitstudien mit Kindern und Jugendlichen ergibt sich kein Hinweis auf eine Überlegenheit der Insulinanaloga in Bezug auf die Endpunkte HbA1c und schwerwiegende Hypoglykämien. Dabei unterscheiden sich die Ergebnisse der prä- und postprandialen Anwendung von Insulinanaloga. Die präprandiale Anwendung zeigt ähnliche Ergebnisse im Vergleich zu Humaninsulin. Für die postprandiale Anwendung der Insulinanaloga bei Kindern und Jugendlichen lässt sich aus den vorliegenden Ergebnissen ein klinisch relevanter Unterschied zu Ungunsten der postprandialen Gabe von Insulinanaloga nicht ausschließen.

Das Ergebnis der Auswertung von Kurzzeitstudien zur präprandialen Anwendung der Insulinanaloga deckt sich mit den Daten aus den Abstracts zu den 2 Langzeitstudien mit Kindern und Jugendlichen [33,52], die auf Grund unzureichender vorliegender Informationen und fehlender vollständiger Publikationen nicht in die Nutzenbewertung eingeschlossen werden konnten.

Zur Klärung der Frage, ob bei langfristiger postprandialer Anwendung der Insulinanaloga tatsächlich ein klinisch relevanter Unterschied zu Ungunsten der Insulinanaloga besteht, ist die Durchführung qualitativ hochwertiger Langzeitstudien zwingend erforderlich. Dies erscheint umso wichtiger, als dass sich in einem Großteil der im Rahmen des Anhörungsverfahrens zum Vorbericht eingereichten Stellungnahmen zahlreiche positive persönliche Erfahrungen mit der postprandialen Gabe der Insulinanaloga bei der Anwendung bei Kindern widerspiegeln.

Die ebenfalls häufig geschilderte Anwendung im Rahmen einer Insulinpumpentherapie ist bei Kindern und Jugendlichen auch in Kurzzeitstudien kaum untersucht. Die einzige identifizierte Studie von Tubiana-Rufi 2004 [74] ergab hinsichtlich der HbA1c-Werte oder der Häufigkeit

schwerwiegender Hypoglykämien keinen Hinweis auf einen Unterschied zwischen Insulin Lispro und Humaninsulin in der Pumpentherapie. Auch zu dieser Fragestellung erscheinen adäquate Langzeitstudien dringend erforderlich.

6.3 Studien zur Insulinpumpentherapie

Für den vorliegenden Bericht wurden keine Studien mit einer Laufzeit von mindestens 24 Wochen identifiziert, in denen die Anwendung kurzwirksamer Insulinanaloga mit Humaninsulin im Rahmen einer Insulinpumpentherapie untersucht wurde. Auch in den Stellungnahmen wurden solche Studien nicht benannt.

In den Stellungnahmen wurde allerdings auf das Vorliegen mehrerer Kurzzeitstudien zur Insulinpumpentherapie verwiesen. In der Stellungnahme von Prof. Spraul wurde zudem auf eine zuvor nur als Promotionsschrift publizierte doppelblinde Cross-Over-Studie über 2 x 16 Wochen zu diesem Thema verwiesen [75]. Für eine Einschätzung der Wirksamkeit hinsichtlich des HbA1c-Wertes sowie der Rate schwerwiegender Hypoglykämien bei der Behandlung mit kurzwirksamen Insulinanaloga im Vergleich zu Humaninsulin im Rahmen der Insulinpumpentherapie werden daher nachfolgend die entsprechenden Ergebnisse aus solchen Studien dargestellt. Die Methodik sowie die Ergebnisse dieser Bewertung sind im Anhang H dargestellt. Eingeschlossen wurden Studien mit einer Beobachtungsdauer von mindestens 12 Wochen, um eine sinnvolle Bewertung des HbA1c-Wertes zu gewährleisten.

Die zusammenfassende Darstellung der Kurzzeitstudien zur Insulinpumpentherapie zeigt eine statistisch signifikant stärkere HbA1c-Senkung unter Insulinanaloga (vornehmlich Insulin Lispro) gegenüber Humaninsulin (Differenz: 0,24%), ohne dass gleichzeitig eine Zunahme schwerwiegender Hypoglykämien vorliegt. Der beobachtete Unterschied bez. des HbA1c-Werts einschließlich des entsprechenden 95%-Konfidenzintervalls liegt jedoch unterhalb der international gebräuchlichen und akzeptierten Grenze klinischer Relevanz von 0,4% [76-79]. Dennoch sollten diese Kurzzeitstudien Anlass sein, die Hypothese einer Überlegenheit kurzwirksamer Insulinanaloga bei der Insulinpumpentherapie in adäquaten, verblindeten Langzeitstudien zu prüfen, idealerweise verbunden mit Aussagen zur Morbidität unter dieser Anwendung.

Insgesamt lässt sich derzeit für die Langzeitpumpentherapie mit Insulinanaloga keine abschließende Aussage treffen.

6.4 Spritz-Ess-Abstand und postprandiale Blutzuckerwerte

Fehlende Langzeitstudien

Die Frage, ob ein fester Spritz-Ess-Abstand bei der Anwendung von Humaninsulin zwingend erforderlich ist, aber für kurzwirksame Insulinanaloga entfallen kann, ist für die Interpretation der vorliegenden Studienergebnisse von zentraler Bedeutung, vor allem bez. der Beurteilung

der Lebensqualität und Therapiezufriedenheit der Patienten. Diese Fragestellung bildete auch in den Stellungnahmen sowie der wissenschaftlichen Erörterung einen Diskussionsschwerpunkt. Zur Klärung dieser Frage bedarf es qualitativ hochwertiger, idealerweise doppelblinder Langzeitstudien, in denen die Anwendung der Insulinanaloga mit der Gabe von Humaninsulin, jeweils ohne vorgegebenen Spritz-Ess-Abstand, verglichen wird. Der Hinweis in den Stellungnahmen, dass eine Placebo-kontrollierte Studie nicht durchführbar sei, greift hier nicht, da bei dem oben skizzierten Design auf Grund des direkten Insulinanalogon-Humaninsulin-Vergleichs ohne Vorgabe spezifischer Injektionszeitpunkte eine Double-Dummy-Technik und damit eine Placebo-Gabe nicht notwendig ist. Leider sind bislang keine derartigen Langzeitstudien bekannt. Auch aus der Anhörung ergaben sich solche Studien nicht. Bei allen derzeit vorliegenden Untersuchungen und den im vorliegenden Diskussionsteil dieses Berichts angeführten Studien zur Spritz-Ess-Abstand-Thematik handelt es sich um Kurzzeitstudien, die teilweise erhebliche biometrische Mängel aufweisen und deren Aussagekraft daher begrenzt ist [46-48,55,71,72,74,75,80-100]. In diesen Studien zeigen sich in Bezug auf den Einfluss eines Spritz-Ess-Abstandes von Humaninsulin auf die Senkung des HbA1c widersprüchliche Ergebnisse. Als Beispiel sei hier zum Einen die in DelSindaco 1998 beschriebene Studie über 2 x 3 Monate genannt [71], in der bei Einhaltung eines Spritz-Ess-Abstands von 10 bis 40 Minuten für Humaninsulin ein statistisch signifikanter, klinisch nicht relevant niedrigerer HbA1c-Wert im Vergleich zu einer Humaninsulin-Gabe 5 Minuten vor der Mahlzeit (Differenz: 0,18% ± 0,15%) beobachtet wurde. In der in Scheen 1999 beschriebenen Studie über 2 x 6 Wochen [55] zeigt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied bez. des Ausmaßes der HbA1c-Senkung bei Vorgabe eines langen (30 Minuten) oder eines kurzen (5 Minuten) Spritz-Ess-Abstands für Humaninsulin.

Aus den in der vorliegenden Diskussion genannten Studien lässt sich weder ableiten, dass ein fester Spritz-Ess-Abstand von 30 bis 45 Minuten, wie in den in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien in den meisten Fällen angewandt, zu einer besseren Behandlungsqualität führt, noch lässt sich aus diesen Studien ableiten, dass dies nicht der Fall ist.

In mehreren Stellungnahmen wurde auch angemerkt, dass die Einhaltung eines festen Spritz-Ess-Abstands eine weltweit gängige Praxis darstelle. Es wurde in diesem Zusammenhang auf verschiedene Leitlinien [101-103] und Lehrbücher [104-109] verwiesen. Die Notwendigkeit, bei der Anwendung von Humaninsulin einen festen Spritz-Ess-Abstand einzuhalten, wird in der Fachwelt allerdings kontrovers diskutiert. Dies spiegelte sich auch in der wissenschaftlichen Erörterung wieder, in der von einigen Vertretern das Fehlen entsprechender, hochwertiger Studien bemängelt wurde (siehe Protokoll der Erörterung im Anhang I).

Insgesamt fehlen adäquate Untersuchungen, anhand derer der bislang offene Diskussionspunkt geklärt werden kann, dass im Hinblick auf patientenrelevante Endpunkte bei Anwendung von Humaninsulin die Einhaltung eines festen Spritz-Ess-Abstand erforderlich ist, während eine entsprechende Vorgabe bei dem Einsatz von Insulinanaloga

nicht notwendig ist. Dies ist auch deshalb ein Dilemma, weil es Hinweise darauf gibt, dass Patienten, die zur Einhaltung eines empfohlenen Spritz-Ess-Abstandes befragt wurden, in der überwiegenden Zahl der Fälle angaben, dass keiner oder ein kurzer Spritz-Ess-Abstand (unter 20 Minuten) eingehalten wurde [80,110]. Es ist unklar, ob dies einen relevanten Einfluss auf die Verhinderung von Folgekomplikationen hat.

Bedeutung der postprandialen Blutzuckerwerte

Die Bedeutung der postprandialen Blutzuckerwerte für den HbA1c-Wert und das Risiko, mikro- und makrovaskuläre Folgeschäden zu erleiden, wurde in der Mehrzahl der Stellungnahmen sowie in der wissenschaftlichen Erörterung diskutiert. In den Stellungnahmen wurden diverse Studien angeführt, in denen der Einfluss von Insulin Aspart (Tamas 2001, Kang 1991, Home 1998, Lindholm 1999, Brunner 2000, DeVries 2003, Heller 2004, Mortensen 2000) [50,69,90,91,93,111-113] bzw. Insulin Lispro (Anderson 1997, Scherthaner 1998, Zinman 1997, Valle 2001, Renner 1999) [48,114-117] auf die Senkung der postprandialen Blutzuckerwerte im Vergleich zu Humaninsulin untersucht wurde. In sämtlichen genannten Studien wird in Bezug auf diesen Parameter ein Vorteil des jeweiligen Insulinanalogons gegenüber Humaninsulin beobachtet.

Das Argument, dass Insulinanaloga auf Grund ihres Wirkprofils die postprandialen Blutzuckerspiegel bei Anwendung jeweils zeitnah zur Nahrungsaufnahme stärker senken als Humaninsulin, wird nicht angezweifelt. Die Frage ist aber nicht, ob die Insulinanaloga hinsichtlich der postprandialen Blutzuckersenkung an sich einen Vorteil besitzen, sondern ob die gezielte postprandiale Blutzuckersenkung die Rate schwerwiegender mikro- und/oder makrovaskulärer Ereignisse stärker reduziert als eine primär auf den Nüchternblutzucker ausgerichtete Behandlung (bei vergleichbarer Senkung des HbA1c-Werts) und somit einen patientenrelevanten Zusatznutzen darstellt. In Interventionsstudien wurde zwar gezeigt, dass eine langfristige Blutzuckersenkung mit Insulin die Häufigkeit des Auftretens einer diabetischen Retinopathie, Nephropathie und Neuropathie reduziert bzw. deren Progressionen verzögert (beschrieben u.a. in einer Meta-Analyse von Oduneye unter Einbezug der DCCT-Studie [3]), aber ob und inwieweit eine auf die Senkung postprandialer Blutzuckerwerte ausgerichtete Therapie die Rate schwerwiegender mikro- und/oder makrovaskulärer Ereignisse zusätzlich reduziert, ist umstritten (Buse 2003, Gerich 2003) [5,6]. In der Stellungnahme des IKFE wird darauf hingewiesen, dass der Autor einer dieser Artikel (Buse) in einem Leserbrief seine eigenen Artikel relativiert. Tatsächlich handelt es sich bei Buse 2003 um einen Teil einer Debatte zum Nutzen einer gezielten Senkung postprandialer Blutzuckerspiegel. Dabei stellt die Publikation Buse 2003 den Kontrapunkt zu der Publikation Davidson 2003 dar [118], in der ein potenzieller Nutzen der Senkung postprandialer Blutzuckerwerte positiv diskutiert wird. Der Leserbrief von Buse ist nicht als Relativierung seiner Publikation zu verstehen, sondern dient der Klarstellung, dass für eine faire Beurteilung des Nutzens einer gezielten Senkung postprandialer Blutzuckerspitzen bei erreichtem HbA1c-Wert die derzeit vorhandenen Argumente nicht getrennt voneinander und damit sein eigener Artikel nicht separat betrachtet werden dürfen. Ungeachtet dessen wurde mit keiner

Stellungnahme ein Beleg für den Zusatznutzen einer speziell auf die Senkung postprandialer Blutzuckerwerte ausgerichteten Therapie vorgelegt.

Zusammenfassend fehlen überzeugende Belege dafür, dass ein fester Spritz-Ess-Abstand bei der Anwendung kurzwirksamen Humaninsulins, nicht aber bei der Anwendung von kurzwirksamen Insulinanaloga erforderlich ist.

Postprandiale Insulingabe

In einigen Stellungnahmen wurde angeführt, dass die postprandiale Insulingabe mit kurzwirksamen Insulinanaloga, nicht jedoch mit Humaninsulin möglich sei. Dabei wurde vor allem die flexiblere Art der Anwendung durch die Möglichkeit der postprandialen Dosisanpassung der Insulinanaloga an die aufgenommene Nahrungsmenge betont. Bei sämtlichen in den Stellungnahmen angegebenen Studien zur postprandialen Gabe der Insulinanaloga handelt es sich um Kurzzeitstudien mit einer Dauer zwischen 2x1 Tag und 2x3 Monaten (Danne 2003, Danne 2005, Deeb 2001, Garg 2005, Jovanovic 2004, Rave 2006, Schernthaner 2004, Tupola 2001) [47,72,81,82,92,97,98,119]. In 3 dieser 8 Studien wurde die prä- und postprandiale Gabe von Insulin Lispro bzw. Insulin Aspart untersucht, ohne dabei die unterschiedliche Art der Anwendung jeweils mit Humaninsulin zu vergleichen (Danne 2003, Jovanovic 2004, Schernthaner 2004) [81,92,98]. Aus diesen Studien lässt sich daher kein Hinweis in Bezug auf einen Effektunterschied zwischen den Insulinanaloga und Humaninsulin ableiten. In den weiteren 5 aufgeführten Studien wurde die postprandiale Gabe von Insulin Aspart (Danne 2005, Poster), Insulin Lispro (Deeb 2001, Tupola 2001) bzw. Insulin Glulisin (Garg 2005, Rave 2006) mit einer präprandialen Humaninsulin-Gabe verglichen. In keiner dieser Studien zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den jeweiligen Behandlungsgruppen, weder in Bezug auf die Senkung des HbA1c noch hinsichtlich der Hypoglykämie-Rate. Aus diesen Studien wurde von einigen Stellungnehmenden eine Gleichwertigkeit dieser Therapieoptionen (postprandiale Gabe eines Insulinanalogons vs. präprandiale Gabe von Humaninsulin) postuliert. Zum Einen ist allerdings unklar, inwieweit sich die Ergebnisse aus diesen Kurzzeitstudien auf die Langzeitbehandlung übertragen lassen. Zum Anderen waren diese Studien nicht auf den Nachweis einer Gleichwertigkeit der Behandlungsoptionen angelegt. Daraus, dass sich zwischen den Gruppen kein statistisch signifikanter Unterschied zeigte, kann nicht der Schluss der Gleichwertigkeit gezogen werden. Dies lässt sich insbesondere an Hand der Studie von Tupola 2001 gut darstellen. In dieser Studie zeigte sich ein numerisch auffälliger und auch klinisch relevanter Unterschied von 0,6% bez. des HbA1c-Werts zwischen Insulin Lispro (postprandial) und Humaninsulin (präprandial) zu Gunsten von Humaninsulin. Da die Studie auf Grund der geringen Fallzahl offenbar eine unzureichende Power besaß, kann diese Studie nicht als Nachweis der Gleichwertigkeit der beiden Behandlungsoptionen herangezogen werden. Insgesamt sind die vorgelegten Studien unzureichend für die abschließende Klärung der Frage, ob die postprandiale Gabe der Insulinanaloga hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte als gleichwertig zur präprandialen Humaninsulin-Gabe anzusehen ist. Hierfür wären adäquat gepowerte Langzeitstudien wünschenswert.

Fachinformationen

In einigen Stellungnahmen wurde auf die Vorgaben in Fachinformationen* verwiesen, in denen für Humaninsulin ein fester Spritz-Ess-Abstand angeraten oder sogar vorgeschrieben werde. In den Fachinformationen finden sich solche Vorgaben allerdings nicht durchgängig, insbesondere aber findet sich in keiner der Fachinformationen zu Humaninsulin ein Verweis auf die Einhaltung eines Spritz-Ess-Abstands von 30 bis 45 Minuten, so wie es in den in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien der Fall war. Im Gegenteil findet sich beispielsweise für „Actrapid®“ der Hinweis, dass innerhalb von 30 Minuten nach der Injektion eine Mahlzeit eingenommen werden sollte. Aus den Fachinformationen zu Humaninsulin lässt sich daher der in den Studien verwendete Spritz-Ess-Abstand nicht begründen. Auch in Anbetracht der Angaben in den Fachinformationen zum Wirkeintritt, die sich nicht wesentlich zwischen den jeweiligen Insulinarten unterscheiden (für Humaninsulin nach 15 Minuten bzw. innerhalb von 30 Minuten; für die Insulinanaloga innerhalb von 10 bis 20 Minuten) kann das Argument eines für Humaninsulin und die Insulinanaloga deutlich unterschiedlichen Spritz-Ess-Abstands insbesondere so, wie in den eingeschlossenen Studien angewandt, nicht bestätigt oder nachvollzogen werden.

6.5 Lebensqualität

Die Aspekte der Lebensqualität sind ein relevantes Zielkriterium im vorliegenden Bericht. Allerdings wurden entsprechende Daten in den eingeschlossenen Studien entweder nicht untersucht oder nicht ausreichend transparent berichtet bzw. waren nicht interpretierbar. In der Stellungnahme der Firmen Lilly und Novo Nordisk wurden verschiedene Studien angeführt, in denen die Lebensqualität bei Verwendung von Insulin Lispro bzw. Insulin Aspart und Humaninsulin untersucht wurde [50,66,69,74,87,114,117,120-123]. In fast allen genannten Studien werden die Ergebnisse eines kurzfristigen Zeitraums von 2 x 2 Monaten bis zu 2 x 16 Wochen. beschrieben. Die einzige Langzeitstudie unter den genannten Zitaten ist die in DeVries 2003 beschriebene 64-Wochen Studie. In Bezug auf die Lebensqualität fand sich nach 64 Wochen kein Unterschied zwischen Insulin Aspart und Humaninsulin. In dieser Studie wurden allerdings, wie oben erwähnt, unterschiedliche Vorgaben für die Behandlungsgruppen bez. der Anwendung des Basalinsulins getroffen. Weitere relevante Langzeitstudien zur Lebensqualität wurden in den Stellungnahmen nicht genannt.

Bei der Interpretation von Studienergebnissen zur Lebensqualität ist zu berücksichtigen, dass vor allem der in der Mehrzahl der Studien festgelegte Spritz-Ess-Abstand bei Anwendung von Humaninsulin für die Patienten eine Beeinträchtigung der Lebensqualität darstellt. Aus den Ergebnissen von offenen Studien mit Vorgabe eines festen, zwischen den Behandlungsoptionen unterschiedlichen Spritz-Ess-Abstandes, kann daher nicht abgeleitet werden, ob der Unterschied in der Lebensqualität, sofern vorhanden, allein auf die Wirkungen

* Angaben aus folgenden Fachinformationen: Berlinsulin® H (Stand: April 2004); Actrapid® (Stand: Oktober 2005); Huminsulin (Stand: März 2000); Insuman® Rapid (Stand: Januar 2007); Insulin B. Braun ratiopharm® Rapid (Stand: März 2000).

des Insulinanalogons oder auf die fehlende Vorgabe eines festen Spritz-Ess-Abstands für die Insulinanaloga zurückzuführen ist. Die auch in den Stellungnahmen benannte, verblindete Kurzzeitstudie Gale 2000 [87] zeigte unter identischen Bedingungen bez. des Spritz-Ess-Abstandes keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen hinsichtlich der Lebensqualitätsparameter.

Von verschiedenen Stellungnehmenden wurde mit Verweis auf das „Reflection Paper“ der EMEA [124] der Einschluss von Studien mit einer Mindeststudiendauer von 3 Monaten zur Bewertung der Lebensqualität gefordert. Die Inhalte dieser Guideline wurden in den Stellungnahmen jedoch unvollständig wiedergegeben. In dem Dokument werden Studien mit einer Dauer von „3-6 Monaten oder mehr“ zur Bewertung der Lebensqualität empfohlen. Der Einschluss von Studien mit einer Mindeststudiendauer von 6 Monaten in die Nutzenbewertung ist somit nicht nur aus klinischen Gesichtspunkten sinnvoll, sondern auch bez. der Bewertung der Lebensqualität kongruent mit den Empfehlungen der EMEA. Darüber hinaus erscheint es nicht sinnvoll, für die Bewertung der Lebensqualität bei der Behandlung chronischer Erkrankungen auf Studien zurückzugreifen, die ausschließlich Kurzeffekte darstellen, welche möglicherweise zu einem großen Teil auf Akuteffekte durch Studieneinschluss zurückzuführen sind.

Insgesamt ließ sich aus den vorliegenden Informationen keine Überlegenheit der kurzwirksamen Insulinanaloga gegenüber Humaninsulin ableiten. Einzig in einer Untergruppe der Studie 035 mit Insulin Aspart wurde in einer der 3 primären Outcome-Domänen zur Lebensqualität ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Insulin Aspart beobachtet. Es blieb aus der Publikation aber völlig unklar, welche Analysen vorab geplant waren, und wie sich die Ergebnisse in der gesamten Studienpopulation darstellten. Auch bildeten die in der Publikation genannten Zitate zur Validierung des Instruments nicht das tatsächlich verwendete Instrument ab. Insbesondere bez. der signifikant unterschiedlichen Domäne, „diet restrictions“, zeigten sich hier Diskrepanzen. Auf Grund der festen Vorgabe eines Spritz-Ess-Abstandes nur für Humaninsulin und der oben beschriebenen Hinweise auf eine, durch unterschiedliches Vorgehen bei der Therapieoptimierung bedingte, Verzerrung zu Gunsten von Insulin Aspart, lassen sich die beobachteten Effekte darüber hinaus nicht zwangsläufig auf Insulin Aspart zurückführen.

6.6 Unerwünschte Ereignisse, Mitogenität

Im vorliegenden Projekt zeigte sich, übereinstimmend mit systematischen Analysen zu diesem Thema [125,126], dass die Berichterstattung über unerwünschte Ereignisse in Publikationen auffällig mangelhaft ist. Nur auf Grundlage der unpublizierten Studienberichte waren für einzelne Studien ausreichend transparente Informationen hierzu zu gewinnen. Es zeigte sich kein Nachweis für eine Über- oder Unterlegenheit einer der untersuchten Behandlungsoptionen. Keine der Studien war allerdings darauf angelegt, das Schadenpotenzial kurzwirksamer Insulinanaloga im Vergleich zu Humaninsulin in der Langzeitbehandlung darzustellen. Diese Frage bleibt damit unbeantwortet.

In verschiedenen Stellungnahmen wurde auf das Fehlen wissenschaftlicher Belege eines höheren mitogenen Risikos bei Anwendung der Insulinanaloga im Vergleich zu Humaninsulin hingewiesen. In der Stellungnahme der Firma Novo Nordisk wurde demgegenüber dargestellt, dass eine ausreichende Evidenz über ein gleichwertiges mitogenes Potential der Insulinanaloga und über ein eventuell geringeres mitogenes Risiko von Insulin Aspart gegenüber Humaninsulin vorliege [12]. Entsprechende Studien zu Insulin Glulisin wurden ebenfalls im Rahmen der Stellungnahmen angeführt, u.a. [127-130].

Die Diskussion um ein potenziell erhöhtes Mitogenitätsrisiko der Insulinanaloga, das in der Fachwelt durchaus kontrovers und nicht für einzelne, sondern für alle Vertreter dieser Substanzklasse geführt wird [14,24], hat auf das Fazit des vorliegenden Berichts keinen Einfluss. Unabhängig von diesem Aspekt ist zu konstatieren, dass zu allen in der vorliegenden Nutzenbewertung untersuchten Insulinanaloga keine Langzeitstudien vorliegen. Weder wurden entsprechende randomisierte, kontrollierte Studien identifiziert, noch wurden valide epidemiologische Studien mit ausreichenden Fallzahlen und langer Beobachtungsdauer in den Stellungnahmen angeführt. In diesem Zusammenhang sei darauf hingewiesen, dass auch von der Firma Lilly keine Beobachtungsstudie zur Untersuchung der Kanzerogenität beim Menschen vorgelegt wurde, obwohl in der Erörterung zum Auftrag A05-04 (Kurzwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 [131]) auf das Vorliegen entsprechender, allerdings unpublizierter Daten verwiesen wurde.

6.7 Projektspezifische Methodik

Studiendauer

Das Einschlusskriterium einer Mindeststudiendauer von 24 Wochen wurde in verschiedenen Stellungnahmen mit Verweis auf die Empfehlung der EMEA [26] als nicht begründet angesehen. In dem zitierten Dokument werden allerdings auch von der EMEA konfirmatorische Studien mit einer Mindeststudiendauer von 6 Monaten zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Insulinen gefordert. Die Vorgabe in der vorliegenden Nutzenbewertung ist somit kongruent zu dieser Empfehlung. Der Einschluss von Studien mit einer Mindestdauer von 24 Wochen ist darüber hinaus insbesondere deshalb als klinisch sinnvoll anzusehen, weil eine mindestens 3-monatige Einstellungsphase bei Anwendung eines neuen Insulinpräparats oder eines neuen Therapieprinzips sinnvoll erscheint und damit Studien mit einer Laufzeit unter 6 Monaten keinen ausreichend langen Beobachtungszeitraum für die Phase einer stabilen Einstellung gewährleisten.

In den Stellungnahmen wurde darauf hingewiesen, dass in anderen systematischen Übersichten, wie bspw. Siebenhofer 2006 [57], auch Kurzzeitstudien, teilweise mit einer Dauer von 4-Wochen, in die Bewertung eingeschlossen wurden. Solche Studien können Informationen über kurzfristige Effekte auf glykämische Parameter liefern, die für den Entwicklungs- und Zulassungsprozess von Medikamenten wichtig sein können. Für den Gegenstand des vorliegenden Berichts, die Nutzenbewertung kurzwirksamer Insulinanaloga

im Rahmen einer Langzeitanwendung bei chronisch kranken Patienten mit Typ 1 Diabetes, sind sie jedoch nicht geeignet.

Randomisierte, kontrollierte Studien

Der ausschließliche Einschluss von randomisierten kontrollierten Studien in die Nutzenbewertung der Insulinanaloga wurde in mehreren Stellungnahmen hinterfragt. Es ist unbestritten und internationaler Konsens, dass randomisierte klinische Studien für die Bewertung des Nutzens einer medizinischen Intervention die zuverlässigsten Ergebnisse liefern. Durch die Randomisierung wird eine Gleichverteilung möglicher Risikofaktoren auf beide Gruppen gewährleistet, so dass, sofern in diesen Studien Unterschiede zwischen 2 Therapieoptionen beobachtet werden, diese nicht den Risikofaktoren, sondern in der Regel der entsprechenden Therapieoption zugeordnet werden können. Es ist darüber hinaus zu bemerken, dass von keinem Stellungnehmenden eine nicht-randomisierte Langzeitstudie mit kurzwirksamen Insulinanaloga eingereicht wurde, die das Fazit des Berichts in Frage stellen würde. In diesem Zusammenhang sei auf die Beobachtungen der Anwendungshäufigkeit von Insulinanaloga (DPV-Wiss-Datenbestand Juni 2006) [132] hingewiesen, die einen starken Anstieg der Anwendung von Insulinanaloga von den Jahren 1995 bis 2004 beschreibt. Hinsichtlich der Häufigkeit des Auftretens schwerwiegender Hypoglykämien bei Kindern – allerdings ohne Aufschlüsselung hinsichtlich der Therapieformen – wurde über diesen Zeitraum keine Veränderung beobachtet [133]. Diese Daten sind allerdings weder für den Beleg noch für den Ausschluss eines patientenrelevanten Schadens durch die Anwendung von Insulinanaloga im Vergleich zu Humaninsulin geeignet.

Mit Bezug auf die Berichte des NICE, der Kanadischen Diabetesgesellschaft, CDA, des Scottish Intercollegiate Guidelines Network, SIGN, sowie der Internationalen Diabetesvereinigung (IDF) [134-137], wird kritisiert, dass die ausschließliche Berücksichtigung von randomisierten, kontrollierten klinischen Studien nicht internationalen Standards entspreche. Ungeachtet dessen, dass für zentrale Aussagen in den genannten Dokumenten ebenfalls die Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien herangezogen werden, ist anzumerken, dass es sich bei allen genannten Zitaten um Leitlinien handelt. Die Methodik, die der Entwicklung von Leitlinien zugrunde liegt, entspricht nicht zwingend der einer Nutzenbewertung eines Arzneimittels, da mit Leitlinien ein anderes Ziel verfolgt wird. Der ausschließliche Einschluss von randomisierten Studien in die Nutzenbewertung der kurzwirksamen Insulinanaloga ist hingegen konform mit dem Vorgehen internationaler HTA-Agenturen, wie bspw. der kanadischen HTA-Agentur (CADTH, ehemals CCOHTA) [138].

In den Stellungnahmen wurde zudem angemerkt, dass das Vorgehen, ausschließlich randomisierte Studien einzuschließen, nicht den Grundsätzen der evidenzbasierten Medizin nach Sackett entspreche [139], gemäß der die beste verfügbare Evidenz auf einer Stufe mit der Erfahrung des Arztes und den Präferenzen des Patienten stehe. Die Ausführungen von Sackett beziehen sich auf die praktische Anwendung der evidenzbasierten Medizin durch den Arzt bei der Behandlung eines einzelnen Patienten und nicht auf die allgemeine Bewertung eines medizinischen Verfahrens. Nach Sackett wird dabei zunächst die beste vorliegende

externe Evidenz herangezogen und auf den spezifischen individuellen Einzelfall einschließlich der Berücksichtigung der Patientenerfahrungen und Präferenzen angewendet. Die individuelle Betrachtung des Einzelfalles kann aber nicht Gegenstand der Nutzenbewertung durch das Institut sein, sondern die über den Einzelfall hinausgehende, gruppenbezogene Bewertung einer Intervention, für die gemäß internationalem Konsens in der Regel randomisierte kontrollierte Studien erforderlich sind. Nur in Ausnahmefällen lassen sich auf Basis nicht-randomisierter Studien Aussagen mit ausreichender Ergebnissicherheit bei der Bewertung einer medizinischen Intervention treffen. Dies kann z. B. bei einem deterministischen Verlauf der Fall sein. Bei der vorliegenden Fragestellung ist dies nicht gegeben.

Einbindung subjektiver Erfahrungen in die Nutzenbewertung

Von mehreren Stellungnehmenden wurde angeführt, dass subjektive Erfahrungswerte der Patienten selbst oder von deren Angehörigen wichtig seien und in die Nutzenbewertung eingeschlossen werden sollten. In keiner Stellungnahme wurde allerdings ein konkreter Vorschlag unterbreitet, wie subjektive Einzelberichte strukturiert und ohne Verzerrung in die Nutzenbewertung eingebunden werden können, und zwar so, dass diese eine valide und umfassende Grundlage für die Entscheidungsfindung des Gemeinsamen Bundesausschusses darstellen. Ein entsprechendes Verfahren zum strukturierten Einschluss subjektiver Erfahrungen müsste zum einen die Repräsentativität der Ergebnisse gewährleisten, um die Ergebnisse übertragbar zu machen, zum anderen müsste sichergestellt sein, dass keine Selektion auf Grund der Einzelberichte von Patienten mit positiven oder negativen Erfahrungen besteht. Daher wäre ein Verfahren notwendig, bei dem zumindest grundsätzlich die Möglichkeit besteht, sowohl positive als auch negative Erfahrungen gleichberechtigt und umfassend zu erfassen. Auf Basis dieser Anforderungen konnte von den Diskussionsteilnehmern der wissenschaftlichen Erörterung kein Vorschlag für ein solches Vorgehen unterbreitet werden, allerdings bestand Einigkeit darüber, dass adäquate Instrumente (z.B. validierte Fragebögen) dabei zur Anwendung kommen müssen.

Die genannten Kriterien (fairer Vergleich zwischen den Behandlungsoptionen, hohe Ergebnissicherheit auch bei kleinen Effekten, Verwendung adäquater Instrumente) führt zur Forderung einer entsprechenden randomisierten, kontrollierten Studie auch für die Darstellung der Effekte im Bereich „Lebensqualität“. Wie oben beschrieben, wurden solche Studien nicht identifiziert.

Zusammenführung der Ergebnisse zu einzelnen Insulinanaloga in Meta-Analysen

In einigen Stellungnahmen wurde vorgeschlagen, dass die im Vorbericht für Insulin Aspart bzw. Insulin Lispro getrennt durchgeführten Meta-Analysen zusammengeführt werden sollten. Mit Verweis auf eine annähernd gleiche Pharmakokinetik und -dynamik von Insulin Aspart und Insulin Lispro bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 [140,141] wurde auf verschiedene Meta-Analysen [28,142,143] hingewiesen, in denen eine gemeinsame Auswertung der Studienergebnisse zu allen Insulinanaloga vorgenommen wurde. Die Zusammenfassung der Studienergebnisse zu den einzelnen Insulinanaloga in Meta-Analysen

ist in der vorliegenden Nutzenbewertung aus verschiedenen Gründen nicht sinnvoll. Zum einen unterscheiden sich die eingeschlossenen Studien relevant hinsichtlich ihrer Studiendauer. Während die Insulin Aspart-Studien einen Zeitraum von 6 Monaten umfassen, handelt es sich bei 4 der 6 Studien zu Insulin Lispro um 12-Monats-Studien. Eine Zusammenführung der Studienergebnisse nach 6- bzw. 12 Monaten ist u.a. in Anbetracht unterschiedlicher Zeiträume für die Gewöhnung an das Therapieregime aus klinischer Sicht nicht sinnvoll. Diese Problematik wird dadurch bestätigt, dass die HbA1c-Werte in den Einjahresstudien zu Insulin Lispro nach 6 Monaten sinken, und sich nach 12 Monaten wieder an das Ausgangsniveau angleichen. Eine zusammenfassende meta-analytische Auswertung der beiden 6-Monatsstudien zu Insulin Aspart mit den Ergebnissen aus den beiden 6-Monatsstudien mit Insulin Lispro (GVAD; Persson 2002) wurde auf Grund des speziellen eingeschlossenen Patienten-Kollektivs in den beiden Lispro-Studien (Patienten mit Hypoglykämiewahrnehmungsstörungen bzw. Schwangere) nicht durchgeführt.

Darüber hinaus ist die Validität der Ergebnisse der beiden in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien zu Insulin Aspart wie oben ausgeführt erheblich in Frage zu stellen. Unabhängig von der unterschiedlichen Studiendauer ist eine gemeinsame Auswertung der Daten zu Insulin Aspart mit denen zu Insulin Lispro auf Grund einer potenziellen Ergebnisverzerrung zu Gunsten von Insulin Aspart als nicht adäquat anzusehen und würde zu einer verzerrten Gesamtaussage bez. der Effekts kurzwirksamer Insulinanaloga im Vergleich zu Humaninsulin führen.

6.8 Weitere inhaltliche Aspekte

Tierisches Insulin

Die Bewertung des Nutzens tierischen Insulins war nicht Gegenstand des Auftrags der vorliegenden Nutzenbewertung, wurde aber in den Stellungnahmen thematisiert. Es wurde das Anliegen geäußert, tierisches Insulin in die Diskussion um den Nutzen der Insulinanaloga bzw. des Humaninsulins mit einzubeziehen, weil für einige Patienten weder die Insulinanaloga noch das Humaninsulin eine Alternative zu tierischem Insulin darstellten. In der Stellungnahme des Deutschen Diabetikerbundes wurde hingegen angegeben, dass tierisches Insulin nicht mehr empfohlen werden sollte, da es von den Krankenkassen in der Regel nicht mehr erstattet werde und zudem auf dem deutschen Markt nicht mehr verfügbar sei. In der wissenschaftlichen Erörterung wurde auf die zwar gesetzeskonforme, aber schwierige Möglichkeit des Imports der tierischen Insuline hingewiesen. Gefordert wurde die Wiederaufnahme der tierischen Insuline in den Leistungskatalog der Krankenkassen. In diesem Zusammenhang wurden die Gründe der Rücknahme der tierischen Insuline aus dem deutschen Markt seitens der Herstellerfirmen kritisch hinterfragt. Die Diskussion um tierische Insuline hatte auf das Fazit des vorliegenden Berichts allerdings keinen Einfluss, da die Bewertung dieser Insuline nicht Gegenstand des Berichts war.

Begleiterkrankungen

Mit Verweis auf die in Holmes 2005 [144] beschriebene Studie wurde in der Stellungnahme von Novo Nordisk angemerkt, dass die Einschlusskriterien der Nutzenbewertung den Einbezug von Studien mit Patienten, die Begleiterkrankungen aufweisen, verhindern. Hinsichtlich etwaiger Begleiterkrankungen wurden jedoch im vorliegenden Bericht keine Einschränkungen bei der Studienaushwahl vorgenommen. Es ist allerdings zu konstatieren, dass Patienten mit schweren Begleit- oder Folgeerkrankungen in der Regel aus den relevanten Studien ausgeschlossen wurden. Das Fehlen valider Informationen über solche Patientengruppen ist also nicht durch die Einschlusskriterien des Berichts bedingt, sondern durch ein Forschungsversäumnis der Hersteller kurzwirksamer Insulinanaloga, adäquate Langzeitstudien bei Patienten mit schweren Begleit- oder Folgeerkrankungen durchzuführen. In Holmes 2005 wurde der Einfluss des Body Mass Index, sowie von renalen oder hepatischen Beeinträchtigungen (letzteres bei nicht-diabetischen Patienten) auf die Pharmakokinetik von Insulin Aspart nach einer einmaligen subkutanen Gabe untersucht. Diese Studie kann keinen Aufschluss über den Nutzen von Insulin Aspart, insbesondere in Bezug auf die Reduktion der Folgekomplikationen des Diabetes, geben.

Mit Verweis auf die Studie Rave 2001 [145] wurde in einer Stellungnahme angemerkt, dass die Insulinanaloga auf Grund des rascheren Plasmaanstiegs die für die Folgeerkrankungen verantwortlichen postprandialen Blutzuckerspitzen zu senken vermögen. Es handelt sich um eine 2 x 1-Tages-Studie (Cross-Over-Design), in der die pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Eigenschaften von Insulin Lispro und Humaninsulin bei Patienten mit und ohne diabetische Nephropathie untersucht wurden. Die Schlussfolgerung der Autoren dieser Studie war, dass die Ergebnisse dieser Kurzzeitstudie Anlass für die Durchführung von klinischen Studien sein sollten, in denen geprüft wird, ob bei dieser speziellen Patientengruppe Insulin Lispro zu einer Reduktion des Hypoglykämierisikos und einer Verbesserung der Blutzuckereinstellung führt. Solche Studien wurden weder identifiziert, noch wurden solche Studien mit den Stellungnahmen vorgelegt, so dass auch diese Frage unbeantwortet bleibt.

6.9 Forderung nach hochwertigen Langzeitstudien

Forderung nach verblindeten Studien

Insgesamt ist zur Nutzenbewertung der Insulinanaloga gerade auch für die Einschätzung der langfristigen Blutzuckersenkung und die dabei auftretenden schwerwiegenden Hypoglykämien die Durchführung von adäquaten, verblindeten Studien zu fordern. Die Dosierung des Insulins, sowohl des kurzwirksamen als auch des Basalinsulins, hat unmittelbar Einfluss auf das Ausmaß der Blutzuckersenkung. Unterschiede bez. der Insulindosierungen in offenen kontrollierten Studien können insbesondere durch ein unterschiedliches Vorgehen bei der Therapieoptimierung bedingt sein. Deshalb besteht in offenen Studien generell eine erhebliche Verzerrungsmöglichkeit bez. der Blutzuckereinstellung einschließlich des Risikos für schwerwiegende Hypoglykämien. In

verschiedenen Stellungnahmen wurde darauf hingewiesen, dass die Durchführung verblindeter Langzeitstudien „unpraktikabel“, „schwer möglich“ oder „nur unter erheblicher zusätzlicher Belastung der Patienten möglich“ sei. Auch die EMA sehe den Einsatz von Placeboinjektionen in der Monotherapie als ethisch nicht gerechtfertigt an [26].

Zum Einen ist eine Placebo-Kontrolle nur bei Double-Dummy-Technik oder bei einem (bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 nicht möglichen) Vergleich „Insulinanalogon vs. Placebo“ erforderlich. Beides wurde im Vorbericht nicht gefordert. Zum Anderen ist eine verblindete Erhebung der Zielkriterien, insbesondere des Kriteriums „schwerwiegende Hypoglykämien“ durchaus möglich. Die Pharmakokinetik und Pharmakodynamik der Insuline weist erhebliche interindividuelle und intraindividuelle Schwankungen auf. Die tatsächliche zeitliche und quantitative Dosierung des kurzwirkenden Insulins und ggf. die des begleitenden Verzögerungsinsulins muss daher immer individuell erfolgen und flexibel bleiben. Daher ist es ohne weiteres möglich, doppelt-verblindet in einer optimalen Art und Weise sowohl mit kurzwirksamen Insulinanalogon als auch mit Humaninsulin im Rahmen einer Studie zu behandeln.

Forderung nach Langzeitstudien

In mehreren Stellungnahmen wurden die Durchführung prospektiver, unabhängiger und qualitativ hochwertiger Studien sowie die Durchführung von Langzeitstudien gefordert. Diese Forderungen wurden in der wissenschaftlichen Erörterung von nahezu allen Teilnehmern bekräftigt. Es bestand Übereinkunft, dass die derzeitige Studienlage zu kurzwirksamen Insulinanaloga bei Typ 1 Diabetes unzureichend ist.

Tatsächlich ist auffällig, dass hochwertige Langzeitstudien, die primär den Nachweis eines patientenrelevanten Nutzens zum Ziel haben, fast vollständig fehlen, obwohl einer der untersuchten Wirkstoffe (Insulin Lispro) bereits seit etwa 10 Jahren für die Diabetesbehandlung zugelassen und marktpäsent ist. In diesem Zusammenhang ist es als ebenfalls nicht nachvollziehbar anzusehen, dass zur Anwendung von Insulinanaloga bei Kindern und Jugendlichen Langzeitstudien vorliegen, diese aber bislang nicht vollständig veröffentlicht und von der Firma Novo Nordisk, die an der Durchführung dieser Studien beteiligt war, nicht bereit gestellt wurden. Das Argument, die Durchführung randomisierter, kontrollierter Langzeitstudien mit Kindern und Jugendlichen sei vor allem auch unter dem ethischen Aspekt grundsätzlich nicht möglich, lässt sich in Kenntnis der Existenz solcher Studien nicht aufrecht erhalten. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird aufgezeigt, an welchen Punkten darüber hinaus Forschungsbedarf besteht. Dieses ist vornehmlich bei der Untersuchung von Patientengruppen mit häufigen schwerwiegenden Hypoglykämien der Fall, wo sich aus der momentanen Datenlage nicht eindeutig belegen lässt, ob ein Vorteil für die Insulinanaloga besteht, die vorliegenden Daten jedoch als Anlass für die Formulierung solcher Hypothesen dienen können, denen entsprechend nachzugehen ist. Weiterhin erscheint es dringend erforderlich, dass Studien zur Untersuchung der Notwendigkeit eines festen Spritz-Ess-Abstands bei der Anwendung von Humaninsulin durchgeführt werden. Dies könnte zum Beispiel dergestalt geschehen, dass in verblindeten Langzeitstudien ein

kurzwirksames Insulinanalogon mit Humaninsulin jeweils ohne Vorgabe eines festen Spritz-Ess-Abstands verglichen wird. Durch derartige Studien würde zum einen die Verzerrungsmöglichkeit, die sich auf Grund eines offenen Studiendesigns ergibt, minimiert, zum anderen würde sich dieses Design an der tatsächlichen Umsetzung durch die Patienten orientieren, die in den meisten Fällen einen z.B. vom Arzt empfohlenen festen Spritz-Ess-Abstand nicht einhalten, sondern die für sie individuell beste Vorgehensweise wählen [80]. Dabei wäre es sinnvoll, entweder auf eine Ausrichtung der Therapie primär hinsichtlich der Senkung postprandialer Blutzuckerwerte zu verzichten, oder aber durch entsprechende Planung (Dauer, Fallzahl, Zielkriterien) die Studie so auszurichten, dass die Hypothese „Reduktion von Folgekomplikationen durch gezielte Senkung postprandialer Blutzuckerwerte“ überprüft wird. Es ist ein wesentliches Ergebnis des vorliegenden Berichts und der eingegangenen Stellungnahmen, dass zu 2 seit Jahren für die Anwendung kurzwirksamer Insulinanaloga vorgebrachten Argumente (Notwendigkeit der Vorgabe eines festen Spritz-Ess-Abstandes von 30 bis 45 Minuten unter Humaninsulin, Reduktion des Risikos für Folgekomplikationen durch die Senkung postprandialer Blutzuckerwerte) adäquate Untersuchungen fehlen.

7 FAZIT

Erwachsene Patienten

Der Nutzen von Insulin Aspart im Vergleich mit Humaninsulin bei erwachsenen Patienten ist auf Grund fehlender oder mangelhafter Daten unklar und ein Zusatznutzen damit nicht belegt.

Bei Patienten, bei denen nicht ein über das übliche Maß hinaus erhöhtes Hypoglykämierisiko besteht, liefern die Studien zu Insulin Lispro in der Gesamtschau ähnliche Ergebnisse im Vergleich zu Humaninsulin. Für Patienten mit einem erhöhten Risiko für schwerwiegende Hypoglykämien ist auf Grundlage der vorliegenden Daten unklar, ob Insulin Lispro einen Zusatznutzen hat.

Wegen fehlender Daten gibt es keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Insulin Glulisin gegenüber Humaninsulin.

Es gibt einen Hinweis für einen Zusatznutzen von Insulin Lispro gegenüber Insulin Glulisin. Dieser Hinweis beruht ausschließlich auf einer geringeren Rate schwerwiegender nächtlicher Hypoglykämien unter Insulin Lispro, die in einer Studie beobachtet wurde. Weitere direkte Vergleichsstudien zwischen 2 kurzwirksamen Insulinanaloga lagen nicht vor.

Der Nutzen der Insulinanaloga für die Insulinpumpentherapie ist unklar. Es liegen lediglich Kurzzeitstudien vor, anhand derer der patientenrelevante Nutzen der Insulinanaloga bei einer langfristigen Anwendung nicht bewertet werden kann.

Kinder und Jugendliche

Für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen sind von den kurzwirksamen Insulinanaloga lediglich Insulin Aspart und Insulin Lispro zugelassen. Der Nutzen dieser beiden Insulinanaloga bei Kindern und Jugendlichen ist unklar.

Es liegen lediglich Kurzzeitstudien vollständig publiziert vor, anhand derer der patientenrelevante Nutzen der Insulinanaloga bei einer langfristigen Anwendung nicht bewertet werden kann. Für Kinder und Jugendliche wurden auch Langzeitstudien identifiziert, die allerdings auf Grund fehlender vollständiger Publikationen sowie nicht zur Verfügung gestellter Daten seitens des Sponsors dieser Langzeitstudien (Novo Nordisk) nicht in die Nutzenbewertung eingeschlossen werden konnten. Derzeit können daher keine abschließenden Aussagen in Bezug auf den Nutzen der Insulinanaloga für Kinder und Jugendliche gemacht werden.

Dies gilt auch für eine Anwendung im Rahmen einer Insulinpumpentherapie.

8 LISTE DER EINGESCHLOSSENEN STUDIEN

Studien mit Insulin Aspart vs. Humaninsulin

Studie „035“

Home PD, Lindholm A, Riis A. Insulin aspart vs. human insulin in the management of long-term blood glucose control in type 1 diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *Diabet Med* 2000; 17(11): 762-770.

Bott U, Ebrahim S, Hirschberger S, Skovlund SE. Effect of the rapid-acting insulin analogue insulin aspart on quality of life and treatment satisfaction in patients with type 1 diabetes. *Diabet Med* 2003; 20(8): 626-634.

Clinical Trial Report, Study ANA/DCD/035/D,DK,N,S,SF,UK. A six-month multicentre, multinational, randomized, parallel, open-labelled, efficacy and safety comparison of Human Insulin Analogue X14 (Insulin Aspart) and Human Soluble Insulin as meal-related insulin in a multiple-injection regimen in Type 1 diabetic subjects. 18 May 1998. Übermittelt im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens durch die Firma Novo Nordisk.

Studie „036“

Raskin P, Guthrie RA, Leiter L, Riis A, Jovanovic L. Use of insulin aspart, a fast-acting insulin analog, as the mealtime insulin in the management of patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23(5): 583-588.

Clinical Trial Report, Study ANA/DCD/036/USA. A six-month multicentre, randomized, parallel, open-label, efficacy and safety comparison of the Human Insulin Analogue X14 (Insulin Aspart) and Regular Human Insulin as meal-related insulin in a multiple-injection regimen in subjects with Type 1 diabetes. 18 May 1998. Übermittelt im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens durch die Firma Novo Nordisk.

Studien mit Insulin Lispro vs. Humaninsulin

Studie „Z011“

Anderson JH, Jr, Brunelle RL, Koivisto VA, Trautmann ME, Vignati L, DiMarchi R. Improved mealtime treatment of diabetes mellitus using an insulin analogue. *Clin Ther* 1997; 19(1): 62-72.

Garg SK, Carmain JA, Braddy KC, Anderson JH, Vignati L, Jennings MK, et al. Pre-meal insulin analogue insulin lispro vs. Humulin R insulin treatment in young subjects with type 1 diabetes. *Diabet Med* 1996; 13(1): 47-52.

Clinical Study Report, Study F3Z-MC-IOAA(b)(1). LY275585 versus Humulin® R: Pre-Meal Therapy in Type I Diabetes. 13 May 1994. Übermittelt durch die Firma Lilly Deutschland GmbH.

Studie „Z013“

Anderson JH,Jr, Brunelle RL, Koivisto VA, Trautmann ME, Vignati L, DiMarchi R. Improved mealtime treatment of diabetes mellitus using an insulin analogue. Clin Ther 1997; 19(1): 62-72.

Garg SK, Carmain JA, Braddy KC, Anderson JH, Vignati L, Jennings MK, et al. Pre-meal insulin analogue insulin lispro vs. Humulin R insulin treatment in young subjects with type 1 diabetes. Diabet Med 1996; 13(1): 47-52.

Clinical Study Report, Study F3Z-MC-IOAC(b)(1). LY275585 versus Humulin® R: Pre-Meal Therapy in Type I Diabetes. 29 July 1994. Übermittelt durch die Firma Lilly Deutschland GmbH.

Studie „Z015“

Garg SK, Carmain JA, Braddy KC, Anderson JH, Vignati L, Jennings MK, et al. Pre-meal insulin analogue insulin lispro vs. Humulin R insulin treatment in young subjects with type 1 diabetes. Diabet Med 1996; 13(1): 47-52.

Clinical Study Report, Study F3Z-MC-IOAE(b)(1). LY275585 versus Humulin® R: Pre-Meal Therapy in New Patients with Type I Diabetes. 29 August 1994. Übermittelt durch die Firma Lilly Deutschland GmbH.

Studie „GVAD“

Ferguson SC, Strachan MW, Janes JM, Frier BM. Severe hypoglycaemia in patients with type 1 diabetes and impaired awareness of hypoglycaemia: a comparative study of insulin lispro and regular human insulin. Diabetes Metab Res Rev 2001; 17(4): 285-291.

Protocol F3Z-BP-GVADa for diabetes mellitus. Study to assess the effects of insulin lispro on the incidence of severe hypoglycaemia in IDDM patients with impaired hypoglycaemia awareness. 3 March 1997. Übermittelt durch die Firma Lilly Deutschland GmbH.

Statistical Report F3Z-BP-GVAD. Study to assess the effects of insulin lispro on the incidence of severe hypoglycaemia in normal clinical practice. Erstellungsdatum unbekannt. Übermittelt durch die Firma Lilly Deutschland GmbH.

Recasens 2003

Recasens M, Aguilera E, Morinigo R, Casamitjana R, Nicoletti F, Gomis R, et al. Insulin lispro is as effective as regular insulin in optimising metabolic control and preserving beta-cell function at onset of type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 2003; 60(3): 153-159.

Persson 2002

Persson B, Swahn ML, Hjertberg R, Hanson U, Nord E, Nordlander E, et al. Insulin lispro therapy in pregnancies complicated by type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 2002; 58(2): 115-121.

Studien mit Insulin Glulisin vs. Insulin Lispro

Studie „3001“ (einschließlich Extensionsstudie 3011)

Dreyer M, Prager R, Robinson A, Busch K, Ellis G, Souhami E, et al. Efficacy and safety of insulin glulisine in patients with type 1 diabetes. *Horm Metab Res* 2005; 37(11): 702-707.

Clinical Study Report, HMR1964/3001. 26-week, multinational, multicenter, controlled, open, 1:1 randomized, parallel, clinical trial comparing HMR1964 with insulin lispro injected subcutaneously in subjects with type 1 diabetes mellitus also using insulin glargine and which lead into a comparative 26-week safety extension study (3011). 21 October 2003. Übermittelt durch die Firma Sanofi-Aventis Deutschland GmbH.

Clinical Study Report, HMR1964/3011. 26-week, multinational, multicenter, open clinical extension trial to assess 1 year safety of HMR1964 compared with insulin lispro injected subcutaneously in subjects with type 1 diabetes mellitus also using insulin glargine and previously participating in study HMR1964A/3001. 28 October 2003. Übermittelt durch die Firma Sanofi-Aventis Deutschland GmbH.

9 LITERATUR

1. Heise T, Heinemann L. Rapid and long-acting analogues as an approach to improve insulin therapy: an evidence-based medicine assessment. *Curr Pharm Des* 2001; 7(14): 1303-1325.
2. Oiknine R, Berbaum M, Mooradian AD. A critical appraisal of the role of insulin analogues in the management of diabetes mellitus. *Drugs* 2005; 65(3): 325-340.
3. Oduneye F. Insulin pumps, conventional and intensive multiple injection insulin therapy for type 1 diabetes mellitus. *Steer* 2002; 2(4): 1-8.
4. Jeffcoate SL. Diabetes control and complications: the role of glycated haemoglobin, 25 years on. *Diabet Med* 2004; 21(7): 657-665.
5. Buse JB. Should postprandial glucose be routinely measured and treated to a particular target? No! *Diabetes Care* 2003; 26(5): 1615-1618.
6. Gerich JE. Clinical significance, pathogenesis, and management of postprandial hyperglycemia. *Arch Intern Med* 2003; 163(11): 1306-1316.
7. Egger M, Davey Smith G, Stettler C, Diem P. Risk of adverse effects of intensified treatment in insulin-dependent diabetes mellitus: a meta-analysis. *Diabet Med* 1997; 14(11): 919-928.
8. King GL, Goodman AD, Buzney S, Moses A, Kahn CR. Receptors and growth-promoting effects of insulin and insulinlike growth factors on cells from bovine retinal capillaries and aorta. *J Clin Invest* 1985; 75(3): 1028-1036.
9. Drejer K. The bioactivity of insulin analogues from in vitro receptor binding to in vivo glucose uptake. *Diabetes Metab Rev* 1992; 8(3): 259-285.
10. Hansen BF, Danielsen GM, Drejer K, Sorensen AR, Wiberg FC, Klein HH et al. Sustained signalling from the insulin receptor after stimulation with insulin analogues exhibiting increased mitogenic potency. *Biochem J* 1996; 315(Pt 1): 271-279.
11. Ish-Shalom D, Christoffersen CT, Vorwerk P, Sacerdoti-Sierra N, Shymko RM, Naor D et al. Mitogenic properties of insulin and insulin analogues mediated by the insulin receptor. *Diabetologia* 1997; 40(Suppl 2): S25-S31.
12. Kurtzhals P, Schaffer L, Sorensen A, Kristensen C, Jonassen I, Schmid C et al. Correlations of receptor binding and metabolic and mitogenic potencies of insulin analogs designed for clinical use. *Diabetes* 2000; 49(6): 999-1005.
13. Kellerer M, Haring H. Insulin analogues: impact of cell model characteristics on results and conclusions regarding mitogenic properties. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2001; 109(1): 63-64.

14. Bundesärztekammer. Nationale Versorgungs-Leitlinie Diabetes mellitus Typ 2 (Korrigierte Version vom 1.4.2003). Berlin: ÄZQ; 2002.
15. European Medicines Agency. Apidra: scientific discussion. London: EMEA; 2005.
16. European Medicines Agency. Lispro: scientific discussion. London: EMEA; 2005.
17. European Medicines Agency. NovoRapid: scientific discussion. London: EMEA; 2004.
18. European Medicines Agency. NovoMix: scientific discussion. London: EMEA; 2004.
19. Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research. Application number 21-017/21-018: Humalog; medical review. Rockville (MD): FDA; 1999.
20. Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research. Application number 21-629: Apidra; pharmacology review. Rockville (MD): FDA; 2004.
21. Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research. Application number 20-986: NovoLog; pharmacology review. Rockville (MD): FDA; 2000.
22. Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research. Application number 21-172: Novolog Mix; pharmacology review. Rockville (MD): FDA; 2001.
23. Slieker LJ, Brooke GS, DiMarchi RD, Flora DB, Green LK, Hoffmann JA et al. Modifications in the B10 and B26-30 regions of the B chain of human insulin alter affinity for the human IGF-I receptor more than for the insulin receptor. *Diabetologia* 1997; 40(Suppl 2): S54-61.
24. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ). Nutzen-Risikobewertung von Insulinanaloga [Online-Text]. Letztes Update 04 Jul 2005 [Zugriff am 21 Aug 2006] http://www.akdae.de/20/55/Archiv/2004/88_20040214.html.
25. World Health Organization (Ed). Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: report of a WHO consultation; part 1; diagnosis and classification of diabetes mellitus. Geneva: WHO; 1999.
26. European Medicines Agency, Committee for Proprietary Medicinal Products. Note for guidance on clinical investigation of medicinal products in the treatment of diabetes mellitus. London: EMEA; 2002.
27. 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.
28. Brunelle BL, Llewelyn J, Anderson JH, Jr, Gale EA, Koivisto VA. Meta-analysis of the effect of insulin lispro on severe hypoglycemia in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 1998; 21(10): 1726-1731.
29. Lindholm A, Jensen LB, Home PD, Raskin P, Boehm BO, Rastam J. Immune responses to insulin aspart and biphasic insulin aspart in people with type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25(5): 876-882.

30. Anderson JH, Brunelle RL, Koivisto VA, Trautmann ME, Vignati L, DiMarchi R. Improved mealtime treatment of diabetes mellitus using an insulin analogue. *Clin Ther* 1997; 19(1): 62-72.
31. Fineberg SE, Huang J, Brunelle R, Gulliya KS, Anderson JH, Jr. Effect of long-term exposure to insulin lispro on the induction of antibody response in patients with type 1 or type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26(1): 89-96.
32. Cintora H, Rodrigues M, Klyver MI, Claus-Hermerg H, González G, Kanevsky D et al. Insulin aspártica versus insulina soluble humana: estudio comparativo cruzado en pacientes con diabetes tipo 1. *Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes* 2004; 38(4): 218-224.
33. Arslanian S, Foster C, Wright N, Stender S, Hu P, Hale P et al. Comparison of insulin aspart, regular insulin, and insulin lispro in basal bolus therapy with NPH to treat pediatric patients with type 1 diabetes mellitus [P2150]. *Diabetes* 2005; 54(Suppl 1): A517-A518.
34. Home PD, Lindholm A, Riis A. Insulin aspart vs. human insulin in the management of long-term blood glucose control in type 1 diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *Diabet Med* 2000; 17(11): 762-770.
35. Bott U, Ebrahim S, Hirschberger S, Skovlund SE. Effect of the rapid-acting insulin analogue insulin aspart on quality of life and treatment satisfaction in patients with Type 1 diabetes. *Diabet Med* 2003; 20(8): 626-634.
36. Raskin P, Guthrie RA, Leiter L, Riis A, Jovanovic L. Use of insulin aspart, a fast-acting insulin analog, as the mealtime insulin in the management of patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23(5): 583-588.
37. Dreyer M, Prager R, Robinson A, Busch K, Ellis G, Souhami E et al. Efficacy and safety of insulin glulisine in patients with type 1 diabetes. *Horm Metab Res* 2005; 37(11): 702-707.
38. Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research. Application number 20-986: Novolog; medical review. Rockville (MD): FDA; 2000.
39. Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research. Application number 20-986: NovoLog; statistical review. Rockville (MD): FDA; 2000.
40. Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research. Application number 20986/SE3003: NovoLog; medical review. Rockville (MD): FDA; 2001.
41. Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research. Application number 21-172: Novolog Mix; medical review. Rockville (MD): FDA; 2001.
42. Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research. Application number 21-629: Apidra; medical review. Rockville (MD): FDA; 2004.
43. Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research. Application number 21-629: Apidra; statistical review. Rockville (MD): FDA; 2004.

44. Garg SK, Carmain JA, Braddy KC, Anderson JH, Vignati L, Jennings MK et al. Pre-meal insulin analogue insulin lispro vs Humulin R insulin treatment in young subjects with type 1 diabetes. *Diabet Med* 1996; 13(1): 47-52.
45. Ferguson SC, Strachan MW, Janes JM, Frier BM. Severe hypoglycaemia in patients with type 1 diabetes and impaired awareness of hypoglycaemia: a comparative study of insulin lispro and regular human insulin. *Diabetes Metab Res Rev* 2001; 17(4): 285-291.
46. Holcombe JH, Zalani S, Arora VK, Mast CJ. Comparison of insulin lispro with regular human insulin for the treatment of type 1 diabetes in adolescents. *Clin Ther* 2002; 24(4): 629-638.
47. Deeb LC, Holcombe JH, Brunelle R, Zalani S, Brink S, Jenner M et al. Insulin lispro lowers postprandial glucose in prepubertal children with diabetes. *Pediatrics* 2001; 108(5): 1175-1179.
48. Scherthaner G, Wein W, Sandholzer K, Equiluz-Bruck S, Bates PC, Birkett MA. Postprandial insulin lispro: a new therapeutic option for type 1 diabetic patients. *Diabetes Care* 1998; 21(4): 570-573.
49. Wyatt JW, Frias JL, Hoyme HE, Jovanovic L, Kaaja R, Brown F et al. Congenital anomaly rate in offspring of mothers with diabetes treated with insulin lispro during pregnancy. *Diabet Med* 2005; 22(6): 803-807.
50. Tamas G, Marre M, Astorga R, Dedov I, Jacobsen J, Lindholm A et al. Glycaemic control in type 1 diabetic patients using optimised insulin aspart or human insulin in a randomised multinational study. *Diabetes Res Clin Pract* 2001; 54(2): 105-114.
51. Bergenstal R, Spencer M, Castle G, Roethke C, Keough J, Lau A et al. Intensive insulin management of type I and type II diabetes: a comparison of LysPro and regular human insulin. *Diabetes* 1994; 43(Suppl 1): A157.
52. Pankowska W, Wiedermann G, Nazim J, Szalecki M, Urban M. Insulin aspart continuous subcutaneous infusion in preschool children: superior caregiver satisfaction versus multi-injection therapy [P1780]. *Diabetes* ; 55(Suppl 1): A411.
53. Heller SR, Mathiesen E, Kinsley B, McCance D, Duran S, Bellaire S et al. Maternal hypoglycaemia and glycaemic control in pregnancy: a randomised trial comparing insulin aspart with human insulin in 322 subjects with type 1 diabetes [P0948]. *Diabetologia* 2006; 49(Suppl 1): 576.
54. Kaaja R, Hod M, Wisser G, Damm P, Dunnes F, Hansen A et al. Safety and perinatal outcome in pregnancy: a randomised trial comparing insulin aspart with human insulin in 322 subjects with type 1 diabetes [P0949]. *Diabetologia* 2006; 49(Suppl 1): 577.
55. Scheen AJ, Letiexhe MR, Lefebvre PJ. Minimal influence of the time interval between injection of regular insulin and food intake on blood glucose control of type 1 diabetic patients on a basal-bolus insulin scheme. *Diabetes Metab* 1999; 25(2): 157-162.

56. Provenzano C, Vero R, Oliva A, Leto G, Puccio L, Vecci E et al. Lispro insulin in type 1 diabetic patients on a mediterranean or normal diet: a randomized, cross-over comparative study with regular insulin. *Diabetes Nutr Metab* 2001; 14(3): 133-139.
57. Siebenhofer A, Plank J, Berghold A, Narath M, Gfrerer R, Pieber TR. Short acting insulin analogues versus regular human insulin in patients with diabetes mellitus [Cochrane Review]. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; Issue 2. Chinchester: John Wiley & Sons Ltd.
58. Bott U, Mühlhauser I, Overmann H, Berger M. Validation of a diabetes-specific quality-of-life scale for patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 1998; 21(5): 757-769.
59. Bott U, Ebrahim S. Further development of an quality-of-life measure for IDDM patients [P286]. *Diabetologia* 1998; 41: A74.
60. Guyatt GH, Juniper EF, Walter SD, Griffith LE, Goldstein RS. Interpreting treatment effects in randomised trials. *BMJ* 1998; 316(7132): 690-693.
61. Bradley C. Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire (DTSQ). In: Bradley C (Ed). *Handbook of psychology and diabetes: a guide to psychological measurement in diabetes research and practice*. Chur: Harwood Academic Publishers; 1994. S. 111-132.
62. Bradley C, Meadows K, Sowden AJ. General well-being and satisfaction with treatment scales for use with people with insulin requiring diabetes: part 1: psychometric development and retranslation of the English, French and German versions. *Cochrane Database Syst Rev* 1992; Copenhagen: European Regional Office, World Health Organization.
63. Bradley C, Lewis KS. Measures of psychological well-being and treatment satisfaction developed from the responses of people with tablet-treated diabetes. *Diabet Med* 1990; 7(5): 445-451.
64. Bradley C. Diabetes treatment satisfaction questionnaire: change version for use alongside status version provides appropriate solution where ceiling effects occur. *Diabetes Care* 1999; 22(3): 530-532.
65. Bradley C, Plowright R, Stewart J, Witthaus E. Diabetes Treatment satisfaction questionnaire (change) in English and German evaluated in insulin glargine trials [P754]. *Diabetologia* 2000; 43(Suppl 1): A196.
66. Howorka K, Pumplra J, Schlusche C, Wagner-Nosiska D, Schabmann A, Bradley C. Dealing with ceiling baseline treatment satisfaction level in patients with diabetes under flexible, functional insulin treatment: assessment of improvements in treatment satisfaction with a new insulin analogue. *Qual Life Res* 2000; 9(8): 915-930.
67. Plowright R, Witthaus E, Bradley C. Psychometric evaluation of diabetes treatment satisfaction questionnaire in eight languages. *Proceedings of the British Psychological Society* 2000; 8(2): 43.
68. Lalli C, Ciofetta M, Del Sindaco P, Torlone E, Pampanelli S, Compagnucci P et al. Long-term intensive treatment of type 1 diabetes with the short-acting insulin analog

- lispro in variable combination with NPH insulin at mealtime. *Diabetes Care* 1999; 22(3): 468-477.
69. DeVries JH, Lindholm A, Jacobsen JL, Heine RJ, Home PD. A randomized trial of insulin aspart with intensified basal NPH insulin supplementation in people with type 1 diabetes. *Diabet Med* 2003; 20(4): 312-318.
70. Montori VM, Wang YG, Alonso-Coello P, Bhagra S. Systematic evaluation of the quality of randomized controlled trials in diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29(8): 1833-1838.
71. Del Sindaco P, Ciofetta M, Lalli C, Perriello G, Pampanelli S, Torlone E et al. Use of the short-acting insulin analogue lispro in intensive treatment of type 1 diabetes mellitus: importance of appropriate replacement of basal insulin and time-interval injection-meal. *Diabet Med* 1998; 15(7): 592-600.
72. Garg SK, Rosenstock J, Ways K. Optimized basal-bolus insulin regimens in type 1 diabetes: insulin glulisine versus regular human insulin in combination with basal insulin glargine. *Endocr Pract* 2005; 11(1): 11-17.
73. Europäisches Parlament, Rat der Europäischen Union. Verordnung (EG) Nr. 1901/2006 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 12. Dezember 2006 über Kinderarzneimittel und zur Änderung der Verordnung (EWG) Nr. 1768/92, der Richtlinien 2001/20/EG und 2001/83/EG sowie der Verordnung (EG) Nr. 726/2004. *Amtsblatt der Europäischen Union* 2006; 49(L378): 1-19.
74. Tubiana-Rufi N, Coutant R, Bloch J, Munz-Licha G, Delcroix C, Montaud-Raguideau N et al. Special management of insulin lispro in continuous subcutaneous insulin infusion in young diabetic children: a randomized cross-over study. *Horm Res* 2004; 62(6): 265-271.
75. Schäfermeyer MT. Insulinpumpentherapie mit Insulin Lispro versus Normalinsulin bei Diabetes mellitus Typ 1: doppelblinde Cross over-Studie unter Einbeziehung des Continuous Glucose Monitoring System (CGMS) [Dissertation]. Düsseldorf: Heinrich-Heine-Universität; 2006.
76. Ligthelm RJ, Mouritzen U, Lynggaard H, Landin-Olsson M, Fox C, le Devehat C et al. Biphasic insulin aspart given thrice daily is as efficacious as a basal-bolus insulin regimen with four daily injections: a randomised open-label parallel group four months comparison in patients with type 2 diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2006; 114(9): 511-519.
77. Nauck MA, Duran S, Kim D, Johns D, Northrup J, Festa A et al. A comparison of twice-daily exenatide and biphasic insulin aspart in patients with type 2 diabetes who were suboptimally controlled with sulfonylurea and metformin: a non-inferiority study. *Diabetologia* 2007; 50(2): 259-267.
78. Center for Drug Evaluation and Research. NDA 21-071 S-015 SE5. Avandia: Executive Summary [Online-Text]. [Zugriff am 01.02. 2007]. Gelesen unter: http://www.fda.gov/cder/foi/esum/2005/021071s015_Avandia_Exec_Summ_Clinical_BPCA.pdf.

79. Center for Drug Evaluation and Research. NDA 21-868, Statistical Review and Evaluation [Online-Text]. [Zugriff am 01.02. 2007]. Gelesen unter: http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/05/briefing/2005-4169B1_02_05-FDA-Clin-Stats-Efficacy.pdf.
80. Ahmed ABE, Badgandi M, Home PD. Intervall between insulin injection and meal in relation to glycated haemoglobin. *Pract Diab Int* 2001; 18(2): 51-56.
81. Danne T, Aman J, Schober E, Deiss D, Jacobsen JL, Friberg HH et al. A comparison of postprandial and preprandial administration of insulin aspart in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26(8): 2359-2364.
82. Danne T, Odendahl R, Naeke A, Schimmel U, Szczepanski R, Moeller J et al. Postprandial insulin aspart is preferred to preprandial human insulin by parents of preschool children with type 1 diabetes [P2765]. *Diabetes* 2005; 54(Suppl 1): A665.
83. Danne T, Becker RH, Heise T, Bittner C, Frick AD, Rave K. Pharmacokinetics, prandial glucose control, and safety of insulin glulisine in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28(9): 2100-2105.
84. Dimitriadis GD, Gerich JE. Importance of timing of preprandial subcutaneous insulin administration in the management of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1983; 6(4): 374-377.
85. Fairchild JM, Ambler GR, Genoud-Lawton CH, Westman EA, Chan A, Howard NJ et al. Insulin lispro versus regular insulin in children with type 1 diabetes on twice daily insulin. *Pediatr Diabetes* 2000; 1(3): 135-141.
86. Ford-Adams ME, Murphy NP, Moore EJ, Edge JA, Ong KL, Watts AP et al. Insulin lispro: a potential role in preventing nocturnal hypoglycaemia in young children with diabetes mellitus. *Diabet Med* 2003; 20(8): 656-660.
87. Gale EA. A randomized, controlled trial comparing insulin lispro with human soluble insulin in patients with type 1 diabetes on intensified insulin therapy. *Diabet Med* 2000; 17(3): 209-214.
88. Heinemann L, Heise T, Wahl LC, Trautmann ME, Ampudia J, Starke AA et al. Prandial glycaemia after a carbohydrate-rich meal in type I diabetic patients: using the rapid acting insulin analogue [Lys(B28), Pro(B29)] human insulin. *Diabet Med* 1996; 13(7): 625-629.
89. Heinemann L, Heise T, Jorgensen LN, Starke AA. Action profile of the rapid acting insulin analogue: human insulin B28Asp. *Diabet Med* 1993; 10(6): 535-539.
90. Heller SR, Colagiuri S, Vaaler S, Wolffenbuttel BH, Koelendorf K, Friberg HH et al. Hypoglycaemia with insulin aspart: a double-blind, randomised, crossover trial in subjects with type 1 diabetes. *Diabet Med* 2004; 21(7): 769-775.
91. Home PD, Lindholm A, Hylleberg B, Round P. Improved glycemic control with insulin aspart: a multicenter randomized double-blind crossover trial in type 1 diabetic patients. *Diabetes Care* 1998; 21(11): 1904-1909.

92. Jovanovic L, Giammattei J, Acquistapace M, Bornstein K, Sommermann E, Pettitt DJ. Efficacy comparison between preprandial and postprandial insulin aspart administration with dose adjustment for unpredictable meal size. *Clin Ther* 2004; 26(9): 1492-1497.
93. Kang S, Creagh FM, Peters JR, Brange J, Volund A, Owens DR. Comparison of subcutaneous soluble human insulin and insulin analogues (AspB9, GluB27; AspB10; AspB28) on meal-related plasma glucose excursions in type I diabetic subjects. *Diabetes Care* 1991; 14(7): 571-577.
94. Kinmonth AL, Baum JD. Timing of pre-breakfast insulin injection and postprandial metabolic control in diabetic children. *Br Med J* 1980; 280(6214): 604-606.
95. Lean ME, Ng LL, Tennison BR. Interval between insulin injection and eating in relation to blood glucose control in adult diabetics. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985; 290(6462): 105-108.
96. Rassam AG, Zeise TM, Burge MR, Schade DS. Optimal administration of lispro insulin in hyperglycemic type 1 diabetes. *Diabetes Care* 1999; 22(1): 133-136.
97. Rave K, Klein O, Frick AD, Becker RH. Advantage of premeal-injected insulin glulisine compared with regular human insulin in subjects with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29(8): 1812-1817.
98. Scherthaner G, Wein W, Shnawa N, Bates PC, Birkett MA. Preprandial vs. postprandial insulin lispro: a comparative crossover trial in patients with Type 1 diabetes. *Diabet Med* 2004; 21(3): 279-284.
99. Strachan MW, Frier BM. Optimal time of administration of insulin lispro: importance of meal composition. *Diabetes Care* 1998; 21(1): 26-31.
100. Witt MF, White NH, Santiago JV. Roles of site and timing of the morning insulin injection in type 1 diabetes. *J Pediatr* 1983; 103(4): 528-533.
101. International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes. ISPAD consensus guidelines for the management of type 1 diabetes mellitus in children and adolescents. Berlin: ISPAD; 2000.
102. Dreyer M, Berger M, Kiess W, Lüdecke HJ, Redaelli M, Schatz H et al. Evidenzbasierte Leitlinie: Therapie des Diabetes mellitus Typ 1. Bochum: Deutsche Diabetes-Gesellschaft e.V.
103. European Diabetes Policy Group 1998. A desktop guide to type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabet Med* 1999; 16(3): 253-266.
104. Hien P, Böhm B. Diabetes-Handbuch: eine Anleitung für Praxis und Klinik. Heidelberg: Springer; 2005.
105. Rosak C, Böhm BO. Behandlung mit Insulin. In: Mehnert H (Ed). *Diabetologie in Klinik und Praxis*. Stuttgart: Thieme; 2003. S. 235-269.
106. Schmeisl GW (Ed). *Schulungsbuch für Diabetiker*. München: Urban & Fischer; 2002.

107. Mühlhauser I, Spraul M, Berger M. Insulinsubstitutionstherapie inkl. Insulinpumpentherapie. In: Berger M (Ed). Diabetes mellitus. München: Urban & Fischer; 2000. S. 287-325.
108. Hürter P, Danne T. Ambulante Langzeitbehandlung. In: Hürter P, Danne T (Ed). Diabetes bei Kindern und Jugendlichen: Grundlagen, Klinik, Therapie. Heidelberg: Springer; 2005.
109. Dreyer M. Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1. Diabetologie und Stoffwechsel 2006; 1(Suppl 2): S203-S204.
110. Overmann H, Heinemann L. Injection-meal interval: recommendations of diabetologists and how patients handle it. Diabetes Res Clin Pract 1999; 43(2): 137-142.
111. Lindholm A, McEwen J, Riis AP. Improved postprandial glycemic control with insulin aspart: a randomized double-blind cross-over trial in type 1 diabetes. Diabetes Care 1999; 22(5): 801-805.
112. Brunner GA, Hirschberger S, Sendlhofer G, Wutte A, Ellmerer M, Balent B et al. Postprandial administration of the insulin analogue insulin aspart in patients with type 1 diabetes mellitus. Diabet Med 2000; 17(5): 371-375.
113. Mortensen HB, Lindholm A, Olsen BS, Hylleberg B. Rapid appearance and onset of action of insulin aspart in paediatric subjects with type 1 diabetes. Eur J Pediatr 2000; 159(7): 483-488.
114. Anderson JH, Jr., Brunelle RL, Koivisto VA, Pfützner A, Trautmann ME, Vignati L et al. Reduction of postprandial hyperglycemia and frequency of hypoglycemia in IDDM patients on insulin-analog treatment. Diabetes 1997; 46(2): 265-270.
115. Zinman B, Tildesley H, Chiasson JL, Tsui E, Strack T. Insulin lispro in CSII: results of a double-blind crossover study. Diabetes 1997; 46(3): 440-443.
116. Valle D, Santoro D, Bates P, Scarpa L. Italian multicentre study of intensive therapy with insulin lispro in 1184 patients with Type 1 diabetes. Diabetes Nutr Metab 2001; 14(3): 126-132.
117. Renner R, Pfützner A, Trautmann M, Harzer O, Sauter K, Landgraf R. Use of insulin lispro in continuous subcutaneous insulin infusion treatment: results of a multicenter trial. Diabetes Care 1999; 22(5): 784-788.
118. Davidson J. Should postprandial glucose be measured and treated to a particular target? Yes. Diabetes Care 2003; 26(6): 1919-1921.
119. Tupola S, Komulainen J, Jaaskelainen J, Sipila I. Post-prandial insulin lispro vs. human regular insulin in prepubertal children with Type 1 diabetes mellitus. Diabet Med 2001; 18(8): 654-658.
120. Kotsanos JG, Vignati L, Huster W, Andrejasich C, Boggs MB, Jacobson AM et al. Health-related quality-of-life results from multinational clinical trials of insulin lispro: assessing benefits of a new diabetes therapy. Diabetes Care 1997; 20(6): 948-958.

121. Annuzzi G, Del Prato S, Arcari R, Bellomo Damato A, Benzi L, Bruttomesso D et al. Preprandial combination of lispro and NPH insulin improves overall blood glucose control in type 1 diabetic patients: a multicenter randomized crossover trial. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2001; 11(3): 168-175.
122. Holleman F, Schmitt H, Rottiers R, Rees A, Symanowski S, Anderson JH. Reduced frequency of severe hypoglycemia and coma in well-controlled IDDM patients treated with insulin lispro. *Diabetes Care* 1997; 20(12): 1827-1832.
123. Johansson UB, Adamson UC, Lins PE, Wredling RA. Improved blood glucose variability, HbA1c insuman Infusat and less insulin requirement in IDDM patients using insulin lispro in CSII. *Diabetes Metab* 2000; 26(3): 192-196.
124. Heinemann L. Hypoglycemia and insulin analogues: is there a reduction in the incidence? *J Diabetes Complications* 1999; 13(2): 105-114.
125. Ioannidis JP, Lau J. Completeness of safety reporting in randomized trials: an evaluation of 7 medical areas. *JAMA* 2001; 285(4): 437-443.
126. Loke YK, Derry S. Reporting of adverse drug reactions in randomised controlled trials: a systematic survey. *BMC Clin Pharmacol* 2001; 1: 3.
127. Stammberger I, Seipke G, Bartels T. Insulin glulisine: a comprehensive preclinical evaluation. *Int J Toxicol* 2006; 25(1): 25-33.
128. Ciaraldi TP, Phillips SA, Carter L, Aroda V, Mudaliar S, Henry RR. Effects of the rapid-acting insulin analog glulisine on cultured human skeletal muscle cells: comparisons with insulin and insulin-like growth factor I. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(10): 5551-5558.
129. Hennige AM, Lehmann R, Weigert C, Moeschel K, Schäuble M, Metzinger E et al. Insulin glulisine: insulin receptor signaling characteristics in vivo. *Diabetes* 2005; 54(2): 361-366.
130. Rakatzi I, Seipke G, Eckel J. LysB3, GluB29] insulin: a novel insulin analog with enhanced beta-cell protective action. *Biochem Biophys Res Commun* 2003; 310(3): 852-859.
131. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Kurzwirksame Insulinaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2: Auftrag A05-04. Abschlussbericht Version 1.0. Köln: IQWiG; 2005.
132. Rami B, Dost A, Geist S, Kapellen T, Klinkert C, Reiners-Franz W et al. Changes of insulin therapy after the introduction of insulin analogues in children and adolescents with diabetes mellitus type 1 in Germany and Austria [P45]. *Pediatr Diabetes* 2005; 6(Suppl 3): 44-45.
133. Wagner VM, Grabert M, Holl RW. Severe hypoglycaemia, metabolic control and diabetes management in children with type 1 diabetes in the decade after the Diabetes Control and Complications Trial: a large-scale multicentre study. *Eur J Pediatr* 2005; 164(2): 73-79.

134. National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Type 1 Diabetes: diagnosis and management of type 1 diabetes in adults; Quick reference guide; Clinical Guideline 15. London: National Institute for Clinical Excellence; 2004.
135. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Insulin therapy in type 1 diabetes. Canadian Journal of Diabetes 2003; 27(Suppl 2): S32-S36.
136. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Guideline development process [Online-Text]. Letztes Update 2006 [Zugriff am 29. Sep 2006 <http://www.sign.ac.uk/methodology/index.html>].
137. International Diabetes Federation. Global guideline for type 2 diabetes. Brüssel: IDF; 2005.
138. Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment. Insulin lispro: a critical evaluation. Ottawa: CCOHTA; 1999.
139. Sackett DL, Rosenberg WMC, Gray JAM, Haynes RB, Richardson WS. Was ist Evidenz-basierte Medizin und was nicht? MMW Munch Med Wochenschr 1997; 139(44): 644-645.
140. Plank J, Wutte A, Brunner G, Siebenhofer A, Semlitsch B, Sommer R et al. A direct comparison of insulin aspart and insulin lispro in patients with type 1 diabetes. Diabetes Care 2002; 25(11): 2053-2057.
141. Homko C, Deluzio A, Jimenez C, Kolaczynski JW, Boden G. Comparison of insulin aspart and lispro: pharmacokinetic and metabolic effects. Diabetes Care 2003; 26(7): 2027-2031.
142. Colquitt J, Royle P, Waugh N. Are analogue insulins better than soluble in continuous subcutaneous insulin infusion? Results of a meta-analysis. Diabetic Med 2003; 20(10): 863-866.
143. Siebenhofer A, Plank J, Berghold A, Horvath K, Sawicki PT, Beck P et al. Meta-analysis of short-acting insulin analogues in adult patients with type 1 diabetes: continuous subcutaneous insulin infusion versus injection therapy. Diabetologia 2004; 47(11): 1895-1905.
144. Holmes G, Galitz L, Hu P, Lyness W. Pharmacokinetics of insulin aspart in obesity, renal impairment, or hepatic impairment. Br J Clin Pharmacol 2005; 60(5): 469-476.
145. Rave K, Heise T, Pfützner A, Heinemann L, Sawicki PT. Impact of diabetic nephropathy on pharmacodynamic and Pharmacokinetic properties of insulin in type 1 diabetic patients. Diabetes Care 2001; 24(5): 886-890.
146. Higgins JPT, Green S (Ed). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions 4.2.6. Chichester: John Wiley & Sons Ltd.; 2006.
147. Elbourne DR, Altman DG, Higgins JP, Curtin F, Worthington HV, Vail A. Meta-analyses involving cross-over trials: methodological issues. Int J Epidemiol 2002; 31(1): 140-149.

148. Mortensen H, Kocova M, Teng LY, Keiding J, Bruckner I, Philotheou A. Biphasic insulin aspart vs. human insulin in adolescents with type 1 diabetes on multiple daily insulin injections. *Pediatr Diabetes* 2006; 7(1): 4-10.
149. Bode B, Weinstein R, Bell D, McGill J, Nadeau D, Raskin P et al. Comparison of insulin aspart with buffered regular insulin and insulin lispro in continuous subcutaneous insulin infusion: a randomized study in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25(3): 439-444.
150. Hoogma RP, Schumicki D. Safety of insulin glulisine when given by continuous subcutaneous infusion using an external pump in patients with type 1 diabetes. *Horm Metab Res* 2006; 38(6): 429-433.
151. Melki V, Renard E, Lassmann-Vague V, Boivin S, Guerci B, Hanaire-Broutin H et al. Improvement of HbA1c and blood glucose stability in IDDM patients treated with lispro insulin analog in external pumps. *Diabetes Care* 1998; 21(6): 977-982.
152. Raskin P, Holcombe JH, Tamborlane WV, Malone JI, Strowig S, Ahern JA et al. A comparison of insulin lispro and buffered regular human insulin administered via continuous subcutaneous insulin infusion pump. *J Diabetes Complications* 2001; 15(6): 295-300.
153. Schmauss S, König A, Landgraf R. Human insulin analogue [LYS(B28), PRO(B29)]: the ideal pump insulin? *Diabet Med* 1998; 15(3): 247-249.
154. Tsui EY, Chiasson JL, Tildesley H, Barnie A, Simkins S, Strack T et al. Counterregulatory hormone responses after long-term continuous subcutaneous insulin infusion with lispro insulin. *Diabetes Care* 1998; 21(1): 93-96.

ANHANG A - SUCHSTRATEGIE

Erstrecherche, Suchdatum: 15.04.2005

Suchmaske: Ovid

Datenbanken: MEDLINE 66, Pre-MEDLINE, EMBASE 88, CENTRAL

#	Abfrage	Treffer
1	(Lyspro\$ or Lispro\$).ti,ab,ot.	1058
2	(Lys\$B28 or B28Lys\$ or (lys\$ adj1 B28)).ti,ab,ot.	107
3	(Pro\$B29 or B29Pro\$ or (pro\$ adj1 B29)).ti,ab,ot.	166
4	humalog\$.ti,ab,ot,tn.	618
5	133107-64-9.rm.	1591
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	2024
7	(insulin\$ adj1 aspart\$).ti,ab,ot.	308
8	(Asp\$B28 or B28Asp\$ or (asp\$ adj1 B28)).ti,ab,ot.	54
9	(Novorapid\$ or Novolog\$).ti,ab,ot,tn.	214
10	116094-23-6.rm.	417
11	7 or 8 or 9 or 10	669
12	(Glulisin\$ or Glulysin\$).ti,ab,ot.	17
13	(Glu\$B29 or B29Glu\$ or (glu\$ adj1 B29)).ti,ab,ot.	6
14	(Lys\$B3 or B3Lys\$ or (lys\$ adj1 B3)).ti,ab,ot.	22
15	Apidra\$.ti,ab,ot,tn.	18
16	207748-29-6.rm.	19
17	12 or 13 or 14 or 15 or 16	60
18	6 or 11 or 17	2357
19	(insulin\$ adj6 (analog\$ or derivat\$)).ti,ab,ot.	4240
20	((shortacting or fastacting or rapidacting) adj6 insulin\$).ti,ab,ot.	8
21	((short\$ or fast\$ or rapid\$) adj1 acting adj6 insulin\$).ti,ab,ot.	1219
22	((novel or new) adj6 insulin\$).ti,ab,ot.	5859
23	19 or 20 or 21 or 22	10052
24	exp insulin/aa	1909
25	exp Insulin Derivative/	928
26	24 or 25	2837
27	23 or 26	11429
28	exp Diabetes Mellitus/	310557
29	diabet\$.ti,ab,ot.	330905
30	mellitu\$.ti,ab,ot.	109729
31	IDDM.ti,ab,ot.	12193
32	MODY.ti,ab,ot.	825
33	NIDDM.ti,ab,ot.	12968
34	(T1DM or T2DM or ((T1 or T2) adj1 DM)).ti,ab,ot.	913
35	(insulin\$ depend\$ or insulin?depend\$ or noninsulin\$ or noninsulin?depend\$).ti,ab,ot.	47808
36	((mature or late) adj onset\$ adj6 diabet\$).ti,ab,ot.	339
37	(typ\$ adj6 diabet\$).ti,ab,ot.	74287
38	30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35 or 36 or 37	172756
39	exp Diabetes Insipidus/	7722
40	insipid\$.ti,ab,ot.	6779
41	39 or 40	9285
42	28 or 38	344766

43	42 or (29 not (41 not 42))	391141
44	controlled clinical trial.pt.	133623
45	controlled clinical trials/	331109
46	randomized controlled trial.pt.	387133
47	randomized controlled trials/	134263
48	random allocation/	86908
49	cross-over studies/	43604
50	double-blind method/	196659
51	single-blind method/	19233
52	44 or 45 or 46 or 47 or 48 or 49 or 50 or 51	939549
53	((singl\$ or doubl\$ or trebl\$ or tripl\$) adj6 (blind\$ or mask\$)).ti,ab,ot.	230122
54	((random\$ or cross-over or crossover) adj25 (trial\$ or study or studies or intervention\$ or investigat\$ or experiment\$ or design\$ or method\$ or group\$ or evaluation or evidenc\$ or data or test\$ or condition\$)).ti,ab,ot.	672686
55	(random\$ adj25 (cross over or crossover)).ti,ab,ot.	44900
56	53 or 54 or 55	745618
57	52 or 56	1237743
58	exp meta-analysis/	26967
59	meta analysis.pt.	10659
60	(metaanaly\$ or meta analy\$).ti,ab,ot.	25815
61	58 or 59 or 60	46468
62	exp biomedical technology assessment/	9843
63	hta.ti,ab,ot.	840
64	((biomed\$ or health\$) adj6 technolog\$ adj6 assessment\$).ti,ab,ot.	1522
65	62 or 63 or 64	11222
66	exp "Review Literature"/	8377
67	((review\$ or search\$) adj25 (medical databas\$ or medline or pubmed or embase or cochrane or systemat\$)).ti,ab,ot.	46292
68	66 or 67	53905
69	addresses.pt.	2396
70	bibliography.pt.	12134
71	biography.pt.	108214
72	case reports.pt.	1165447
73	clinical conference.pt.	4390
74	comment.pt.	276703
75	conference abstract.pt.	1126
76	conference paper.pt.	520784
77	congresses.pt.	41229
78	consensus development conference nih.pt.	489
79	consensus development conference.pt.	4514
80	dictionary.pt.	476
81	directory.pt.	6273
82	editorial.pt.	313373
83	festschrift.pt.	912
84	historical article.pt.	216400
85	interview.pt.	16286
86	lectures.pt.	3289
87	legal cases.pt.	6746
88	legislation.pt.	1649
89	letter.pt.	818677
90	newspaper article.pt.	13560
91	note.pt.	175296
92	patient education handout.pt.	1351

93	periodical index.pt.	300
94	review of reported cases.pt.	51728
95	technical report.pt.	1214
96	69 or 70 or 71 or 72 or 73 or 74 or 75 or 76 or 77 or 78 or 79 or 80 or 81 or 82 or 83 or 84 or 85 or 86 or 87 or 88 or 89 or 90 or 91 or 92 or 93 or 94 or 95	3243486
97	exp Animals/	11688850
98	exp animal/	11684209
99	exp animals/	11688850
100	animal experiment.sh.	677564
101	97 or 98 or 99 or 100	12323065
102	exp Humans/	8742154
103	exp human/	13101954
104	102 or 103	13101954
105	101 not 104	3518823
106	18 or 27	12353
107	106 and 43	6599
108	57 not 96	1148575
109	61 or 65 or 68	101745
110	107 and 108	1621
111	107 and 109	136
112	110 or 111	1659
113	112 not 105	1651
114	remove duplicates from 113	973

Korrigierte Erstrecherche für die Datenbank „CENTRAL“, Suchdatum: 14.05.2005**Suchmaske: Ovid****Datenbanken: CENTRAL**

#	Abfrage	Treffer
1	(Lyspro\$ or Lispro\$).ti,ab,ot.	174
2	(Lys\$B28 or B28Lys\$ or (lys\$ adj1 B28)).ti,ab,ot.	15
3	(Pro\$B29 or B29Pro\$ or (pro\$ adj1 B29)).ti,ab,ot.	14
4	humalog\$.ti,ab,ot,tn.	26
5	133107-64-9.rn.	0
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	184
7	(insulin\$ adj1 aspart\$).ti,ab,ot.	51
8	(Asp\$B28 or B28Asp\$ or (asp\$ adj1 B28)).ti,ab,ot.	8
9	(Novorapid\$ or Novolog\$).ti,ab,ot,tn.	2
10	116094-23-6.rn.	0
11	7 or 8 or 9 or 10	56
12	(Glulisin\$ or Glulysin\$).ti,ab,ot.	0
13	(Glu\$B29 or B29Glu\$ or (glu\$ adj1 B29)).ti,ab,ot.	0
14	(Lys\$B3 or B3Lys\$ or (lys\$ adj1 B3)).ti,ab,ot.	0
15	Apidra\$.ti,ab,ot,tn.	0
16	207748-29-6.rn.	0
17	12 or 13 or 14 or 15 or 16	0
18	6 or 11 or 17	234
19	(insulin\$ adj6 (analog\$ or derivat\$)).ti,ab,ot.	223
20	((shortacting or fastacting or rapidacting) adj6 insulin\$).ti,ab,ot.	0
21	((short\$ or fast\$ or rapid\$) adj1 acting adj6 insulin\$).ti,ab,ot.	161
22	((novel or new) adj6 insulin\$).ti,ab,ot.	161
23	19 or 20 or 21 or 22	424
24	exp insulin/aa	219
25	exp Insulin Derivative/	0
26	24 or 25	219
27	23 or 26	499
28	exp Diabetes Mellitus/	2903
29	diabet\$.ti,ab,ot.	10301
30	mellitu\$.ti,ab,ot.	3358
31	IDDM.ti,ab,ot.	514
32	MODY.ti,ab,ot.	2
33	NIDDM.ti,ab,ot.	874
34	(T1DM or T2DM or ((T1 or T2) adj1 DM)).ti,ab,ot.	37
35	(insulin\$ depend\$ or insulin?depend\$ or noninsulin\$ or noninsulin?depend\$).ti,ab,ot.	2361
36	((mature or late) adj onset\$ adj6 diabet\$).ti,ab,ot.	4
37	(typ\$ adj6 diabet\$).ti,ab,ot.	3658
38	30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35 or 36 or 37	6804
39	exp Diabetes Insipidus/	33
40	insipid\$.ti,ab,ot.	42
41	39 or 40	47
42	28 or 38	8241
43	42 or (29 not (41 not 42))	10732
44	controlled clinical trial.pt.	66520
45	controlled clinical trials/	53
46	randomized controlled trial.pt.	192735
47	randomized controlled trials/	4520
48	random allocation/	19991
49	cross-over studies/	12365

50	double-blind method/	66444
51	single-blind method/	5420
52	44 or 45 or 46 or 47 or 48 or 49 or 50 or 51	254829
53	((singl\$ or doubl\$ or trebl\$ or tripl\$) adj6 (blind\$ or mask\$)).ti,ab,ot.	92085
54	((random\$ or cross-over or crossover) adj25 (trial\$ or study or studies or intervention\$ or investigat\$ or experiment\$ or design\$ or method\$ or group\$ or evaluation or evidenc\$ or data or test\$ or condition\$)).ti,ab,ot.	184284
55	(random\$ adj25 (cross over or crossover)).ti,ab,ot.	16582
56	53 or 54 or 55	214806
57	52 or 56	317330
58	exp meta-analysis/	149
59	meta analysis.pt.	382
60	(metaanaly\$ or meta analy\$).ti,ab,ot.	820
61	58 or 59 or 60	1025
62	exp biomedical technology assessment/	62
63	hta.ti,ab,ot.	32
64	((biomed\$ or health\$) adj6 technolog\$ adj6 assessment\$).ti,ab,ot.	15
65	62 or 63 or 64	108
66	exp "Review Literature"/	12
67	((review\$ or search\$) adj25 (medical databas\$ or medline or pubmed or embase or cochrane or systemat\$)).ti,ab,ot.	372
68	66 or 67	380
69	addresses.pt.	3
70	bibliography.pt.	4
71	biography.pt.	10
72	"case reports".pt.	1207
73	"clinical conference".pt.	2
74	comment.pt.	1379
75	"conference abstract".pt.	1125
76	"conference paper".pt.	1
77	congresses.pt.	40
78	"consensus development conference nih".pt.	0
79	"consensus development conference".pt.	8
80	dictionary.pt.	0
81	directory.pt.	0
82	editorial.pt.	267
83	festschrift.pt.	0
84	"historical article".pt.	44
85	interview.pt.	2
86	lectures.pt.	5
87	"legal cases".pt.	3
88	legislation.pt.	0
89	letter.pt.	4012
90	"newspaper article".pt.	129
91	note.pt.	0
92	"patient education handout".pt.	6
93	"periodical index".pt.	0
94	"review of reported cases".pt.	117
95	"technical report".pt.	8
96	69 or 70 or 71 or 72 or 73 or 74 or 75 or 76 or 77 or 78 or 79 or 80 or 81 or 82 or 83 or 84 or 85 or 86 or 87 or 88 or 89 or 90 or 91 or 92 or 93 or 94 or 95	7162
97	exp Animals/	4718
98	exp animal/	0
99	exp animals/	4718
100	"animal experiment".sh.	0
101	97 or 98 or 99 or 100	4718
102	exp Humans/	0
103	exp human/	0

104	102 or 103	0
105	101 not 104	4718
106	18 or 27	527
107	106 and 43	415
108	57 not 96	311506
109	61 or 65 or 68	1402
110	107 and 108	370
111	107 and 109	3
112	110 or 111	370
113	112 not 105	367
114	107 not 113	48

1. Nachrecherche, Suchdatum: 25.01.2006**Suchmaske: Ovid****Datenbanken: MEDLINE 66, Pre-MEDLINE, EMBASE 88, CENTRAL**

#	Abfrage	Treffer
1	(Lyspro\$ or Lispro\$).ti,ab,ot.	1156
2	(Lys\$B28 or B28Lys\$ or (lys\$ adj1 B28)).ti,ab,ot.	105
3	(Pro\$B29 or B29Pro\$ or (pro\$ adj1 B29)).ti,ab,ot.	160
4	humalog\$.ti,ab,ot,tn.	719
5	133107-64-9.rn.	1857
6	or/1-5	2312
7	(insulin\$ adj1 aspart\$).ti,ab,ot.	385
8	(Asp\$B28 or B28Asp\$ or (asp\$ adj1 B28)).ti,ab,ot.	59
9	(Novorapid\$ or Novolog\$).ti,ab,ot,tn.	283
10	116094-23-6.rn.	576
11	or/7-10	882
12	(Glulisin\$ or Glulysin\$).ti,ab,ot.	48
13	(Glu\$B29 or B29Glu\$ or (glu\$ adj1 B29)).ti,ab,ot.	11
14	(Lys\$B3 or B3Lys\$ or (lys\$ adj1 B3)).ti,ab,ot.	24
15	Apidra\$.ti,ab,ot,tn.	41
16	207748-29-6.rn.	72
17	or/12-16	122
18	6 or 11 or 17	2759
19	(insulin\$ adj6 (analog\$ or derivat\$)).ti,ab,ot.	4134
20	((shortacting or fastacting or rapidacting) adj6 insulin\$).ti,ab,ot.	8
21	((short\$ or fast\$ or rapid\$) adj1 acting adj6 insulin\$).ti,ab,ot.	1346
22	((novel or new) adj6 insulin\$).ti,ab,ot.	5495
23	or/19-22	9558
24	exp insulin/aa	2136
25	exp Insulin Derivative/	1065
26	or/24-25	3201
27	23 or 26	11128
28	exp Diabetes Mellitus/	334344
29	diabet\$.ti,ab,ot.	357317
30	mellitu\$.ti,ab,ot.	117106
31	IDDM.ti,ab,ot.	12277
32	MODY.ti,ab,ot.	876
33	NIDDM.ti,ab,ot.	13031
34	(T1DM or T2DM or ((T1 or T2) adj1 DM)).ti,ab,ot.	1283
35	(insulin\$ depend\$ or insulin?depend\$ or noninsulin\$ or noninsulin?depend\$).ti,ab,ot.	48265
36	((mature or late) adj onset\$ adj6 diabet\$).ti,ab,ot.	358
37	(typ\$ adj6 diabet\$).ti,ab,ot.	83347
38	or/30-37	186472
39	exp Diabetes Insipidus/	7978
40	insipid\$.ti,ab,ot.	6998
41	or/39-40	9613
42	28 or 38	371466
43	42 or (29 not (41 not 42))	422507
44	controlled clinical trial.pt.	138782
45	controlled clinical trials/	365528
46	randomized controlled trial.pt.	414024
47	randomized controlled trials/	147020
48	random allocation/	91714
49	cross-over studies/	47563

50	double-blind method/	207779
51	single-blind method/	21094
52	or/44-51	1014640
53	((singl\$ or doubl\$ or trebl\$ or tripl\$) adj6 (blind\$ or mask\$)).ti,ab,ot.	243040
54	((random\$ or cross-over or crossover) adj25 (trial\$ or study or studies or intervention\$ or investigat\$ or experiment\$ or design\$ or method\$ or group\$ or evaluation or evidenc\$ or data or test\$ or condition\$)).ti,ab,ot.	714665
55	(random\$ adj25 (cross over or crossover)).ti,ab,ot.	47451
56	or/53-55	790940
57	52 or 56	1325322
58	(18 or 27) and 43	6919
59	58 use cctr	470
60	58 and 57 use emed	1070
61	58 and 57 use prem	15
62	58 and 57 use mesz	517
63	59 and (new.uf. or "2005".yr. or "2006".yr.)	32
64	limit 59 to embase [Limit not valid in: EMBASE,Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations,Ovid MEDLINE(R); records were retained]	65
65	limit 59 to medline [Limit not valid in: EMBASE,Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations,Ovid MEDLINE(R); records were retained]	388
66	59 not (64 or 65)	17
67	or/63,66	49
68	60 and (2005\$ or 2006\$).ew.	227
69	62 and ((2005\$ or 2006\$).ed. or 2006\$.up.)	96
70	or/61,67-69 EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials <1st Quarter 2006> (49) EMBASE <1988 to 2006 Week 03> (227) Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations <January 24, 2006> (15) Ovid MEDLINE(R) <1966 to January Week 2 2006> (96)	387

2. Nachrecherche, Suchdatum: 18.08.2006**Suchmaske: Ovid****Datenbanken: MEDLINE 96, Pre-MEDLINE, EMBASE 96**

#	Abfrage	Treffer
1	(Lyspro\$ or Lispro\$).ti,ab,ot.	1005
2	(Lys\$B28 or B28Lys\$ or (lys\$ adj1 B28)).ti,ab,ot.	72
3	(Pro\$B29 or B29Pro\$ or (pro\$ adj1 B29)).ti,ab,ot.	100
4	humalog\$.ti,ab,ot,tn.	743
5	133107-64-9.rn.	1970
6	or/1-5	2210
7	(insulin\$ adj1 aspart\$).ti,ab,ot.	350
8	(Asp\$B28 or B28Asp\$ or (asp\$ adj1 B28)).ti,ab,ot.	34
9	(Novorapid\$ or Novolog\$).ti,ab,ot,tn.	319
10	116094-23-6.rn.	651
11	or/7-10	889
12	(Glulisin\$ or Glulysin\$).ti,ab,ot.	68
13	(Glu\$B29 or B29Glu\$ or (glu\$ adj1 B29)).ti,ab,ot.	11
14	(Lys\$B3 or B3Lys\$ or (lys\$ adj1 B3)).ti,ab,ot.	15
15	Apidra\$.ti,ab,ot,tn.	58
16	207748-29-6.rn.	114
17	or/12-16	164
18	6 or 11 or 17	2620
19	(insulin\$ adj6 (analog\$ or derivat\$)).ti,ab,ot.	2482
20	((shortacting or fastacting or rapidacting) adj6 insulin\$).ti,ab,ot.	7
21	((short\$ or fast\$ or rapid\$) adj1 acting adj6 insulin\$).ti,ab,ot.	959
22	((novel or new) adj6 insulin\$).ti,ab,ot.	3974
23	or/19-22	6189
24	exp insulin/aa	1114
25	exp Insulin Derivative/	950
26	or/24-25	2064
27	23 or 26	7150
28	exp Diabetes Mellitus/	202437
29	diabet\$.ti,ab,ot.	221036
30	mellitu\$.ti,ab,ot.	71140
31	IDDM.ti,ab,ot.	5694
32	MODY.ti,ab,ot.	709
33	NIDDM.ti,ab,ot.	6426
34	(T1DM or T2DM or ((T1 or T2) adj1 DM)).ti,ab,ot.	1511
35	(insulin\$ depend\$ or insulin?depend\$ or noninsulin\$ or noninsulin?depend\$).ti,ab,ot.	19114
36	((mature or late) adj onset\$ adj6 diabet\$).ti,ab,ot.	242
37	(typ\$ adj6 diabet\$).ti,ab,ot.	68301
38	or/30-37	121429
39	exp Diabetes Insipidus/	3332
40	insipid\$.ti,ab,ot.	3110
41	or/39-40	4171
42	28 or 38	226049
43	42 or (29 not (41 not 42))	260629
44	controlled clinical trial.pt.	26271
45	controlled clinical trials/	323549
46	randomized controlled trial.pt.	123837
47	randomized controlled trials/	130633
48	random allocation/	38769
49	cross-over studies/	29842
50	double-blind method/	84480

51	single-blind method/	12665
52	or/44-51	549027
53	((singl\$ or doubl\$ or trebl\$ or tripl\$) adj6 (blind\$ or mask\$)).ti,ab,ot.	84848
54	((random\$ or cross-over or crossover) adj25 (trial\$ or study or studies or intervention\$ or investigat\$ or experiment\$ or design\$ or method\$ or group\$ or evaluation or evidenc\$ or data or test\$ or condition\$)).ti,ab,ot.	390852
55	(random\$ adj25 (cross over or crossover)).ti,ab,ot.	19962
56	or/53-55	408926
57	52 or 56	723749
58	(18 or 27) and 43	5569
59	58 and 57	1587
60	59 and (2006\$.ew. or 2006\$.ed. or 2006\$.up.)	184

2. Nachrecherche, Suchdatum: 18.08.2006

Suchmaske: Cochrane via Wiley

Datenbanken: CENTRAL

#	Abfrage	Treffer
1	(Lyspro* or Lispro*):ti,ab,kw	206
2	(Lys*B28 or B28Lys*):ti,ab,kw	2
3	(Pro*B29 or B29Pro*):ti,ab,kw	2
4	humalog*:ti,ab,kw	28
5	(insulin* and aspart*):ti,ab,kw	138
6	(Asp*B28 or B28Asp*):ti,ab,kw	7
7	(Novorapid* or Novolog*):ti,ab,kw	3
8	(Glulisin* or Glulysin*):ti,ab,kw	7
9	(Glu*B29 or B29Glu*):ti,ab,kw	0
10	(Lys*B3 or B3Lys*):ti,ab,kw	0
11	Apidra*:ti,ab,kw	0
12	(#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11), in 2006	3

**ANHANG B - LISTE DER IM VOLLTEXT ÜBERPRÜFTEN, ABER
AUSGESCHLOSSENEN PUBLIKATIONEN MIT AUSSCHLUSSGRÜNDEN**

Nicht vordefinierte Zielintervention (Einschlusskriterium E2 nicht erfüllt)

1. Boivin SB. Assessment of in vivo stability of a new insulin preparation for implantable insulin pumps. A randomized multicenter prospective trial. EVADIAC Group. Evaluation Dans le diabete du Traitement par Implants Actifs. Diabetes Care 1999; 22(12): 2089-2090.
2. Kaplan W, Rodriguez LM, Smith OE, Haymond MW, Heptulla RA. Effects of mixing glargine and short-acting insulin analogs on glucose control. Diabetes Care 2004; 27(11): 2739-2740.

Sonstige Blutzucker senkende Behandlung unterschiedlich (Einschlusskriterium E4 nicht erfüllt)

1. Lalli C, Ciofetta M, Del Sindaco P, Torlone E, Pampanelli S, Compagnucci P, et al. Long-term intensive treatment of type 1 diabetes with the short-acting insulin analog lispro in variable combination with NPH insulin at mealtime. Diabetes Care 1999; 22(3): 468-477.
2. Roach P, Strack T, Arora V, Zhao Z. Improved glycaemic control with the use of self-prepared mixtures of insulin lispro and insulin lispro protamine suspension in patients with types 1 and 2 diabetes. Int J Clin Pract 2001; 55(3): 177-182.

Keine Angaben zu relevanten Zielkriterien (Einschlusskriterium E6 nicht erfüllt)

1. Fineberg NS, Fineberg SE, Anderson JH, Birkett MA, Gibson RG, Hufferd S. Immunologic effects of insulin lispro [Lys (B28), Pro (B29) human insulin] in IDDM and NIDDM patients previously treated with insulin. Diabetes 1996; 45(12): 1750-1754.
2. Lindholm A, Jensen LB, Home PD, Raskin P, Boehm BO, Rastam J. Immune responses to insulin aspart and biphasic insulin aspart in people with type 1 and type 2 diabetes. Diabetes Care 2002; 25(5): 876-882.

Keine RCT (Einschlusskriterium E7 nicht erfüllt)

1. New insulin combination studied. British Journal of Diabetes & Vascular Disease 2005; 5(5): 293.
2. Cypryk K, Sobczak M, Pertynska-Marczewska M, Zawodniak-Szalapska M, Szymczak W, Wilczynski J, et al. Pregnancy complications and perinatal outcome in diabetic women

- treated with Humalog (insulin lispro) or regular human insulin during pregnancy. Medical Science Monitor 2004; 10(2): I29-I32.
3. Erlich R. Insulin-based therapeutics: 10-14 June 2005, San Diego, CA, USA. Idrugs 2005; 8(8): 613-615.
 4. Garg SK, Anderson JH, Gerard LA, Mackenzie TA, Gottlieb PA, Jennings MK, et al. Impact of insulin lispro on HbA1c values in insulin pump users. Diabetes Obes Metab 2000; 2(5): 307-311.
 5. Garg S, Chase HP. Treatment of adolescents with type 1 diabetes mellitus. J Pediatr Endocrinol 2004; 17(5): 805-806.
 6. Garg SK. New insulin analogues. Diabetes Technology & Therapeutics 2005; 7(5): 813-817.
 7. Holt RIG. DIGAMI-2 - The optimal management of hyperglycaemia remains controversial. Diabetes Obes Metab 2005; 7(1): 110-116.
 8. Home PD, Hallgren P, Usadel KH, Sane T, Faber J, Grill V, et al. Pre-meal insulin aspart compared with pre-meal soluble human insulin in type 1 diabetes. Diabetes Research & Clinical Practice 2006; 71(2): 131-139.[§]
 9. Howorka K, Pumplra J, Schlusche C, Wagner-Nosiska D, Schabmann A, Bradley C. Dealing with ceiling baseline treatment satisfaction level in patients with diabetes under flexible, functional insulin treatment: assessment of improvements in treatment satisfaction with a new insulin analogue. Qual Life Res 2000; 9(8): 915-930.^{**}
 10. Lindholm A. New insulins in the treatment of diabetes mellitus. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2002; 16(3): 475-492.
 11. Loukovaara S, Immonen I, Teramo KA, Kaaja R. Progression of retinopathy during pregnancy in type 1 diabetic women treated with insulin lispro. Diabetes Care 2003; 26(4): 1193-1198.
 12. Rachmiel M, Perlman K, Daneman D. Insulin analogues in children and teens with type 1 diabetes: Advantages and caveats. Pediatr Clin North Am 2005; 52(6): 1651-1675.

[§] Die Publikation Home 2006 beschreibt die Extensionsphase der randomisierten, kontrollierten Studie 035, publiziert in Home 2000. Da mehr als 20% der ursprünglich randomisierten Patienten nicht mehr an der Extensionsstudie teilnahmen und zudem bez. der Studienabbrecher ein Ungleichgewicht zwischen den Gruppen bestand (16% aus der Insulin Aspart-Gruppe und 44% aus der Humaninsulin-Gruppe nahmen nicht an der Extensionsstudie teil) kann für die Extensionsphase nicht mehr von einer Vergleichbarkeit der Gruppen durch Randomisierung ausgegangen werden.

^{**} In der genannten Publikation werden die Ergebnisse einer nicht-randomisierten Studie und einer randomisierten Cross-Over-Studie dargestellt. Wesentliche Informationen zur randomisierten Studie fehlen oder finden sich nur im Appendix der Publikation. Aus diesem Grunde wurde die Publikation formal unter dem Kriterium „keine RCT“ eingeordnet. Auf Grund der Studiendauer (je Behandlungsphase < 24 Wochen) ist davon unabhängig die in der Publikation berichtete RCT für die Nutzenbewertung nicht relevant. Aus diesem Grund erfolgte auch keine Nachfrage an die Autoren zur Klärung offener Fragen zur Publikation.

Studiendauer unter 24 Wochen (Einschlusskriterium E8 nicht erfüllt)

1. Caixas A, Perez A, Payes A, Otal C, Carreras G, Ordonez-Llanos J, et al. Effects of a short-acting insulin analog (Insulin Lispro) versus regular insulin on lipid metabolism in insulin-dependent diabetes mellitus. *Metabolism: Clinical & Experimental* 1998; 47(4): 371-376.
2. Chan WB, Chow CC, Yeung VT, Chan JC, So WY, Cockram CS. Effect of insulin lispro on glycaemic control in Chinese diabetic patients receiving twice-daily regimens of insulin. *Chin Med J* 2004; 117(9): 1404-1407.
3. Holleman F. Pre-meal therapy with lispro insulin and regular insulin in IDDM patients. *Neth J Med* 1997; 50(5): A20-A21.
4. Laube H. Experience with Lispro-insulin in the intensified therapy of IDDM and NIDDM patients. *Diabetes und Stoffwechsel* 1996; 5(6): 273-276.
5. Lindholm A, McEwen J, Riis AP. Improved postprandial glycemic control with insulin aspart. A randomized double-blind cross-over trial in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 1999; 22(5): 801-805.
6. Rami B, Schober E. Postprandial glycaemia after regular and lispro insulin in children and adolescents with diabetes. *Eur J Pediatr* 1997; 156(11): 838-840.
7. Skrha J, Smahelova A, Andel M, Vrtovec M, Subic J, Kreze A, et al. Insulin lispro improves postprandial glucose control in patients with diabetes mellitus. *Sbornik Lekarsky* 2002; 103(1): 15-21.
8. Tubiana-Rufi N, Munz-Licha G. [Lispro analog and quality of life]. [French]. *Diabetes Metab* 1997; 23(Suppl 3): 58-62.
9. Vignati L, Anderson JH, Jr, Iversen PW. Efficacy of insulin lispro in combination with NPH human insulin twice per day in patients with insulin-dependent or non-insulin-dependent diabetes mellitus. Multicenter Insulin Lispro Study Group. *Clin Ther* 1997; 19(6): 1408-1421.

Nicht vordefinierte Publikationssprache (Einschlusskriterium E9 nicht erfüllt)

1. Iwamoto Y, Akanuma Y, Niimi H, Sasaki N, Tajima N, Kawamori R, et al. Comparison between insulin aspart and soluble human insulin in type 1 diabetes (IDDM) patients treated with basal-bolus insulin therapy - Phase III clinical trial in Japan. [Japanese]. *Journal of the Japan Diabetes Society* 2001; 44(10): 799-811.

Keine Vollpublikation verfügbar (Ausschlusskriterium A3)

1. Bergenstal R, Spencer M, Castle G, Roethke C, Keough J, Lau A, et al. Intensive insulin management of type I and type II diabetes: a comparison of LysPro and regular human insulin. Diabetes 1994; 43 Suppl 1: 157A.

ANHANG C - LISTE DER GESCREENTEN SYSTEMATISCHEN ÜBERSICHTEN

1. Brunelle BL, Llewelyn J, Anderson JH, Jr, Gale EA, Koivisto VA. Meta-analysis of the effect of insulin lispro on severe hypoglycemia in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 1998; 21(10): 1726-1731.
2. Buchbinder A, Miodovnik M, Khoury J, Sibai BM. Is the use of insulin lispro safe in pregnancy? *J Matern Fetal Neonatal Med* 2002; 11(4): 232-237.
3. Campbell RK, Campbell LK, White JR. Insulin lispro: its role in the treatment of diabetes mellitus. *Ann Pharmacother* 1996; 30(11): 1263-1271.
4. Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment. Insulin Aspart: Emerging Drug List. Ottawa: CCOHTA; 2002.
5. Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment. Insulin lispro: a critical evaluation. Ottawa: CCOHTA; 1999.
6. Chapman TM, Noble S, Goa KL. Spotlight on insulin aspart in type 1 and 2 diabetes mellitus. *Treat Endocrinol* 2003; 2(1): 71-76.
7. Colquitt J, Royle P, Waugh N. Are analogue insulins better than soluble in continuous subcutaneous insulin infusion? Results of a meta-analysis. *Diabetic Med* 2003; 20(10): 863-866.
8. Cox SL. Insulin glulisine. *Drugs of Today* 2005; 41(7): 433-440.
9. Daugherty KK. Review of Insulin Therapy. *Journal of Pharmacy Practice* 2004; 17(1): 10-19.
10. Davey P, Grainger D, MacMillan J, Rajan N, Aristides M, Gliksman M. Clinical outcomes with insulin lispro compared with human regular insulin: a meta-analysis. *Clin Ther* 1997; 19(4): 656-674.
11. DeWitt DE, Hirsch IB. Outpatient insulin therapy in type 1 and type 2 diabetes mellitus: scientific review. *JAMA* 2003; 289(17): 2254-2264.
12. Garber AJ. Premixed insulin analogues for the treatment of diabetes mellitus. *Drugs* 2006; 66(1): 31-49.
13. Garg SK, Ellis SL, Ulrich H. Insulin glulisine: A new rapid-acting insulin analogue for the treatment of diabetes. *Expert Opin Pharmacother* 2005; 6(4): 643-651.
14. González C, Santoro S, Salzberg S, Di Girolamo G, Alvariñas J. Insulin analogue therapy in pregnancies complicated by diabetes mellitus. *Expert Opin Pharmacother* 2005; 6(5): 735-742.

15. Haycox A. Insulin aspart: An evidence-based medicine review. *Clinical Drug Investigation* 2004; 24(12): 695-717.
16. Heinemann L. Hypoglycemia and insulin analogues: is there a reduction in the incidence? *J Diabetes Complications* 1999; 13(2): 105-114.
17. Heise T, Heinemann L. Rapid and long-acting analogues as an approach to improve insulin therapy: An evidence-based medicine assessment. *Curr Pharm Des* 2001; 7(14): 1303-1325.
18. Hirsch IB. Insulin analogues. *N Engl J Med* 2005; 352(2): 174-183.
19. Lindholm A, Jensen LB, Home PD, Raskin P, Boehm BO, Rastam J. Immune responses to insulin aspart and biphasic insulin aspart in people with type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25(5): 876-882.
20. Plank J, Siebenhofer A, Berghold A, Jeitler K, Horvath K, Mrak P, et al. Systematic review and meta-analysis of short-acting insulin analogues in patients with diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 2005; 165(12): 1337-1344.
21. Plum M-, Sicat BL, Brokaw DK. Newer Insulin Therapies for Management of Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus. *Consult Pharm* 2003; 18(5): 454-465.
22. Puttagunta AL, Toth EL. Insulin lispro (Humalog), the first marketed insulin analogue: indications, contraindications and need for further study. *CMAJ* 1998; 158(4): 506-511.
23. Rachmiel M, Perlman K, Daneman D. Insulin analogues in children and teens with type 1 diabetes: Advantages and caveats. *Pediatr Clin North Am* 2005; 52(6): 1651-1675.
24. Schooff M, Ehlers K. Short-acting insulin analogues vs. human insulin for diabetes. *Am Fam Physician* 2005; 72(5): 805-807.
25. Setter SM, Corbett CF, Campbell RK, White JR. Insulin aspart: a new rapid-acting insulin analog. *Ann Pharmacother* 2000; 34(12): 1423-1431.
26. Siebenhofer A, Plank J, Berghold A, Horvath K, Sawicki PT, Beck P, et al. Meta-analysis of short-acting insulin analogues in adult patients with type 1 diabetes: continuous subcutaneous insulin infusion versus injection therapy. *Diabetologia* 2004; 47(11): 1895-1905.
27. Siebenhofer A, Plank J, Berghold A, Narath M, Gfrerer R, Pieber TR. Short acting insulin analogues versus regular human insulin in patients with diabetes mellitus (Cochrane Review). *Cochrane Database Syst Rev* [serial online] 2006; Issue 2.
28. Toth EL, Lee KC. Guidelines for using insulin lispro. *Can Fam Physician* 1998; 44: 2444-2449.

**ANHANG D - BISLANG UNVERÖFFENTLICHTE INFORMATIONEN
PHARMAZEUTISCHER UNTERNEHMEN**

Zu allen Studien lagen öffentliche Publikationen vor, aus denen das Studiendesign ersichtlich wurde. Die Ergebnisse aus unveröffentlichten Dokumenten sind in den entsprechenden Ergebniskapiteln dargestellt. Darüber hinaus wurden die Daten aus den folgenden Tabellen 43 und 44 aus dem Studienbericht 3001 in die Nutzenbewertung eingeschlossen, die von der Firma Sanofi-Aventis nachträglich auf Anfrage übermittelt wurden.

Tabelle 43: Monatliche Rate schwerwiegender nächtlicher Hypoglykämien in der DTSQs-ITT Population der Studie 3001

Entire Treatment Phase	HMR1964	Lispro
Total number of evaluable ITT subjects	294	292
Total number of subjects (%) with \geq one episode of severe nocturnal symptomatic hypoglycemia	20 (6,8)	9 (3,1)
<u>Rate (# / 1 month) [a]</u>		
Median (Range)	0,00 (0,00-0,35)	0,00 (0,00-0,61)
Percentiles (75%, 90%, 95%, 99%)	(0,00; 0,00; 0,16; 0,33)	(0,00; 0,00; 0,00; 0,17)
Mean (SD)	0,01 (0,052)	0,01 (0,044)

HMR1964: Insulin Aspart. ITT: intention-to-treat. SD: standard deviation. [a]: The rate of hypoglycemia calculated as: $((365,25/12) \times \text{no. of hypoglycemic episodes}) / (\text{no. of days exposed in time window})$.

Tabelle 44: Monatliche Rate schwerwiegender nächtlicher Hypoglykämien in der DTSQc-ITT Population der Studie 3001

Entire Treatment Phase	HMR1964	Lispro
Total number of evaluable ITT subjects	252	244
Total number of subjects (%) with \geq one episode of severe nocturnal symptomatic hypoglycemia	17 (6,7)	7 (2,9)
<u>Rate (# / 1 month) [a]</u>		
Median (Range)	0,00 (0,00-035)	0,00 (0,00-0,61)
Percentiles (75%, 90%, 95%, 99%)	(0,00; 0,00; 0,16; 0,33)	(0,00; 0,00; 0,00; 0,17)
Mean (SD)	0,01 (0,054)	0,01 (0,047)

HMR1964: Insulin Aspart. ITT: intention-to-treat. SD: standard deviation.

[a]: The rate of hypoglycemia calculated as: $((365,25/12) \times \text{no. of hypoglycemic episodes}) / (\text{no. of days exposed in time window})$.

ANHANG E - ANFRAGEN AN AUTOREN UND SONSTIGE AN STUDIEN BETEILIGTE PERSONEN UND DEREN ANTWORTEN

Die nachfolgende Tabelle zeigt das Datum der jeweiligen Anfragen und die Antworten der Autoren.

Tabelle 45: Übersicht über Autorenanfragen

Publikation	Angeschriebene Person (Datum)	Inhalt der Anfrage	Antwort (Datum/Inhalt)
Home 2000	P.D. Home (22.03.2006)	Anfrage zur Studienmethodik und Ergebnissen	25.03.2006: Angaben zum Patientenfluss; Informationen zur Studienmethodik und den Ergebnissen seitens P.D. Home nicht ohne Studienbericht möglich; Nennung eines Ansprechpartners (Anders Dyhr Toft);
Recasens 2003	A.D. Toft (10.04.2006)	Bitte um Zusendung des Studienberichts oder weitere Studieninformationen	21.04.2006: Zusage der Beantwortung der offenen Fragen durch 2 Kollegen; bislang keine weiteren Informationen übermittelt
Raskin 2000	I. Congel ^a (22.03.2006)	Anfrage zur Studienmethodik und Ergebnissen	27.03.2006: Momentan sei es nicht möglich, einen Zeitpunkt zu nennen, bis zu dem die Fragen beantwortet werden können.
Provenzano 2001	P. Raskin (24.03.2006)	Anfrage zur Studienmethodik und Ergebnissen	Es wurde keine Antwort erhalten.
Persson 2002	G. Leto ^a (10.03.2006)	Anfrage zur Studienmethodik und Ergebnissen	Es wurde keine Antwort erhalten.
Bergental 1994	B. Persson (22.03.2006)	Anfrage zur Studienmethodik und Ergebnissen	28.03.2006: Aus Zeitgründen sei keine Beantwortung der Anfragen möglich.
Arslanian 2005	R. Bergental (01.06.2006)	Bitte um Zusendung einer Vollpublikation zum vorliegenden Abstract	09.06.2006: Bislang sei keine Vollpublikation veröffentlicht.
Cintora 2004	S.A. Arslanian (26.06.2006)	Bitte um die Zusendung einer Vollpublikation zum vorliegenden Abstract	Es wurde keine Antwort erhalten.
Pankowska 2006	C.D. Gonzalez (Co-Autor) ^b (26.06.2006)	Bitte um Zusendung einer Vollpublikation oder Studieninformationen	26.06.2006: Automatischer Verweis an eine Ansprechpartnerin (Mrs. Marta Abdala).
Tamas 2001	M. Abdala (26.06.2006)	Bitte um Zusendung einer Vollpublikation oder Studieninformationen	27.06.2006: Übermittlung der spanischen Vollpublikation (Abstract in Englisch).
	E. Pankowska (22.11.2006)	Bitte um Zusendung einer Vollpublikation oder Studieninformationen; Frage zur Identifizierung der Studie ANA-1507	Es wurde keine Antwort erhalten.
	G.Tamas (22.11.2006)	Bitte um Informationen zur Veröffentlichung der 64-Wochen-Ergebnisse der Studie	Es wurde keine Antwort erhalten.

a: Als Korrespondenz-Adresse angegeben.

b: Von dem Erstautor Cintora lag keine Korrespondenz-Adresse vor.

ANHANG F – ANGABEN ZU DEN ASPART-STUDIEN AUS FDA-DOKUMENTEN

Im Folgenden sind wesentliche Angaben aus dem „Statistical Review“ [43] und dem „Medical Review“ [42] der FDA zu Insulin Aspart, NDA 20-986, aufgeführt.

Tabelle 46: FDA-Angaben zu den Studien 035 und 036 mit Insulin Aspart - HbA1c Efficacy Results

	Treatment			
	Baseline	Human Regular	Baseline	X-14
035				
HgbA1c (%)	7,97 (n=346)	7,98 (n=340)	7,95 (n=697)	7,86 (n=682)
036				
HgbA1c (%)	7,97 (n=279)	7,99 (n=271)	7,90 (n=586)	7,78 (n=596)

X-14: Insulin Aspart

Angaben aus [42], Seite 25-26, Tabellen 8 und 9

Tabelle 47: FDA-Angaben zu den Studien 035 und 036 mit Insulin Aspart - HbA1c Change from Baseline and Basal Insulin (U/kg) Adjustment at Month 6

Study #	IAsp		HI		Difference		95% C.I.		p
	LSM	SE	LSM	SE	LSM	SE	Lower	Upper	
#35									
Basal Insulin Change									
No adjustment	-0,10	0,03	0,03	0,04	-0,13	0,05	-0,23	-0,03	0,015
Adjustment	-0,10	0,03	0,00	0,04	-0,10	0,05	-0,20	0,00	0,062
#36									
No adjustment	-0,12	0,03	0,02	0,05	-0,14	0,06	-0,26	-0,02	0,025
Adjustment	-0,11	0,03	0,01	0,05	-0,12	0,06	-0,24	0,00	0,052

IAsp: Insulin Aspart. HI: Human Insulin. LSM: Least Square Means. SE: Standard Error.

Angaben aus [43], Seite 18, Tabelle 19

Tabelle 48: FDA-Angaben zu den Studien 035 und 036 mit Insulin Aspart - Major Hypoglycemic Events during Run-In and Treatment Period

Study	035			036		
	IAsp n (%)	E	HI n (%)	E	IAsp n (%)	HI n (%)
Major A & B						
Run-in	44 (6%)	70	21 (6%)	30	44 (7%)	20 (7%)
Treatment	109 (15%)	312	64 (18%)	151	104 (17%)	54 (19%)
Major A						
Run-in	38 (5%)	62	16 (4%)	25	38 (6%)	19 (7%)
Treatment	97 (14%)	272	51 (14%)	126	93 (16%)	49 (17%)
Major B						
Run-in	6 (<1%)	8	5 (1%)	5	6 (1%)	1 (<1%)
Treatment	20 (3%)	40	16 (4%)	25	22 (4%)	7 (2%)

IAsp: Insulin Aspart. HI: Human Insulin. n: number of subjects with a major episode. E: number of episodes. Angaben aus [43], Seite 21, Tabelle 21

ANHANG G – KURZZEITSTUDIEN MIT KINDERN/JUGENDLICHEN

Identifizierung von Kurzzeitstudien

Zunächst wurden die systematischen Übersichten zu kurzwirksamen Insulinanaloga von Siebenhofer 2006 [57] und der vorläufige HTA-Berichtsentwurf der kanadischen HTA-Agentur CADTH (ehemals CCOHTA) [138], der zusammen mit der Stellungnahme der DDG übermittelt wurde, gesichtet. Da diese beiden Übersichten nicht den aktuellsten Publikationszeitraum umfassten, wurde darüber hinaus geprüft, ob aus der Nachrecherche zum Vorbericht (Suchdatum 18.8.2006) sowie aus den in den Stellungnahmen genannten Zitaten zusätzliche vollständig publizierte Studien mit Kindern/Jugendlichen oder zur Insulinpumpentherapie hervorgingen. Ausgewählt wurden Studien mit Angaben zum HbA1c-Verlauf und/oder zum Parameter „schwerwiegende Hypoglykämien“. Um zumindest eine adäquate Bewertung des HbA1c-Werts zu gewährleisten, wurde dabei eine Mindeststudiendauer von 12 Wochen gewählt.

Methodik der Ergebniszusammenführung einschließlich Meta-Analysen

Da die nachfolgende Analyse der Kurzzeitstudien lediglich eine Orientierung geben soll, erfolgte für die so identifizierten Kurzzeitstudien keine Qualitätsbewertung. Somit blieben jegliche potenziellen Validitätsmängel innerhalb einer Studie sowie die qualitativen Unterschiede zwischen den Studien unberücksichtigt. Da alle identifizierten Studien eine vergleichbare Studiendauer von 3 bis 4 Monaten aufwiesen, wurden die Studienergebnisse zusammenfassend dargestellt. Auf eine Einzelauswertung für die verschiedenen Insulinanaloga wurde verzichtet.

Wegen der unvollständigen Angaben in den Studien, mussten für die Durchführung von Meta-Analysen die notwendigen Effektschätzer und deren Standardfehler aus den vorhandenen Angaben abgeleitet bzw. geschätzt werden. Dabei wurden primär die fehlenden Größen aus den verfügbaren Angaben zur Studie hergeleitet. War dies nicht möglich, wurde bei den Cross-Over-Studien die kleinste Korrelation aus den vorhandenen Studien als Schätzwert bei der Berechnung von Standardfehlern der Effektschätzer verwendet (Cochrane Handbook 2006, Elbourne et al. 2002) [146,147].

Als Effektschätzer wurde die Differenz der HbA1c-Werte zwischen den Behandlungsgruppen (Insulinanaloga–Humaninsulin) betrachtet. Dabei wurden die Daten aus beiden Behandlungsperioden zusammengefasst. Falls möglich, wurde der Wert bei Behandlungsende verwendet, andernfalls die Veränderung zum Baseline-Wert. Ein negativer Effektschätzer bedeutet ein besseres Ergebnis für Insulinanaloga gegenüber Humaninsulin. Lagen keine Hinweise auf eine Heterogenität der Studien vor ($I^2=0$), wurde ein Modell mit festen Effekten, andernfalls ein Modell mit zufälligen Effekten verwendet.

Die Meta-Analyse bez. des Auftretens schwerer Hypoglykämien wurde unter der Annahme der Unabhängigkeit der Behandlungsgruppen in den Cross-Over-Studien durchgeführt. Dieses

Vorgehen ist konservativ. Die Anzahl der Ereignisse in den Studien wurde bezogen auf die randomisierten Patienten. Die Berechnung der Ereignisraten basierend auf den Patienten, die die Studie beendeten, führte zu annähernd identischen Ergebnissen.

Ergebnisse

Die Suche in den systematischen Übersichten sowie in den Stellungnahmen und der Nachrecherche zum Vorbericht hinsichtlich eingeschlossener Kurzzeitstudien mit Kindern und Jugendlichen ergab 8 (potenziell) relevante Studien (Danne 2005, Deeb 2001, Fairchild 2000, Ford-Adams 2003, Holcombe 2002, Mortensen 2006, Tubiana-Rufi 2004 und Tupola 2001) [46,47,74,82,85,86,119,148]. Die Studien Danne 2005 und Tubiana-Rufi 2004 wurden nicht in die Meta-Analyse eingeschlossen, da zu Danne 2005 keine vollständig publizierten Daten vorlagen und es sich bei Tubiana-Rufi 2004 nicht – wie bei den weiteren identifizierten Kurzzeitstudien mit Kindern und Jugendlichen – um eine Untersuchung zur Anwendung der Insuline in der Spritzen Therapie handelt, sondern die Anwendung in der Insulinpumpentherapie untersucht wurde. Die zusammenfassende metaanalytische Darstellung von Studienergebnissen, in denen unterschiedliche Applikationsweisen der Insuline angewendet werden, erscheint nicht sinnvoll. Weder die dem Abstract Danne 2005 entnehmbaren Daten noch die in der Publikation Tubiana-Rufi 2004 dargestellten Ergebnisse deuteten hinsichtlich der HbA1c-Werte oder der Häufigkeit schwerwiegender Hypoglykämien auf einen Unterschied zwischen Insulin Aspart und Humaninsulin in der Spritzen Therapie (Danne 2005) bzw. zwischen Insulin Lispro und Humaninsulin in der Pumpentherapie (Tubiana-Rufi 2004) hin.

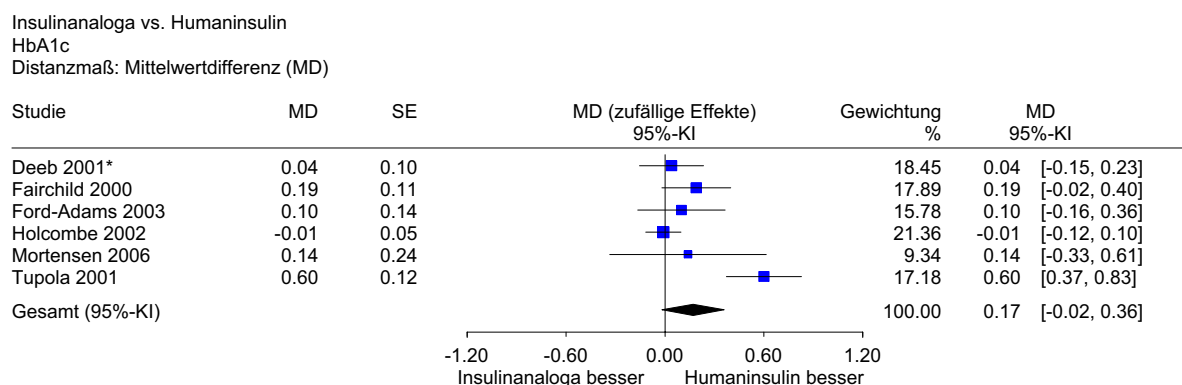
Insgesamt ergab sich damit ein Studienpool von 6 vollständig publizierten Studien, die in die Meta-Analyse eingeschlossen wurden, sofern den Publikationen die entsprechenden Daten zu entnehmen waren. Bei allen 6 Kurzzeitstudien handelte es sich um offene Studien, die außer der Studie Mortensen 2006 im Cross-Over-Design durchgeführt wurden. In 5 der 6 Studien wurde die Anwendung von Insulin Lispro im Vergleich zur Anwendung von Humaninsulin verglichen [46,47,85,86,119]. Die Studie von Mortensen 2006 war eine Studie zu Insulin Aspart [148]. Zu Insulin Glulisin lag keine Kurzzeitstudie mit Kindern vor.

In 4 der 6 Studien wurde jeweils die präprandiale Gabe des Insulinanalogons und des Humaninsulins miteinander verglichen. Abweichend davon wurde in Deeb 2001 zusätzlich auch die postprandiale Gabe des Insulinanalogons und in Tupola 2001 ausschließlich die postprandiale Gabe des Insulinanalogons im Vergleich zur präprandialen Humaninsulin-Gabe untersucht.

HbA1c

In allen 6 Publikationen fanden sich Angaben zum HbA1c, so dass diese ausnahmslos in die Meta-Analyse eingingen. In Abbildung 11 sind die Ergebnisse der einzelnen Studien dargestellt, wobei für Deeb 2001 die zusammengefassten Ergebnisse unter präprandialer bzw. postprandialer Insulinanalogon-Gabe einbezogen wurden. Es zeigt sich ein numerisch auffälliger, statistisch nicht signifikanter und auch unter Hinzuziehung des 95%-

Konfidenzintervalls klinisch nicht relevanter Unterschied in Bezug auf die HbA1c-Änderung zu Gunsten von Humaninsulin (Mittelwertsdifferenz 0,17; 95%-KI [-0,02; 0,36], Modell mit zufälligen Effekten). Dabei zeigt sich eine große Heterogenität der Ergebnisse. Bei visueller Betrachtung der Meta-Analyse unterscheidet sich das Ergebnis der Studie Tupola 2001 deutlich von dem der anderen Studien. Eine Erklärung dafür ist möglicherweise die in Tupola 2001 abweichend zu den weiteren in die Meta-Analyse eingeschlossenen Studien ausschließliche Untersuchung der postprandialen Gabe des Insulinanalogons. Daher wurden in zwei weiteren Meta-Analyse die Ergebnisse der Studien unter präprandialer Anwendung einerseits und postprandialer Anwendung des Insulinanalogons andererseits zusammengefasst (Abbildungen 12 und 13). Das Ergebnis der Analyse verändert sich dadurch dergestalt, dass sich bei präprandialer Anwendung der zu Gunsten von Humaninsulin vorhandene numerische Unterschied weitgehend aufhebt (Mittelwertsdifferenz 0,03; 95%-KI [-0,05; 0,11], Modell mit festen Effekten). Bei alleiniger Zusammenfassung der Werte unter postprandialer Anwendung der Insulinanaloga zeigt sich ein numerisch auffälliger, statistisch nicht signifikanter Unterschied zu Gunsten von Humaninsulin bei weiterhin großer Heterogenität (Abbildung 13). Das Konfidenzintervall umfasst dabei den Bereich eines klinisch relevanten Unterschieds (0,83%) zu Gunsten von Humaninsulin.



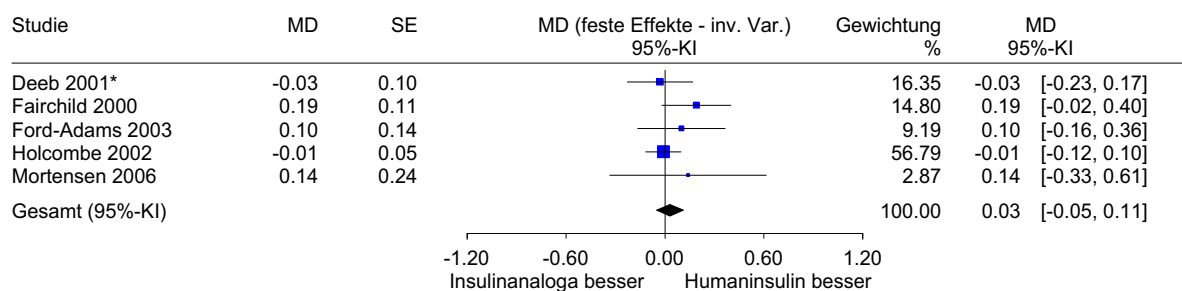
Heterogenität: $Q=23.74$, $df=5$ ($p=0.000$), $I^2=78.9\%$
Gesamteffekt: Z Score=1.78 ($p=0.075$), $\tau^2=0.040$

* Studienergebnisse unter präprandialer bzw. postprandialer Gabe des Insulinanalogons zusammengefasst.

Die Darstellung einer Signifikanz bei Tupola 2001 (im Gegensatz zur Darstellung in der Publikation) ergibt sich aus der angewandten Methodik der Berechnung des Standardfehlers für die Meta-Analyse sowie der Anwendung eines parametrischen Tests. Auf den Effektschätzer hatte dies keinen Einfluss.

Abbildung 11: Meta-Analyse Insulinanaloga vs. Humaninsulin; HbA1c-Veränderung; zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse unter präprandialer bzw. postprandialer Gabe des Insulinanalogons; Kurzzeitstudien mit Kindern und Jugendlichen.

Insulinanaloga vs. Humaninsulin
HbA1c
Distanzmaß: Mittelwertdifferenz (MD)

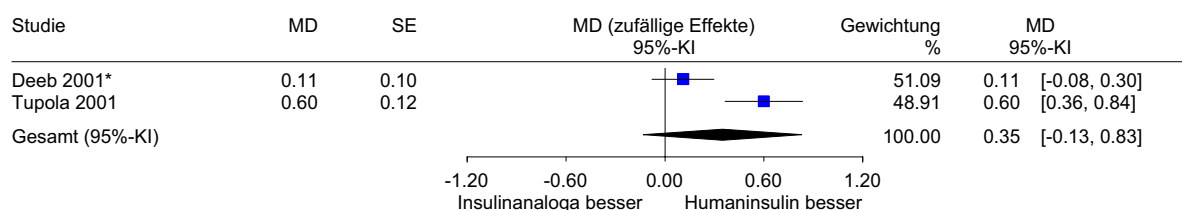


Heterogenität: $Q=3.62$, $df=4$ ($p=0.459$), $I^2=0\%$
Gesamteffekt: Z Score=0.75 ($p=0.453$)

* Einbezug der Studienergebnisse unter präprandialer Gabe des Insulinanalogons.

Abbildung 12: Meta-Analyse Insulinanaloga vs. Humaninsulin; HbA1c-Veränderung; zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse unter präprandialer Gabe des Insulinanalogons; Kurzzeitstudien mit Kindern und Jugendlichen.

Insulinanaloga vs. Humaninsulin
HbA1c
Distanzmaß: Mittelwertdifferenz (MD)



Heterogenität: $Q=10.18$, $df=1$ ($p=0.001$), $I^2=90.2\%$
Gesamteffekt: Z Score=1.43 ($p=0.153$), $\tau^2=0.108$

* Einbezug der Studienergebnisse unter postprandialer Gabe des Insulinanalogons.

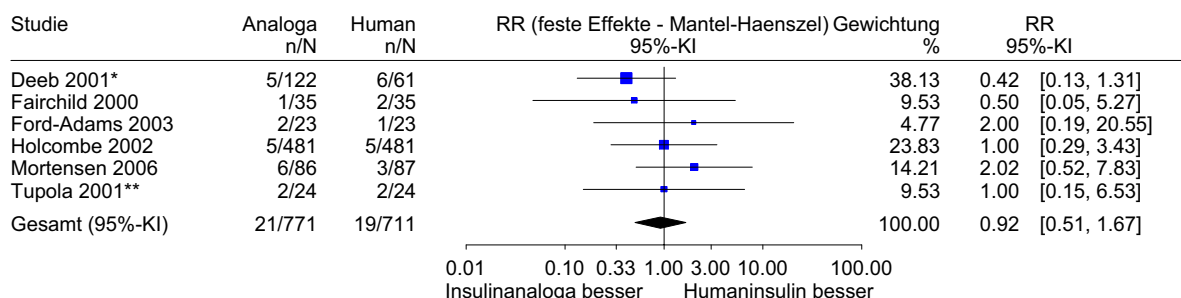
Abbildung 13: Meta-Analyse Insulinanaloga vs. Humaninsulin; HbA1c-Veränderung; zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse unter postprandialer Gabe des Insulinanalogons; Kurzzeitstudien mit Kindern und Jugendlichen.

Schwerwiegende Hypoglykämien

Angaben zur Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden Hypoglykämien fanden sich in 5 der 6 identifizierten Studien. In der verbleibenden Studie Tupola 2001 waren lediglich die Gesamtereignisse pro Behandlungsgruppe angegeben (jeweils 2 schwerwiegende Hypoglykämien in beiden Behandlungsgruppen). Um die in den Kurzzeitstudien beobachteten Ergebnisse möglichst umfassend in einer Meta-Analyse abzubilden, wurden die in Tupola 2001 berichteten Ereignisse unter der Annahme, dass pro Patient maximal ein Ereignis auftrat, in die Analyse einbezogen. In der zusammenfassenden Darstellung der Studienergebnisse zeigte sich kein Unterschied hinsichtlich dieses Endpunkts zwischen den Behandlungsgruppen. Dies gilt sowohl für die zusammengefasste Meta-Analyse der

Ergebnisse unter prä- bzw. postprandialer Insulinanalogon-Gabe (Abbildung 14; Relatives Risiko 0,92; 95%-KI [0,51; 1,67]) als auch für die jeweils getrennte Darstellung der Studienergebnisse unter präprandialer oder postprandialer Anwendung des entsprechenden Insulinanalogons (Abbildung 15 und Abbildung 16).

Insulinanaloga vs. Humaninsulin
Schwerwiegende Hypoglykämien
Distanzmaß: Relatives Risiko



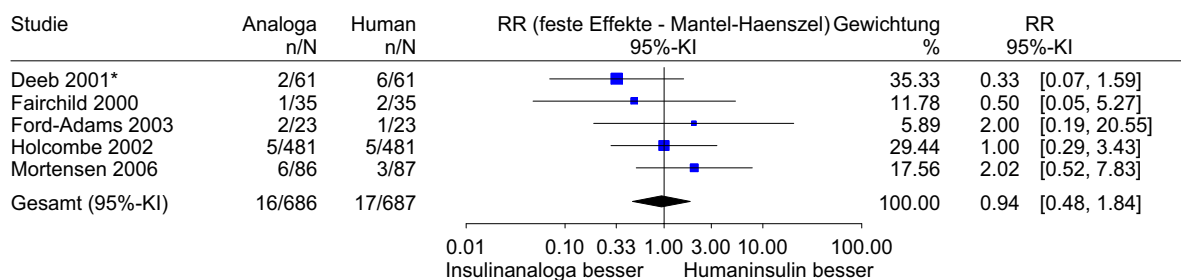
Heterogenität: $Q=3.85$, $df=5$ ($p=0.572$), $I^2=0\%$
Gesamteffekt: $Z\text{ Score}=-0.27$ ($p=0.791$)

* Studienergebnisse unter präprandialer bzw. postprandialer Gabe des Insulinanalogons zusammengefasst.

** Angaben in der Studie als Gesamtereignisse pro Behandlungsgruppe, Annahme hier: pro Patient max. ein Ereignis.

Abbildung 14: Meta-Analyse Insulinanaloga vs. Humaninsulin; schwerwiegende Hypoglykämien; zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse unter präprandialer bzw. postprandialer Gabe des Insulinanalogons; Kurzzeitstudien mit Kindern und Jugendlichen.

Insulinanaloga vs. Humaninsulin
Schwerwiegende Hypoglykämien
Distanzmaß: Relatives Risiko

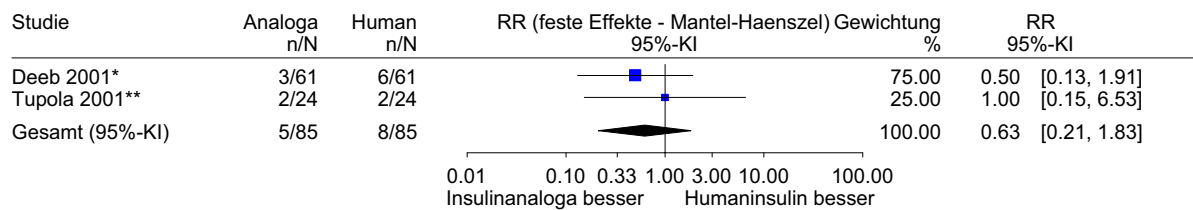


Heterogenität: $Q=3.62$, $df=4$ ($p=0.461$), $I^2=0\%$
Gesamteffekt: $Z\text{ Score}=-0.17$ ($p=0.867$)

* Einbezug der Studienergebnisse unter präprandialer Gabe des Insulinanalogons.

Abbildung 15: Meta-Analyse Insulinanaloga vs. Humaninsulin; schwerwiegende Hypoglykämien; zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse unter präprandialer Gabe des Insulinanalogons; Kurzzeitstudien mit Kindern und Jugendlichen.

Insulinanaloga vs. Humaninsulin
Schwerwiegende Hypoglykämien
Distanzmaß: Relatives Risiko



Heterogenität: $Q=0.35$, $df=1$ ($p=0.555$), $I^2=0\%$
Gesamteffekt: Z Score=-0.86 ($p=0.392$)

* Einbezug der Studienergebnisse unter postprandialer Gabe des Insulinanalogons.

** Angaben in der Studie als Gesamtereignisse pro Behandlungsgruppe, Annahme hier: pro Patient max. ein Ereignis.

Abbildung 16: Meta-Analyse Insulinanaloga vs. Humaninsulin; schwerwiegende Hypoglykämien; zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse unter postprandialer Gabe des Insulinanalogons; Kurzzeitstudien mit Kindern und Jugendlichen.

Zusammenfassung der Ergebnisse aus Kurzzeitstudien mit Kindern/Jugendlichen

Aus der Betrachtung der Kurzzeitstudien mit Kindern und Jugendlichen ergibt sich kein Hinweis auf eine Überlegenheit der Insulinanaloga in Bezug auf die Parameter HbA1c und schwerwiegende Hypoglykämien. Dieses Ergebnis der Auswertung von Kurzzeitstudien deckt sich mit den Daten aus den Abstracts zu den 2 Langzeitstudien mit Kindern und Jugendlichen [33,52], die auf Grund unzureichender vorliegender Informationen und fehlender vollständiger Publikationen nicht in die Nutzenbewertung eingeschlossen werden konnten. Für die postprandiale Anwendung der Insulinanaloga bei Kindern und Jugendlichen lässt sich aus den vorliegenden Ergebnissen ein klinisch relevanter Unterschied zu Ungunsten der Insulinanaloga nicht ausschließen.

ANHANG H – KURZZEITSTUDIEN ZUR INSULINPUMPENTHERAPIE

Methodik

Bezüglich der Identifizierung von Kurzzeitstudien zur Insulinpumpentherapie sowie zur Methodik der Ergebniszusammenführung einschließlich Meta-Analysen siehe Anhang G.

Ergebnisse

Anhand der systematischen Übersichten, der Nachrecherche sowie den Stellungnahmen wurden insgesamt 10 (potenziell) relevante Publikationen identifiziert (Bode 2002, Hoogma 2006, Melki 1998, Raskin 2001, Renner 1999, Schäfermeyer 2006 (Promotionsarbeit), Schmauss 1998, Tubiana-Rufi 2004, Zinman 1997 und Tsui 1998) [74,75,115,117,149-154].

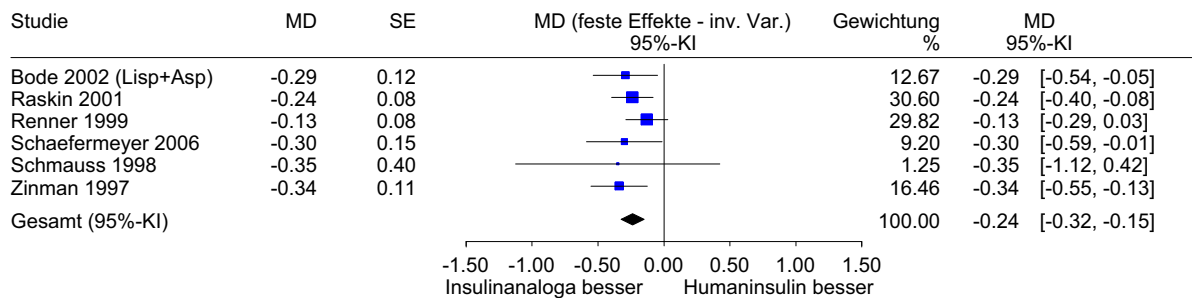
Die Studie Tsui 1998 ging nicht in die Meta-Analyse ein, da es sich um eine Subgruppen-Untersuchung des in Zinman 1997 beschriebenen Patientenkollektivs handelt. Neben Tsui 1998 wurden auch die in Hoogma 2006, Melki 1998 und Tubiana-Rufi 2004 beschriebenen Studien nicht in die Meta-Analyse eingeschlossen. In Hoogma 2006 wurden, anders als bei den weiteren Studien, nicht ein Insulinanalogon mit Humaninsulin, sondern 2 Insulinanaloga (Insulin Glulisin und Insulin Aspart) miteinander verglichen. Die Studie Melki 1998 wurde nicht in die Meta-Analyse eingeschlossen, weil von 2 Behandlungsphasen (Cross-Over-Studie) lediglich zur ersten ausreichend Informationen in der Publikation vorlagen. Bei Tubiana-Rufi 2004 handelt es sich um eine Untersuchung zur Insulinpumpentherapie bei Kindern, deren zusammenfassende Darstellung mit den Studienergebnissen von erwachsenen Patienten nicht sinnvoll ist.

Insgesamt ergab sich damit für die Meta-Analysen ein Studienpool von 6 vollständig publizierten Kurzzeitstudien zur Insulinpumpentherapie [75,115,117,149,152,153], unter denen sich 2 doppelt verblindete Studien befanden [75,115]. 5 der 6 Studien wurden im Cross-Over-Design durchgeführt. In allen 6 Studien wurde die Anwendung von Insulin Lispro mit der Anwendung von Humaninsulin verglichen. In der in Bode 2002 beschriebenen Studie wurde zusätzlich zu Insulin Lispro und Humaninsulin noch die Gabe von Insulin Aspart untersucht. Die jeweiligen Ergebnisse der beiden Insulinanaloga in der Studie Bode 2002 werden für die Meta-Analysen zusammengefasst dargestellt. Zu Insulin Glulisin fand sich keine relevante Kurzzeitstudie.

HbA1c

Für alle 6 Studien fanden sich hinreichende Angaben zum HbA1c, so dass die Ergebnisse der gesamten 6 Studien in die Meta-Analyse eingeschlossen wurden. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich der Senkung des HbA1c-Werts um 0,24% (95%-KI [-0,32; -0,15]) zu Gunsten der Insulinanaloga (Abbildung 17).

Insulinanaloga vs. Humaninsulin
HbA1c
Distanzmaß: Mittelwertdifferenz (MD)



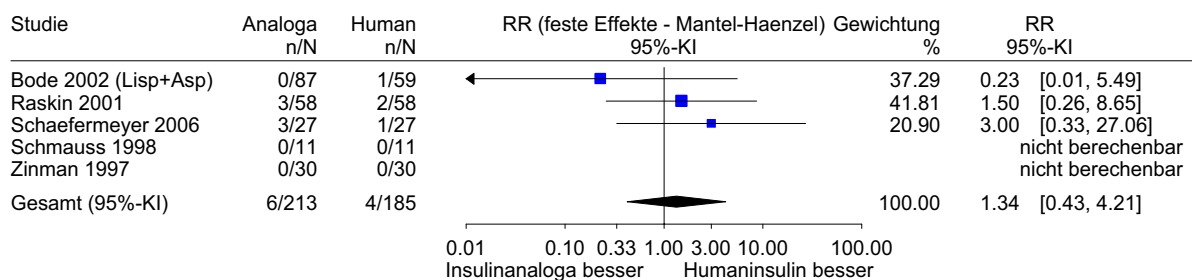
Heterogenität: $Q=3.1$, $df=5$ ($p=0.685$), $I^2=0\%$
Gesamteffekt: Z Score=-5.36 ($p=0.000$)

Abbildung 17: Meta-Analyse Insulinanaloga vs. Humaninsulin; HbA1c-Änderung, Kurzzeitstudien zur Pumpentherapie.

Schwerwiegende Hypoglykämien

In die Meta-Analyse zu den schwerwiegenden Hypoglykämien ging auf Grund fehlender Daten zu diesem Parameter in der Publikation lediglich die Studie Renner 1999 nicht ein. Die metaanalytische Zusammenfassung der Ergebnisse aus den verbleibenden 5 Kurzzeitstudien zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Insulinanaloga und Humaninsulin (Abbildung 14). Allerdings war die Ereignisrate in allen Studien sehr niedrig, in 2 Studien traten überhaupt keine schwerwiegenden Hypoglykämien auf.

Insulinanaloga vs. Humaninsulin
Schwere Hypoglykämie
Distanzmaß: Relatives Risiko



Heterogenität: $Q=1.72$, $df=2$ ($p=0.422$), $I^2=0\%$
Gesamteffekt: Z Score=0.5 ($p=0.618$)

Abbildung 18: Meta-Analyse Insulinanaloga vs. Humaninsulin; schwerwiegende Hypoglykämien, Kurzzeitstudien zur Pumpentherapie.

Zusammenfassung der Ergebnisse aus Kurzzeitstudien zur Insulinpumpentherapie

Die zusammenfassende Darstellung der Kurzzeitstudien zur Insulinpumpentherapie zeigt eine statistisch signifikant stärkere HbA1c-Senkung unter Insulinanaloga gegenüber Humaninsulin (Differenz: 0,24%), ohne dass gleichzeitig eine Zunahme schwerwiegender Hypoglykämien vorliegt. Der beobachtete Unterschied bez. des HbA1c-Werts einschließlich des entsprechenden 95%-Konfidenzintervalls liegt jedoch unterhalb der international gebräuchlichen und akzeptierten Grenze klinischer Relevanz von 0,4% [76-79].

ANHANG I – PROTOKOLL DER WISSENSCHAFTLICHEN ERÖRTERUNG

Protokoll der wissenschaftlichen Erörterung

Zu den Stellungnahmen zum Vorbericht A05-02:

**„Kurzwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1“
am 16.11.2006 im IQWiG**

Teilnehmerliste:

Name	Institution/Firma/privat
Becker, Dr., Reinhard	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Bretzel, Prof. Dr., Reinhard G.	Pharmakotherapieausschuss der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG)
Chantelau, Prof. Dr., Ernst	Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf
Danne, Prof. Dr., Thomas	Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Diabetologie e.V. (AGPD)
Györe, Daniel	Initiative für den Erhalt tierischer Insuline
Hammer, Dr., Harm	Stellvertretend für: Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (VFA)
Heinen-Kammerer, Dr., Tatjana	Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (VFA)
Herbold, Dr., Marlis	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Holterhus, Prof. Dr., Paul-Martin	Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Diabetologie e.V. (AGPD) und Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie (APE)
Horvath, Dr., Karl	Karl-Franzen-Universität, Graz
Kazda, Dr., Christof	Lilly Deutschland GmbH
Kerner, Prof. Dr., Wolfgang	Pharmakotherapieausschuss der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG)
Knollmeyer, Dr., Johannes	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Khodaverdi, Dr., Semik	Bund Diabetischer Kinder und Jugendlicher (BDKJ)
Kohlos, Gabriele	Bundesweite Fördergemeinschaft Junger Diabetiker e.V. (BFJD)

Name	Institution/Firma/privat
Kretschmer, Dr., Beate	Lilly Deutschland GmbH
Rendschmidt, Til	Novo Nordisk Pharma GmbH
Richter, Dr., Bernd	Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf
Schnorpfeil, Dr., Willi	Novo Nordisk Pharma GmbH
Spraul, Prof. Dr., Maximilian	Mathias-Spital und Jakobi-Krankenhaus, Rheine
Steigenberger, Mirjam	Privat
Strahmann, Dr., Uwe	Interessengemeinschaft betroffener Eltern
v. Lilienfeld-Toal, Prof. Dr., Hermann	Stellvertretend für: Deutscher Diabetiker Bund (DDB)
Ebrahim, Susanne	IQWiG
Ernst, Dr., Anna-Sabine	IQWiG
Jost, Dr., Marco	IQWiG
Kaiser, Dr., Thomas	IQWiG
Koch, Klaus	IQWiG
Potthast, Dr., Regine	IQWiG
Sawicki, Prof. Dr., Peter	IQWiG
Skipka, Dr., Guido	IQWiG
Vervölgyi, Volker	IQWiG

Folgende Personen/Institutionen nahmen nicht an der gesamten Erörterung teil:

Name	Teilnahme ab	Teilnahme bis
VFA	10.00 Uhr	10.06 Uhr
Lilly Deutschland GmbH	10.00 Uhr	10.06 Uhr
Novo Nordisk Pharma GmbH	10.00 Uhr	10.06 Uhr
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH	10.00 Uhr	10.06 Uhr
Prof. Danne	10.00 Uhr	12.05 Uhr
Prof. Bretzel	10.00 Uhr	13.05 Uhr
Prof. Spraul	10.45 Uhr	Ende (13.52 Uhr)
Dr. Khodaverdi	ca. 12.40 Uhr	Ende (13.52 Uhr)

Tagesordnung

Moderation: Prof. Dr. Peter Sawicki

- TOP 1 Einleitung**
- TOP 2 Nicht in die Nutzenbewertung des Vorberichts aufgenommene Studien**
- a) Insulin Aspart
 - b) Insulin Lispro
- TOP 3 Anmerkungen zur Darstellung von Parametern und zur Bewertung von Originalstudien**
- a) Spritz-Ess-Abstand
 - b) Darstellung der Ergebnisse im Vorbericht
- TOP 4 Projektspezifische Methodik**
- a) Ergebnisse des Vorberichts im Vergleich zu anderen Berichten
 - b) Einschluss subjektiver Erfahrungen in die Nutzenbewertung
- TOP 5 Weitere Diskussionspunkte**
- a) Mitogenität
 - b) Tierisches Insulin
 - c) Forderung nach hochwertigen Studien

Name	Beitrag
Beginn der Erörterung um 10.00 Uhr	
TOP 1	Einleitung
Sawicki	<ul style="list-style-type: none"> • Begrüßung der Anwesenden • Feststellung, dass Prof. Spraul und Dr. Horvath noch nicht anwesend sind. • Vorbemerkung: Die Erörterung wird aufgezeichnet und daraus ein Protokoll erstellt. Eine Teilnahme ohne Einverständnis ist nicht möglich.
Heinen-Kammerer	<ul style="list-style-type: none"> • Frage, ob das IQWiG auch mit einer Aufzeichnung seitens des Verbands Forschender Arzneimittelhersteller e.V. einverstanden ist, da es sich um eine öffentliche Veranstaltung handelt.
Sawicki	<ul style="list-style-type: none"> • Es handelt sich nicht um eine öffentliche Veranstaltung. Das IQWiG wird ein Protokoll erstellen. Eine elektronische Aufzeichnung der Veranstaltung zusätzlich zur Aufzeichnung des IQWiG ist untersagt. Die Teilnehmer können ein eigenes schriftliches Protokoll anfertigen. • Interessenkonflikt-Formulare: Den anwesenden Teilnehmern ist eine Einsicht in die vertraulichen Interessenkonflikt-Bögen möglich. Es wird darum gebeten, die Interessenkonflikte vertraulich zu behandeln.
v. Lilienfeld-Toal	<ul style="list-style-type: none"> • Der DDB bittet darum, die Erörterung aufzeichnen zu dürfen, da der DDB von Diskrepanzen zwischen angehefteten Protokollen und den wirklich abgelaufenen Gesprächen gehört hätte.
Sawicki	<ul style="list-style-type: none"> • Erläutert, dass die Erörterung vom IQWiG durchgeführt wird, und die elektronische Aufzeichnung durch das IQWiG auf einer grundsätzlichen Vereinbarung beruht. Die Teilnehmer können sich Notizen machen. Eine eigene elektronische Aufzeichnung ist nicht möglich. Eine Änderung dieses Grundsatzes müsste zunächst mit den entsprechenden Gremien besprochen werden. Dieses kann nicht während der Anhörung geschehen.
v. Lilienfeld-Toal	<ul style="list-style-type: none"> • Der DDB erklärt sich damit nicht einverstanden und wird sich von der Veranstaltung zurückziehen, wenn keine eigene elektronische Aufzeichnung möglich ist. Die Auffassungen des DDB zum Vorbericht liegen schriftlich vor.

Name	Beitrag
Sawicki	<ul style="list-style-type: none"> • Wiederholt, dass schriftliche Aufzeichnungen möglich sind. Eigene elektronische Aufzeichnungen könnten auch mit einer Genehmigung des Institutsleiters nicht durchgeführt werden. Wenn Prof. Lilienfeld-Toal deshalb nicht an der Veranstaltung teilnehmen kann, wird dieses sehr bedauert, zur Kenntnis genommen und respektiert. Dieser Punkt wird aufgenommen, um in weiteren Gesprächen das Verfahren für eine Erörterung zu diskutieren. Eine Änderung während einer Erörterung ist nicht möglich.
	<ul style="list-style-type: none"> • Die Teilnehmer des VFA, sowie der Firmen Lilly, Novo Nordisk und Sanofi-Aventis verlassen gemeinsam mit dem Vertreter des DDB um 10:06 Uhr die Erörterung.
Sawicki	<ul style="list-style-type: none"> • Bedauert, dass wesentliche Industrievertreter zusammen mit einem Patientenvertreter die Veranstaltung verlassen haben. • Die Methoden zur Durchführung der Erörterung wurden für das Institut vereinbart. Es erfolgt eine Aufzeichnung seitens des IQWiG. Ein schriftliches Protokoll der Erörterung wird im Rahmen des Abschlussberichts zur Verfügung gestellt. Das Erstellen verschiedener elektronischer Aufzeichnungen ist nicht einzusehen. Eine mögliche Frage wäre, ob diese Aufzeichnung nicht zur Verfügung gestellt werden kann.
Danne	<ul style="list-style-type: none"> • Vorschlag: Das IQWiG stellt eine CD mit dem gesamten Tonprotokoll zur Verfügung.
Sawicki	<ul style="list-style-type: none"> • Stellt klar, dass die Forderung der nicht mehr anwesenden Teilnehmer die Erstellung einer eigenen elektronischen Aufzeichnung war. • In der Vergangenheit seien seitens der Firma Lilly selbst erstellte Protokolle im Diabetes Journal publiziert worden, die inhaltlich falsch waren. Daher wird die Erörterung nach der gültigen Vereinbarung durchgeführt. • Eine grundsätzliche Änderung der Methode ist möglich und das Zur-Verfügung-Stellen einer CD kann diskutiert werden. Für diese Erörterung muss die vereinbarte Methodik eingehalten werden.
Kaiser	<ul style="list-style-type: none"> • Weist auf die Beschreibung dieses Verfahrens im Leitfaden zum Stellungnahmeverfahren zu Vorberichten hin. • Der Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. hat vorab die Möglichkeit einer eigenen elektronischen Aufzeichnung angefragt und war daher im Vorhinein über das geltende

Name	Beitrag
	<p>Verfahren informiert. Die Eskalation bleibt unklar.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Transparenz ist in der Erörterung ein wichtiges Thema, da wesentliche Dinge im Bericht fehlen, die nicht zur Verfügung gestellt wurden.
Richter	<ul style="list-style-type: none"> • Möchte festhalten, dass die Frage nach der Möglichkeit einer eigenen Aufzeichnung trotz vorheriger Kenntnis des negativen Bescheids in der Erörterung noch mal gestellt wurde. Bei einem Willen zur Deeskalation hätte man dieses im Vorfeld klären können.
Danne	<ul style="list-style-type: none"> • Hält eine Mediation für sinnvoll. • Schlägt die Erstellung einer CD zur Einsicht für alle Teilnehmer vor.
Sawicki	<ul style="list-style-type: none"> • Nimmt diesen Punkt auf. • Stellt die Möglichkeit vor, ein Wortprotokoll der Erörterung auf der Internetseite des IQWiG zu veröffentlichen. Dazu müssen die Methoden zur Erörterung geändert werden. Die Methodik muss für alle Erörterungen einheitlich sein.
Bretzel	<ul style="list-style-type: none"> • Fragt, ob die Teilnehmer, die keinen Verband oder keinen Gesellschaft vertreten, als Privatpersonen auftreten. • Fragt nach der Anzahl der eingegangenen Stellungnahmen und den Kriterien der Auswahl der Teilnehmer.
Sawicki	<ul style="list-style-type: none"> • Schildert die Vorgehensweise: Die Stellungnahmen werden ausgewertet. Stellungnahmen ohne Klärungsbedarf finden unmittelbar Berücksichtigung im Abschlussbericht. Stellungnehmende, deren Stellungnahme eine weitere Diskussion erfordert, werden zur Erörterung eingeladen.
Bretzel	<ul style="list-style-type: none"> • Fragt, ob Prof. Chantelau die Universität Düsseldorf vertritt.
Sawicki	<ul style="list-style-type: none"> • Die Angaben auf der Teilnehmerliste beziehen sich auf den Arbeitsplatz bzw. die Zugehörigkeit. Jeder Teilnehmer vertritt sich selbst, sofern er sich nicht als Stellvertreter einer Organisation erklärt.
Chantelau	<ul style="list-style-type: none"> • Bestätigt, dass er nicht für die Universität Düsseldorf spricht.
Sawicki	<ul style="list-style-type: none"> • Stellt die Tagesordnung vor und weist auf die Möglichkeit hin, in der Pause zusätzliche, für die Diskussion erforderliche Informationen nachzureichen (z.B. Literatur).

Name	Beitrag
Danne	<ul style="list-style-type: none"> • Möchte auf Prof. Bretzels Frage hinsichtlich der Anzahl der eingegangenen Stellungnahmen sowie der Bewertung der Stellungnahmen und der Auswahl der Teilnehmer zurückkommen.
Kaiser	<ul style="list-style-type: none"> • Erläuterung der Bewertung der Stellungnahmen und des Auswahlverfahrens der Teilnehmer: • Insgesamt sind mehr als 200 Stellungnahmen eingegangen. Der größte Teil beruht auf der Basis einer Standardvorlage, die von der Internetseite Diabetes-Kids stammt. In manchen Fällen sind noch persönliche Aspekte eingeflossen. Diese werden zusammen mit den genauen Zahlen im Abschlussbericht dargestellt. • Neben den in der Erörterung vorliegenden Stellungnahmen sind etwa 20 weitere substantielle Stellungnahmen vorhanden. In diesen ist eine im Vorbericht fehlende Studie mit Zitat benannt worden oder die im Vorbericht eingeschlossenen Studien bzw. deren Interpretation wurden kritisch hinterfragt oder die projektspezifische Methodik wurde angesprochen und mit entsprechenden Zitaten hinterlegt. Diese 20 Stellungnahmen sind nicht abgebildet, da es zu den Stellungnahmen keine Nachfragen seitens des IQWiG gibt. • Zusammensetzung des Teilnehmerkreises: Ersteller von Stellungnahmen, zu denen Nachfragen notwendig sind. Die Erörterung dient der Klärung von unklaren Punkten aus den schriftlichen Stellungnahmen. Auch die weiteren Stellungnahmen werden im Abschlussbericht abgebildet und entsprechend besprochen.
Sawicki	<ul style="list-style-type: none"> • Die Einladung zur Erörterung stellt keine Wertung der Stellungnahme dar. • Zusätzliche Teilnehmer: die externen Sachverständigen Herr Dr. Horvath aus Graz, Prof. Kerner und Dr. Bernd Richter sowie Mitarbeiter des Institutes.
Danne	<ul style="list-style-type: none"> • Möchte verständnishalber noch mal geklärt wissen: Ca. 10% aller Stellungnehmenden sind eingeladen worden. Diese setzen sich aus denen mit Klärungsbedarf oder den als substantiell Erachteten zusammen.
Kaiser	<ul style="list-style-type: none"> • Es sind etwa 50 % der substantiell Stellungnehmenden eingeladen worden. • Die überwiegende Zahl der Stellungnahmen beruht auf einer in den meisten Fällen unverändert eingereichten Standardvorlage.

Name	Beitrag
Danne	<ul style="list-style-type: none"> • Kritisiert, dass die unklaren Punkte der Stellungnahmen den jeweiligen Erstellern nicht vor der Erörterung mitgeteilt werden. Dadurch ist eine optimale Vorbereitung auf die Erörterung (Mitbringen von Unterlagen oder Spezialisten) im Sinne eines konstruktiven Austausches erschwert. • Vorschlag: Den Teilnehmern werden in der Einladung zur Erörterung die unklaren Aspekte der Stellungnahme mitgeteilt.
Sawicki	<ul style="list-style-type: none"> • Nimmt diesen Punkt als konstruktiven Vorschlag auf.
Holterhus	<ul style="list-style-type: none"> • Weist darauf hin, dass bei jedem Peer-Review-Journal dem Verfasser die unklaren Punkte mitgereicht werden. Dieser Vorgang fehlt hier.
Sawicki	<ul style="list-style-type: none"> • Die Erörterung stellt kein Peer-Review-Verfahren dar. • Stellt klar, dass offene Aspekte auch nach Abschluss der Erörterung durch Gespräche geklärt werden können.
Danne	<ul style="list-style-type: none"> • Regt an, den nicht mehr anwesenden Eingeladenen die Unklarheiten zu den Stellungnahmen schriftlich nachzureichen.
Sawicki	<ul style="list-style-type: none"> • Das Vorenthalten von Daten sei eine grundsätzliche Entscheidung der Industrie. Der Erfolg einer schriftlichen Nachfrage erscheine unwahrscheinlich.
Kaiser	<ul style="list-style-type: none"> • Bestätigt das Vorhandensein von wesentlichen Fragen zu bisher unpublizierten Daten und zu den Gründen der Zurückhaltung. Eine Klärung wurde seitens des IQWiG im Vorfeld angestrebt, aber von bestimmten Firmen abgelehnt. Eine erneute schriftliche Nachfrage erscheine nicht erfolgversprechend.
Sawicki	<ul style="list-style-type: none"> • Das Instrument der vom IQWiG freiwillig durchgeführten Erörterung ist in der Vergangenheit in einigen Fällen missbraucht worden, teilweise mit Schädigung des Instituts. Bei einer Fortsetzung dieses Vorgehens wird das Institut gegebenenfalls auf eine Erörterung verzichten.
TOP 2	Nicht in die Nutzenbewertung des Vorberichts aufgenommene Studien
2 a)	Insulin Aspart
Potthast	<ul style="list-style-type: none"> • Es sollten die in der Stellungnahme der Firma Novo Nordisk als fehlend genannten Studien besprochen werden. Zudem hat das

Name	Beitrag
	<p>IQWiG selbst 2 potenziell relevante Studien der Firma Novo Nordisk im Vorbericht erwähnt. Es handelt sich um eine 24- und 29-wöchige Studie mit Kindern.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Schlägt vor, diesen Punkt auf Grund der Abwesenheit der Firma Novo Nordisk zu überspringen.
Kerner	<ul style="list-style-type: none"> • Nachfrage, ob diese Studien publiziert sind.
Potthast	<ul style="list-style-type: none"> • Verneint die Frage. Deshalb sollte geklärt werden, warum die entsprechenden Studienberichte nicht zur Verfügung gestellt werden.
Kaiser	<ul style="list-style-type: none"> • Der Grund für den Nichteinschluss von Studien mit Kindern in den Vorbericht ist nicht die Studiendauer, sondern das Fehlen von Publikationen zu bereits durchgeführten Studien. • Aus einem im Vorbericht zitierten Abstract zur Anwendung bei Kindern lässt sich bspw. ersehen, dass es vermutlich keinen Unterschied bez. der Blutzuckersenkung zwischen den entsprechenden Insulinanaloga und Humaninsulin gibt.
Danne	<ul style="list-style-type: none"> • Fragt nach, um welche Studie es sich handelt
Kaiser	<ul style="list-style-type: none"> • Es handelt sich um eine 3-armige Studie zu Insulin Aspart, Humaninsulin und Insulin Lispro über 24 Wochen. Die Studie ist in einem Abstract von Frau Arslanian veröffentlicht. • Darüber hinaus gibt es eine 29-wöchige Studie der Firma Novo Nordisk bei Kindern (<6 Jahre), auch mit einer Pumpentherapie. Diese ist nicht publiziert, es liegen keine weiteren Informationen vor. • Zur Anwendung bei Kindern kann auf Grund der fehlenden vollständigen Publikationen keine Aussage getroffen werden.
Potthast	<ul style="list-style-type: none"> • Das Argument, dass die Durchführung langfristiger Studien mit Kindern nicht möglich ist, ist damit hinfällig, da entsprechende Studien durchgeführt, aber nicht publiziert wurden.
Richter	<ul style="list-style-type: none"> • Fragt, woher diese Studien dem IQWiG bekannt sind und ob die Studien von den Arzneimittelbehörden (FDA/EMEA) erfasst sind.
Kaiser	<ul style="list-style-type: none"> • Es handelt sich um relativ neue Studien. Der Abstract von Frau Arslanian wurde vor ca. 1,5 Jahren publiziert. Zur zweiten Studie ist keine Abstractpublikation bekannt und wurde auch in der Stellungnahme der Firma Novo Nordisk nicht erwähnt. Bei der EMEA wurden diese Studien nicht diskutiert. Beide Studien

Name	Beitrag
	wurden vom IQWiG in Studienregistern identifiziert.
Bretzel	<ul style="list-style-type: none"> • Schlägt vor, die Diskussion zur Stellungnahme der Firma Novo Nordisk einzustellen, da nur die Meinung des IQWiG dargestellt werden kann.
Kaiser	<ul style="list-style-type: none"> • Fragt, ob jemand der Anwesenden an den erwähnten Studien beteiligt ist.
Danne	<ul style="list-style-type: none"> • War nicht an diesen beiden Studien beteiligt.
2 b) Insulin Lispro	
Potthast	<ul style="list-style-type: none"> • Von der Firma Lilly sowie der DDG wurde die Studie von Lalli (1999) als relevante, fehlende Studie genannt. • Studiendesign der Lalli-Studie: 12-monatige Studie zum Vergleich von Insulin Lispro mit Humaninsulin. Im Studiendesign ist festgelegt, dass in der Insulin Lispro-Gruppe eine Anpassung der Basalinsulin-Gabe nach Bedarf erfolgt, während dieses in der Humaninsulin-Gruppe so nicht möglich ist. Daraus ergibt sich für Insulin Lispro im Mittel eine 3- bis 4-malige Gabe von NPH und für Humaninsulin eine 1- bis 2-malige Gabe. • Ausschlussgrund für die Studie: nicht vergleichbare Blutzuckersenkende Therapie in den beiden Gruppen. Die Ergebnisse sind nicht zwingend allein auf das Insulinanalogon oder das Humaninsulin zurückführen, sondern es könnte ein Effekt des Therapieregimes sein. • Frage an die DDG, inwieweit diese Studie als relevant angesehen wird.

Name	Beitrag
Bretzel	<ul style="list-style-type: none"> • Bezeichnet das Vorgehen des IQWiG als formal richtig. Ein anderes Therapieregime ist aber ethisch nicht vertretbar und kann den Patienten gefährden. • Problem des Studienansatzes: Zur Bewertung eines kurzwirksamen Insulinanalogons bietet sich eine Orientierung an den Blutzucker-Exkursionen an. Diese Frage kann in 24-Wochen-Studien mit Betrachtung des HbA1c-Werts am Anfang und am Ende nicht geklärt werden. • Problematik: Die kürzere Wirkdauer des Analogons erfordert eine Zusatz-Basismedikation (höhere Dosis, häufigere Gaben). Der Ansatz dieser Überprüfung ist falsch.
Kaiser	<ul style="list-style-type: none"> • Nachfrage bei Prof. Bretzel, was mit „ethisch fragwürdig“ gemeint ist.
Bretzel	<ul style="list-style-type: none"> • Weist auf die Gefährdung der Patienten hin, wenn bei Kenntnis der kürzeren Wirkdauer des Analogons im Vergleich zu Humaninsulin in einer Studie keine Anpassung der Basalinsulin-Gabe erfolgt.
Kaiser	<ul style="list-style-type: none"> • Verständnisfrage, ob der Insulin Lispro-Arm, wie er in der Lalli-Studie durchgeführt wurde, demnach der einzig ethisch vertretbare ist.
Bretzel	<ul style="list-style-type: none"> • Verneint die Frage. Es muss Sorge getragen werden, dass der Patient nicht gefährdet wird. Eine Nachregulation mit Basalinsulin muss möglich sein. Der HbA1c-Wert kann dann streng genommen nicht mehr als Parameter der Effektivität oder Effizienz für das Insulinanalogon gewählt werden.
Kaiser	<ul style="list-style-type: none"> • Bestätigt die Notwendigkeit einer Nachregulation. Fragt, ob die Unterlassung einer Nachregulation in der Humaninsulin-Gruppe in dieser Studie nicht auch eine Gefährdung des Patienten darstellt. • Hinterfragt, ob die weiteren eingeschlossenen Studien dann nicht auch alle ethisch fragwürdig sind.
Danne	<ul style="list-style-type: none"> • Weist auf das unterschiedliche Wirkprofil der Analoga im Vergleich zu Humaninsulin in allen Altersgruppen und auf die Notwendigkeit der Basalinsulin-Anpassung hin. • Viele der eingeschlossenen Studien sind zwar biometrisch korrekt, aber auf Grund fehlender Basalinsulin-Anpassung möglicherweise diabetologisch falsch. • Erläutert den komplementären Einsatz von Insulinanaloga und

Name	Beitrag
	Humaninsulin im Klinikalltag. Langfristige Studien zum Vergleich der Insulinanaloga mit Humaninsulin sind daher schwer durchführbar.
Sawicki	<ul style="list-style-type: none"> • Fragt, ob nicht 2 unterschiedliche Aspekte diskutiert werden: zum einen die prädefinierten Unterschiede der Basalinsulin-Anpassung, zum anderen der Umgang mit der individuell erforderlichen Anpassung der Begleitmedikation. • Fragt, ob die Vergleichbarkeit der Insuline durch die A-priori-Planung einer unterschiedlichen Anpassung nicht gestört ist.
Danne	<ul style="list-style-type: none"> • Stellt die Machbarkeit einer korrekten Vorgehensweise in Frage: 2-maliges Spritzen von jeweils Insulinanalogon und Humaninsulin vor den Mahlzeiten auf Grund des unterschiedlichen Wirkprofils und Spritz-Ess-Abstands; keine Basalinsulin-Substitution, trotz Kenntnis der Erfordernis bei Insulinanaloga; Studiendauer mindestens 24 Wochen.
Kaiser	<ul style="list-style-type: none"> • Stellt klar, dass es nicht um die Verhinderung der Basalinsulin-Anpassung, sondern um die Möglichkeit einer Optimierung des Therapiekonzepts in beiden Behandlungsgruppen geht.
Steigenberger	<ul style="list-style-type: none"> • Weist darauf hin, dass auf Grund der kürzeren Wirkdauer der Analoga eine Dosisanpassung mit Basalinsulin erforderlich ist.
Bretzel	<ul style="list-style-type: none"> • Wenn für beide Therapieoptionen eine „Basalinsulin-Lücke“ bekannt ist, muss in beiden Behandlungsgruppen eine Basalinsulin-Anpassung gegeben sein. • Stimmt der Notwendigkeit der Nachregulation bei Orientierung am HbA1c-Wert zu. Bei Orientierung an den Blutzucker-Exkursionen ist eine 4-Wochen-Studie zur Bewertung der Überlegenheit eines Präparats ausreichend.
Potthast	<ul style="list-style-type: none"> • Möchte auf die Aussage von Prof. Danne zurückkommen, dass die Durchführung langfristiger Vergleichsstudien auf Grund der komplementären Anwendung der Insuline im Klinikalltag schwer ist. Frage, warum eine Studie zur komplementären Anwendung von Analoga und Humaninsulin nicht vorstellbar wäre.
Danne	<ul style="list-style-type: none"> • Die Bindung der Patienten an die Studienvorgaben ist schwierig, da teilweise auf eigene Erfahrungen im alltäglichen Leben zu Gunsten der Studie verzichtet werden muss. • Zur Basalinsulin-Anpassung: Weist darauf hin, dass die Patienten in der Lalli-Studie zum einen eine jahrelange Erfahrung mit Humaninsulin und Basalinsulin besitzen und zum anderen eine

Name	Beitrag
	<p>bereits optimierte Therapie erhalten. Diabetologisch ist es sinnvoll, diesen Nachteil durch die Optimierung im Arm des neuen Medikaments auszugleichen.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Der kanadische Bericht sowie das NICE und andere Institutionen schließen die Lalli-Studie ein und kommen zu anderen Ergebnissen.
Chantelau	<ul style="list-style-type: none"> • Weist darauf hin, dass nicht die kurze Wirkdauer der Analoga, sondern das Nichterreichen der Blutzuckerzielwerte das Kriterium zur Anpassung der Insulindosierung ist. • Kritisiert die unterschiedliche Basalinsulin-Anpassung in den beiden Behandlungsarmen der Studie sowie die Vorgabe einer konstanten Basalinsulin-Dosis generell.
Bretzel	<ul style="list-style-type: none"> • Äußert, dass in einem Arm der Blutzucker schlechter war und daher die Basalinsulin-Dosis angepasst wurde, in dem anderen Arm nicht. Die Basalinsulin-Anpassung war nicht verboten.
Chantelau	<ul style="list-style-type: none"> • Man kann auch in dem Humaninsulin-Arm zu der Schlussfolgerung kommen, dass das Verhältnis von Basalinsulin zum Mahlzeiteninsulin korrekturbedürftig ist. Das hätte man korrigieren müssen. • Der Anteil der Korrektur wird sich natürlich in dem HbA1c-Ergebnis niederschlagen müssen.
Potthast	<ul style="list-style-type: none"> • Fragt, inwieweit die 3- bis 4-malige Gabe von NPH im Lispro-Arm der Lalli-Studie der Versorgungsrealität entspricht.
Danne	<ul style="list-style-type: none"> • Entspricht der regelmäßigen Anwendung im Kinderkrankenhaus und ist auch im Lehrbuch für Diabetes bei Kindern und Jugendlichen beschrieben.
Kerner	<ul style="list-style-type: none"> • Keine Regeltherapie, aber durchaus eine Therapiemöglichkeit.
Potthast	<ul style="list-style-type: none"> • Auswertung der Daten aus dem Behandlungsjahr 2005 (DPV-Wiss-Datenbestand Juni 2006) von Prof. Holl: Der überwiegende Teil der Typ-1-Diabetiker erhält eine 1- bis 2-malige Dosis NPH-Insulin pro Tag.
Steigenberger	<ul style="list-style-type: none"> • Weist auf die individuellen Unterschiede hinsichtlich der Anzahl der Basalinsulin-Gaben hin. In Studien muss daher die Möglichkeit der Anpassung bestehen, in beiden Gruppen.
Sawicki	<ul style="list-style-type: none"> • Bestätigt dieses und weist darauf hin, dass dies in der Lalli-Studie

Name	Beitrag
	nicht der Fall war.
Steigenberger	<ul style="list-style-type: none"> • Dann kann man eigentlich nur einen Direktvergleich der Insulinanaloga machen (Pumpentherapie), weil das Basalinsulin immer mit reinspielen wird.
Sawicki	<ul style="list-style-type: none"> • Verneint dieses und weist wiederholt auf die Möglichkeit einer Basalinsulin-Anpassung in beiden Gruppen für einen fairen Vergleich hin.
Richter	<ul style="list-style-type: none"> • Der Vergleich der Gruppen ist wichtig, um Aussagen über die Intervention zu machen. • Fragt, ob aus der Publikation Daten zur Häufigkeit der Insulingabe bei individuellen Patienten hervorgehen.
Kaiser	<ul style="list-style-type: none"> • Angaben in der Publikation: Etwa die Hälfte der Patienten unter Insulin Lispro erhielt 4-mal am Tag Basalinsulin und die andere Hälfte 3-mal am Tag. Unter Humaninsulin erhielt eine Hälfte 1-mal am Tag und die andere Hälfte 2-mal am Tag Basalinsulin. Insgesamt ein deutlicher tatsächlicher Unterschied.
Holterhus	<ul style="list-style-type: none"> • Fragt, ob die unterschiedliche Möglichkeit der Basalinsulin-Anpassung in beiden Behandlungsgruppen der Lalli-Studie von vornherein festgelegt war.
Sawicki	<ul style="list-style-type: none"> • Bejaht die Frage.
Danne	<ul style="list-style-type: none"> • Kritisiert, dass zum Nachteil der Analoga in allen Studien eine über Jahrzehnte etablierte Therapie mit einer neuen Medikation verglichen wird. Jeder Patient hat eine Lernkurve zu Beginn einer Therapie. Diese ist in einer 24-wöchigen Studie enthalten. Der Einschluss der Lalli-Studie in andere HTA-Berichte ist nachvollziehbar. • Zu Frau Potthast: Weiteres Ergebnis der DPV-Datenbank-Auswertung von Prof. Holl: der Gebrauch von kurzwirksamen Analoga nimmt bei den Patienten extrem zu.
Richter	<ul style="list-style-type: none"> • Hinterfragt, ob die methodisch und ethisch adäquate Durchführung von Studien mit neuen Therapieprinzipien nicht generell eine entsprechende Therapie-Edukation voraussetzt, wie beim inhalativen Insulin.
Kaiser	<ul style="list-style-type: none"> • Zu Prof. Danne: Die erwähnte Lernphase der Patienten in Studien mit einem neuen Präparat ist ein Argument dafür, nicht Kurzzeitstudien, sondern Langzeitstudien heranzuziehen.

Name	Beitrag
Danne	<ul style="list-style-type: none"> • Weist auf die geringe Erfahrung mit Insulinanaloga zum Zeitpunkt der Durchführung der Lalli-Studie hin. • Hält die Anpassung der Basalinsulin-Dosis bei den Analoga, wie sie in der Lalli-Studie erfolgt, aus diabetologischer Sicht für sinnvoll. Für Basalinsulin zeigt die Erfahrung, dass bei einer über mehrere Jahre dauernden Therapie keine Notwendigkeit großer Änderungen in der Basalinsulin-Rate besteht. • Kann verstehen, dass die fehlende Möglichkeit der Anpassung der Basalinsulin-Dosis in der Humaninsulin-Gruppe als unfair angesehen wird. • Kann aber nachvollziehen, dass die Lalli-Studie trotz der methodischen Mängel von anderen Institutionen in die Bewertung der Analoga einbezogen wurde, da die Anpassung der Basalinsulin-Dosis bei Insulinanaloga diabetologisch einsichtig ist und den eigenen diabetologischen Erfahrungen entspricht.
Bretzel	<ul style="list-style-type: none"> • Es war zu erwarten, dass im Analoga-Arm eine Insulin-Lücke auftritt. Daher wurde die Basalinsulin-Gabe freigegeben. Denkt, dass die Studie nicht auf die Ermittlung eines Vorteils angelegt war, sondern es ging um den Sicherheitsaspekt.
Kaiser	<ul style="list-style-type: none"> • Fragt, ob im Rahmen des Sicherheitsaspekts nicht auch der Spritz-Ess-Abstand von 30 bis 45 Minuten für die Humaninsulin-Gruppe in Anbetracht möglicher präprandialer Hypoglykämien hätte variabler gehalten werden müssen. • Zur Aufnahme der Lalli-Studie in andere Berichte: Eine systematische Übersicht hat diese Studie nicht einbezogen (Cochrane-Review), bei einer weiteren handelt es sich um eine Leitlinie (NICE) und nicht um einen HTA-Bericht, und die dritte Arbeit ist noch nicht fertig gestellt (kanadischer Bericht).
Chantelau	<ul style="list-style-type: none"> • Zu Prof. Danne: Die Behauptung, Patienten bekämen 10 Jahre lang die gleiche Insulindosierung, trifft für die Pädiatrie nicht zu.
Danne	<ul style="list-style-type: none"> • Bestätigt die Aussage von Prof. Chantelau mit dem Hinweis, dass dieses aber für Erwachsene gilt.
Spraul	<ul style="list-style-type: none"> • Nimmt seit ca. 10.45 Uhr an der Erörterung teil.
Potthast	<ul style="list-style-type: none"> • Weist auf die Wichtigkeit des Einschlusses nicht veröffentlichter Studien in den Bericht hin. • Zu Frau Steigenberger: Bitte um die Erläuterung des Designs der Studie mit Lispro, an der Frau Steigenberger laut ihrer

Name	Beitrag
	Stellungnahme teilgenommen hat.
Steigenberger	<ul style="list-style-type: none"> • Es war eine 3-Monats- oder eine 1-Jahres-Studie mit der Gabe von Humaninsulin und Basalinsulin in der einen Hälfte und Insulin Lispro und Basalinsulin in der anderen Hälfte. Die Einschlusskriterien der Studie können eventuell im Nachgang zur Erörterung nachgereicht werden.
Kaiser	<ul style="list-style-type: none"> • Fragt, ob die Studie publiziert wurde.
Steigenberger	<ul style="list-style-type: none"> • Ist nicht bekannt. Erklärt sich bereit, mögliche Informationen von einem an der Durchführung der Studie beteiligten Psychologen einzuholen.
TOP 3 Anmerkungen zur Darstellung von Parametern und zur Bewertung von Originalstudien	
3 a) Spritz-Ess-Abstand	
Potthast	<ul style="list-style-type: none"> • Die DDG schreibt in ihrer Stellungnahme, dass die Einhaltung des Spritz-Ess-Abstands gängige und weltweit akzeptierte Praxis ist. Zum Gegenbeweis seien Studien höherwertiger methodischer Qualität zu fordern. • Das IQWiG fordert ebenfalls höherwertige verblindete Studien, in denen Insulinanaloga und Humaninsulin mit und ohne Spritz-Ess-Abstand verglichen werden. • Frage, ob seitens der DDG solche Studien bekannt sind.
Kerner	<ul style="list-style-type: none"> • Äußert, dass diese nicht bekannt sind. Die meisten Studien zu dieser Thematik sind Kurzzeitstudien (wenige Tage oder Wochen). • Kritisiert, dass im Vorbericht die qualitativ minderwertigsten Studien zum Spritz-Ess-Abstand zitiert wurden. • Merkt an, dass keine Studie zum Beweis der Notwendigkeit der Einhaltung eines Spritz-Ess-Abstands existiert.
Kaiser	<ul style="list-style-type: none"> • Stellt dar, dass in den Stellungnahmen verschiedene weitere Kurzzeitstudien angeführt sind, die möglicherweise in eine andere Richtung als die im Vorbericht genannten Studien weisen. Diese werden im Diskussionsteil des Abschlussberichts diskutiert werden.
Holterhus	<ul style="list-style-type: none"> • Schildert, dass die Fragen zum Spritz-Ess-Abstand aus kinderärztlicher Sicht nicht nur im Hinblick auf das

Name	Beitrag
	<p>Langzeitresultat, sondern auch für das tägliche Management wichtig sind.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hebt den Vorteil der Möglichkeit einer postprandialen Gabe der Insulinanaloga hervor.
Potthast	<ul style="list-style-type: none"> • Weist auf 2 Studien hin, die in der Stellungnahme der AGPD zum Beleg der Bewährung einer postprandialen Gabe von Insulinanaloga angeführt sind. - Kurzzeitstudie (2 x 6 Wochen) von Danne 2003: 6 Wochen sind zur adäquaten Beurteilung des HbA1c-Werts nicht ausreichend; daher ist diese Studie nicht als Beleg anzusehen - Kurzzeitstudie (2 x 3 Monate) von Tupola 2001: zeigt einen numerischen und klinisch relevanten Unterschied von 0,6% bez. des HbA1c-Werts zwischen Insulin Lispro (postprandial) und Humaninsulin (präprandial) zu Gunsten von Humaninsulin. Auf Grund unzureichender Power ist die Studie für den Nachweis der Gleichwertigkeit von Insulin Lispro (postprandial) und Humaninsulin (präprandial) nicht geeignet.
Holterhus	<ul style="list-style-type: none"> • Möchte sich dazu unter TOP 4 äußern.
Spraul	<ul style="list-style-type: none"> • Zum Spritz-Ess-Abstand: Weist auf eine selbst durchgeführte, verblindete 4-Monats-Studie zur Pumpentherapie hin ohne Einhaltung eines Spritz-Ess-Abstands für Humaninsulin und Insulinanaloga. Ergebnis: deutlicher Unterschied in den postprandialen Blutzuckerwerten.
Chantelau	<ul style="list-style-type: none"> • Frage an die Pädiater, ob Untersuchungen zum Vergleich einer jeweils postprandialen Gabe von Humaninsulin vs. Insulinanalogon bekannt sind. • Weist darauf hin, dass auch Humaninsulin postprandial gespritzt werden kann, bspw. bei einem Nüchternblutzucker von 60.
Danne	<ul style="list-style-type: none"> • Weist auf die unterschiedlich lange Wirkung der Insuline und den unterschiedlichen Einsatzpunkt der Wirkung hin. Aus dem Wirkprofil ergeben sich die Einsatzsituationen. • Weist noch mal auf die Schwierigkeit der Durchführung von Studien auf Grund der aus pädiatrischer Sicht notwendigen komplementären Anwendung der Medikamente in Abhängigkeit vom präprandialen Blutzucker hin.
Sawicki	<ul style="list-style-type: none"> • Fragt, warum eine Studie mit freigegebenem Therapieregime in beiden Gruppen, wobei eine Gruppe keine Insulinanaloga anwendet, nicht durchführbar sein könnte.

Name	Beitrag
Bretzel	<ul style="list-style-type: none"> • Wenn er Hersteller wäre, würde er auch nur das Minimum der geforderten Studien durchführen, um eine Marktzulassung zu erhalten. • Weist auf die Schwierigkeit der eigenen Durchführung von Studien mit interessanten Fragestellungen auf Grund der Problematik der fehlenden Bewilligung einer finanziellen Unterstützung durch verschiedene Institutionen hin.
Sawicki	<ul style="list-style-type: none"> • Das IQWiG kann die fehlenden Studien und die Notwendigkeit dieser Untersuchungen benennen und betonen. • Die Notwendigkeit der Studien wird von denjenigen, die diese finanzieren sollen, zunehmend eingesehen. • Weist auf ein Einverständnis der Spitzenverbände der Krankenkassen hin, eventuell Gelder für die Durchführung solcher Studien zur Verfügung zu stellen.
Bretzel	<ul style="list-style-type: none"> • Befürwortet die Beteiligung der potenziellen Nutzer (Krankenkassen) an der Durchführung der Studien. • Hebt die Wichtigkeit des TOP 4b (Einschluss subjektiver Erfahrungen in die Nutzenbewertung) hervor. Das NICE habe zunächst – wie das IQWiG – ausschließlich die Studienlage (randomisierte kontrollierte Studien) zur Bewertung herangezogen. Das NICE habe mittlerweile die Wichtigkeit der Berücksichtigung der Patienten Aspekte realisiert.
Chantelau	<ul style="list-style-type: none"> • Betont, dass dann eine Unabhängigkeit der Patientenvertreter vorausgesetzt sein muss.
Sawicki	<ul style="list-style-type: none"> • Problem: Wenn gesagt wird, dass Medikamente einen Nutzen haben, der aber noch nicht in den Studien belegt werden konnte, dann sehen diejenigen, die das Geld zur Verfügung stellen, keine Notwendigkeit zur Untersuchung.
Kaiser	<ul style="list-style-type: none"> • Nimmt Bezug auf Prof. Bretzels Aussage zur Studiendurchführung seitens der Hersteller: Bei einigen Herstellern hat ein Umdenken eingesetzt. Als Beispiel wird das Design einer randomisierten Studie zu Exubera mit Anwendung von Exubera vs. Nichtanwendung von Exubera im freien Therapiealltag genannt. • Stellt die unterschiedliche Methodik des NICE und des IQWiG dar: Die Methodik des NICE beinhaltet die Aufgabenstellung, die Auftragsvergabe sowie die Entscheidungsfindung nach Sichtung der Evidenz.

Name	Beitrag
	<ul style="list-style-type: none"> • Weist auf die unterschiedlichen Voraussetzungen der Bewertung hin: Bei NICE ist eine Nichterstattung der Medikamente vorausgesetzt, es sei denn, es erfolgt eine positive Beurteilung seitens des NICE. In Deutschland wird alles erstattet, es sei denn, es ist eine negative Beurteilung vorhanden. • Die Arbeit des IQWiG stellt einen Teilbereich des gesamten Komplexes dar. Daher bezieht der Gemeinsame Bundesausschuss im Rahmen einer Stellungnahmerunde die Meinungen der dort vertretenen Gruppen (Patientenvertreter, Ärzte, Krankenhausgesellschaft) mit ein. • Es ist nicht falsch darauf hinzuweisen, dass Patienten Aspekte berücksichtigt werden. Aber es ist falsch, den Schluss zu ziehen, dass deswegen ein großer Unterschied vorhanden ist. Dieser ist in dem unterschiedlichen Kontext von NICE und IQWiG begründet.
Steigenberger	<ul style="list-style-type: none"> • Weist bezugnehmend auf Prof. Bretzel und Prof. Chantelau darauf hin, dass in Zulassungsstudien für Insulinanaloga und Humaninsulin mindestens eine Gleichwertigkeit gezeigt werden muss. Im vorliegenden Fall würde versucht zu unterscheiden, ob die Insulinanaloga den Mehrpreis wert sind. Das sind andere Bedingungen.
Sawicki	<ul style="list-style-type: none"> • Betont, dass der Auftrag des IQWiG nicht die Beurteilung der Kosten, sondern die Bewertung der Vorteile der Insulinanaloga hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte ist. • Darstellung der 3 grundsätzlichen Antworten auf diese Frage: 1. Es ist ein Beleg vorhanden, 2. Es gibt einen Beleg, dass die Insulinanaloga keinen Vorteil haben, und 3. Es ist unklar, weil für die entsprechenden Fragestellungen keine Studien durchgeführt wurden.
Kerner	<ul style="list-style-type: none"> • Befürwortet die Finanzierung von Studien aus öffentlichen Geldern und stellt die Notwendigkeit dieser Finanzierung insbesondere für Studien mit kritischen Fragestellungen wie bspw. die vorliegende Untersuchung dar.
Sawicki	<ul style="list-style-type: none"> • Bestätigt die Aussage von Prof. Kerner. • Äußert, dass die Firmen mit der Entwicklung guter Präparate beauftragt werden sollten, die Evaluation auf Grund des Aspekts der Falsifizierung aber unabhängig erfolgen sollte. • Verweist auf die Publikation von Ridker im JAMA, die die Strukturfehler bei den „for profit“-unterstützten Studien darstellt.
3 b)	Darstellung der Ergebnisse im Vorbericht

Name	Beitrag
Potthast	<ul style="list-style-type: none"> • Weist auf Unklarheiten in den Stellungnahmen von Sanofi-Aventis und Novo Nordisk hin. Schlägt vor, diesen TOP auf Grund der Abwesenheit der Vertreter der entsprechenden Firmen zu überspringen.
TOP 4	Projektspezifische Methodik
4 a)	Ergebnisse des Vorberichts im Vergleich zu anderen Berichten
Potthast	<ul style="list-style-type: none"> • Schildert die in den Stellungnahmen geäußerte Kritik an den im Vorbericht gewählten Ein- und Ausschlusskriterien, insbesondere hinsichtlich der Wahl der Studiendauer. • Weist auf 2 in den Stellungnahmen angemerkte, daraus resultierende Konsequenzen hin: Nichtberücksichtigung von Studien mit Kindern und zur Pumpentherapie; andere Ergebnisse im Vorbericht als im kanadischen HTA-Bericht, in der NICE-Leitlinie und im Cochrane-Review. • Weist darauf hin, dass es sich bei dem kanadischen HTA-Bericht um einen vorläufigen unveröffentlichten Entwurf handelt und fragt, auf welchem Weg die DDG diesen Entwurf erhalten hat.
Sawicki	<ul style="list-style-type: none"> • Stellt klar, dass der Nutzen nicht allein anhand bereits publizierter Guidelines oder HTA-Berichte bewertet wird, sondern anhand der Originalstudien.
Kaiser	<ul style="list-style-type: none"> • Hebt hervor, dass es wichtig ist, zu klären, ob Evidenz vorliegt, die vom IQWiG auf Grund der projektspezifischen Methodik nicht berücksichtigt wurde.
Danne	<ul style="list-style-type: none"> • Nicht die Evidenz allein, sondern die Interpretation der Evidenz ist wichtig. Weist auf einen Artikel im British Medical Journal über den Missbrauch evidenzbasierter Medizin hin, indem immer wieder neue Studien gefordert werden, bei anerkannten Ergebnissen eine wiederholte andere Überprüfung gewünscht wird oder die Durchführung längerer Studien gefordert wird. • Weist auf die Zirkulation von Berichten oder Guidelines unter Wissenschaftlern vor deren Publikation hin und vermutet den Erhalt des vorläufigen kanadischen HTA-Berichts auf diesem Wege. • Gegenfrage, wie der gegenseitige Austausch zum Vorbericht zwischen dem IQWiG und anderen HTA-Agenturen ist und welche Meinung diese Agenturen zum Vorbericht haben.
Kaiser	<ul style="list-style-type: none"> • Schildert, dass der kanadische Bericht dem IQWiG seitens der kanadischen Agentur nicht zugesendet wurde, daher wird auch

Name	Beitrag
	<p>keine Stellungnahme des IQWiG dazu erwartet.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Weist auf den Bruch des Vertraulichkeitsgebots gegenüber der kanadischen Agentur mit der Herausgabe des vorläufigen Berichts im Rahmen der Stellungnahmen hin. Darin sieht das kanadische Institut ein Problem. • Ziel der Veröffentlichung des Vorberichtes ist der Erhalt von Rückmeldungen der methodischen sowie der Fachexperten. Diesem Ziel dient auch der Stellungnahmeprozess.
Danne	<ul style="list-style-type: none"> • Fragt, welche Rückmeldungen seitens internationaler HTA-Agenturen erhalten wurden.
Sawicki	<ul style="list-style-type: none"> • Eine regelhafte Übersetzung des Abschlussberichts ist geplant. Es besteht die Möglichkeit, dass dann Rückmeldungen internationaler Institutionen erfolgen.
Danne	<ul style="list-style-type: none"> • Teilt mit, dass bereits eine englische Übersetzung des IQWiG-Vorberichtes bekannt ist und vermutet, dass diese eine nicht autorisierte Übersetzung sein muss.
Richter	<ul style="list-style-type: none"> • Weist auf die Diskrepanzen zwischen den FDA/EMEA-Unterlagen, den Publikationen und den Industrierichtern hin, die der Öffentlichkeit zum ersten Mal mit dem Bericht vom IQWiG mitgeteilt wurden. Die anderen Institutionen sind in der Bringschuld, die eigenen Unternehmungen diesbezüglich darzustellen.
Danne	<ul style="list-style-type: none"> • Sieht es als Problem an, wenn verschiedene Länder anhand der gleichen Datenlage zu unterschiedlichen Ergebnissen kommen und somit unterschiedliche Therapieformen anerkannt sind. • Hinterfragt, ob nicht eine gemeinsame Auswertung sinnvoller wäre. Weist auf die nicht nachvollziehbaren Widersprüche in den einzelnen Berichten hin und betont vor allem die Unterschiede zum IQWiG-Bericht hinsichtlich des Studieneinschlusses.
Kaiser	<ul style="list-style-type: none"> • Weist zur Erklärung der Diskrepanzen der Berichte auf den Einbezug unterschiedlicher Datenquellen, darunter auch unpublizierter Daten, in den IQWiG-Bericht hin. Aus diesen Unterlagen ergeben sich Diskrepanzen, die gewisse Studienergebnisse in Frage stellen. Zudem werden auch zusätzliche Ergebnisse geliefert. • Hält die Heranziehung der gesamten vorhandenen Information zu den Studien für positiv und sieht die alleinige Stützung auf Publikationen, wie andere Institute es machen, für nicht ausreichend an.
Kerner	<ul style="list-style-type: none"> • Zum Einschlusskriterium der Studiendauer: Die geringe Anzahl

Name	Beitrag
	<p>an Langzeitstudien ist darauf begründet, dass es Zulassungsstudien sind. Langzeitstudien sind bislang nicht von den Firmen gefordert worden.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fragt nach der Begründung für die Festlegung der Mindeststudiendauer von 24 Wochen. Interpretiert das EMEA-Zitat ganz anders. Es wird unklar bleiben, warum die EMEA gerade 24 Wochen festgelegt hat. • Fragt, ob es aus Sicht des IQWiG Studien gibt, die eine Überlegenheit von 24-Wochen-Studien gegenüber Vierteljahres-Studien belegen.
Sawicki	<ul style="list-style-type: none"> • Erläutert, dass sich die Vorgabe einer Mindeststudiendauer von 6 Monaten aus der Annahme einer 10- bis 12-wöchigen Dosisfindung für die Patienten bei Neubeginn einer Therapie und weiteren 2 bis 3 Monaten für die sinnvolle Beurteilung des HbA1c-Werts ergibt.
Kerner	<ul style="list-style-type: none"> • Weist auf den Vergleich der Ergebnisse zum HbA1c-Wert in 3-Monats- und 6-Monats-Studien im Cochrane-Review hin. Es fand sich kein Unterschied.
Kaiser	<ul style="list-style-type: none"> • Im Cochrane-Review wurden Studien mit einer Dauer von weniger als 3 Monaten und mehr als 3 Monaten verglichen.
Spraul	<ul style="list-style-type: none"> • Merkt an, dass eine Eingewöhnungszeit von 12 Wochen für eine Studie mit Insulinanaloga und Humaninsulin in der Pumpentherapie nicht erforderlich ist. • Vor der Durchführung der eigenen Studie wurde lange diskutiert, welches Design für eine aussagekräftige Studie notwendig ist. Um eine adäquate Bewertung des HbA1c-Werts zu gewährleisten, wurde eine Studiendauer von 4 Monaten festgelegt. Zu dem Zeitpunkt waren die EMEA-Kriterien noch nicht publiziert. • Hält eine Mindeststudiendauer von 6 Monaten für Pumpenstudien für nicht erforderlich.
Bretzel	<ul style="list-style-type: none"> • Zur internationalen Einheitlichkeit der HTA-Berichte: Verweist auf eine ähnliche Problematik bei den Leitlinien. Hinterfragt, warum es eine amerikanische und eine deutsche Leitlinie zur Behandlung des Diabetes gibt. • Kritisiert die Unterschiede zwischen den Berichten bezüglich des Studieneinschlusses und der Vorgehensweisen. • Schlägt eine Einigung aller betreffenden Institutionen hinsichtlich des Einschlusskriteriums der Mindeststudiendauer vor. • Zu Herrn Kaiser: kritisiert die Einstellung, dass eine Studie nur dann gut ist, wenn sie publiziert ist. Man kann nicht in jedem Fall sagen, dass eine Studie nicht publiziert ist, weil sie ein negatives Ergebnis enthält.

Name	Beitrag
Kaiser	<ul style="list-style-type: none"> • Weist darauf hin, dass unpublizierte Studien nicht generell negative Ergebnisse haben oder seitens des IQWiG negativ bewertet werden. Es ist negativ, dass sie nicht publiziert sind. Betont, dass das Nicht-zur-Verfügung-Stellen unpublizierter Daten problematisch ist, da diese Daten nicht in den Bericht einbezogen werden können. Ansonsten könnte eine sehr ausführliche Bewertung erfolgen.
Sawicki	<ul style="list-style-type: none"> • Betont, dass es aus moralischen und ethischen Gründen nicht haltbar ist, durchgeführte Studien nicht der Allgemeinheit zur Verfügung zu stellen.
Danne	<ul style="list-style-type: none"> • Zur Einheitlichkeit der Bewertungen: weist auf die Empfehlung des Koordinierungsausschusses für strukturierte Behandlungsprogramme hin, die einen Zusatznutzen für die Analoga in der Pumpentherapie darstellt. Hinterfragt, wie die unterschiedlichen Ergebnisse zwischen dem Bericht des IQWiG und den Empfehlungen des Koordinierungsausschusses zustande kommen, obwohl die gleichen Personen an der jeweiligen Erstellung beteiligt waren.
Sawicki	<ul style="list-style-type: none"> • Weist auf die nicht vergleichbare Methodik zur Erstellung der Empfehlung des Koordinierungsausschusses und des IQWiG-Berichts hin. Zur Erstellung der Empfehlung des Koordinierungsausschusses wurden keine Studien ausgewertet.
Richter	<ul style="list-style-type: none"> • Zur internationalen Einheitlichkeit der HTA-Berichte: stellt in Frage, dass die Einbindung unpublizierter Daten im Sinne einer Maximierung der Informationen von allen internationalen Institutionen geleistet werden kann. Stellt in diesem Zusammenhang dar, dass selbst die beiden größten Arzneimittelbehörden der Welt (FDA und EMEA) trotz Vorliegen identischer Unterlagen unterschiedliche Indikationsbereiche für die Glitazone geschaffen haben. • Bezweifelt vor diesem Hintergrund die Möglichkeit einer Einigung auf eine Methodik, die eine Maximierung der Information und maximale Transparenz zur Verfügung stellt.
Sawicki	<ul style="list-style-type: none"> • Weist auf regelmäßige Gespräche mit HAS und NICE mit dem Ziel der Vereinheitlichung der methodischen Bewertung hin. Betont, dass die unterschiedlichen Situationen der Institutionen berücksichtigt werden müssen (Bewertung der Präparate vor deren Zulassung, Kosten-Nutzen-Bewertung). • Einzigartige Situation in Deutschland: Mit der Zulassung durch die EMEA und der Verordnung durch den Arzt sind die Medikamente zu Lasten der Solidargemeinschaft verordnungsfähig. • Eine Änderung dieser Situation im Rahmen der Beratung zum Wettbewerbsgesetz ist nicht durchsetzbar. Die Firmen wollen mit

Name	Beitrag
	<p>der Zulassung durch die EMEA alle Medikamente zu Lasten der Solidargemeinschaft absetzen. Ansonsten sehen die Firmen den Standort Deutschland als Nachteil an.</p>
Kaiser	<ul style="list-style-type: none"> • Schlägt vor, den Punkt 4a abzuschließen. • Teilt mit, dass im Diskussionsteil des Abschlussberichts auf die Ergebnisse anderer Berichte ausführlicher eingegangen wird und die Ergebnisse aus Kurzzeitstudien (insbesondere Pumpenstudien und Studien mit Kindern) dargestellt werden. • Weist noch mal auf das Vorhandensein von Langzeitstudien zur Therapie mit Kindern hin. Das Problem ist, dass diese dem Institut nicht vorliegen.
Danne	<ul style="list-style-type: none"> • Weist nochmals darauf hin, dass die Herstellerfirmen die Erörterung verlassen haben. Die verbleibenden Teilnehmer müssen die Darstellung des IQWiG, dass Studien von Firmen zurückgehalten wurden, erst mal so glauben. • Kann nicht verstehen, dass Firmen Studien zurückhalten, wenn diese tatsächlich Vorteile bieten. Vermutet, dass die Herstellerfirmen kein Interesse an der Zurückhaltung von Studien haben. • Bedauert das Verlassen der Veranstaltung seitens der Herstellerfirmen, kann dies aber emotional nachvollziehen. Hätte interessant gefunden, was die Firmen zu den unpublizierten Studien zu sagen gehabt hätten. • Bedauert die Polarisierung zwischen den „guten“ Wissenschaftlern/Biometrikern und der „bösen“ Pharmaindustrie.
Sawicki	<ul style="list-style-type: none"> • Weist auf die Regularien der Erörterung hin, deren Akzeptanz die Voraussetzung zur Teilnahme an der Erörterung ist. Kann das Verlassen der Erörterung unter diesem Aspekt nicht nachvollziehen. • Glaubt nicht, dass dem IQWiG seitens der Herstellerfirmen Gründe für das Nicht-zur-Verfügung-Stellen von Studien genannt worden wären. • Schildert die Möglichkeit einer positiven Verzerrung zu Gunsten der zu untersuchenden Präparate durch die Nichtberücksichtigung unveröffentlicher Studien, weil nicht anzunehmen ist, dass positive Ergebnisse von Studien dem Institut nicht zur Verfügung gestellt werden.
Strahmann	<ul style="list-style-type: none"> • Merkt an, dass aus nicht vorliegenden Studien nicht deren Einfluss auf das Gesamtergebnis des Berichts abgeleitet werden darf.
Sawicki	<ul style="list-style-type: none"> • Äußert, dass es eine Annahme ist, dass durch die Nichtberücksichtigung der Studien, die von der Industrie nicht zur Verfügung gestellt werden, eine Verzerrung zum Vorteil der

Name	Beitrag
	<p>Präparate entsteht. Das IQWiG geht nicht davon aus, dass Studien, die einen dramatischen Vorteil für dieses Medikament zeigen, dem Institut nicht zur Verfügung gestellt werden.</p>
Richter	<ul style="list-style-type: none"> • Weist darauf hin, dass nicht publizierte Studien rein wissenschaftlich betrachtet die Ergebnisse sowohl in die positive als auch in die negative Richtung beeinflussen können. • Weist auf eine Untersuchung hin, die zeigt, dass es sich bei zurückgehaltenen Daten in der Regel um negative Ergebnisse handelt, die das Gesamtergebnis korrigieren könnten (Publikation von Melander).
Sawicki	<ul style="list-style-type: none"> • Weist auf eine Untersuchung hin, die eine 10-40% höhere Wahrscheinlichkeit positiver Ergebnisse bei Studien von For-Profit-Organisationen zeigt als bei Studien von Non-Profit-Organisationen (Publikation von Torres).
Kaiser	<ul style="list-style-type: none"> • Unterstützend zum Ergebnis der Untersuchung von Melander: Aus dem im Vorbericht angeführten Abstract von Prof. Arslanian (Studienbericht wurde nicht übermittelt) zeigt sich bez. der Blutzuckersenkung kein Vorteil der Analoga gegenüber Humaninsulin. Dies unterstützt die Annahme, dass nicht vollständig publizierte und nicht zur Verfügung gestellte Studien kein positives Ergebnis beinhalten.
Chantelau	<ul style="list-style-type: none"> • Frage an Dr. Horvath hinsichtlich seiner Auswertungen der Studien des Cochrane-Reviews: Einfluss der Studiendauer auf die Ergebnisse des Vergleichs der Insulinanaloga mit Humaninsulin? • Stellt zur Frage, ob nicht auch Pharmakovigilanz-Daten als weitere seriöse Evidenzquelle zur Bewertung der Insuline herangezogen werden sollten.
Horvath	<ul style="list-style-type: none"> • Auswertung der Studien mit einer Dauer von ≤ 3 Monaten und ≥ 3 Monaten bezüglich des HbA1c-Werts: Kürzere Studien zeigen einen statistisch signifikanten Vorteil von 0,06% für die Analoga (Konfidenzintervall: -0,11 bis 0,01). Die länger dauernden Studien zeigen einen stärkeren Effekt (0,12% HbA1c; Konfidenzintervall: -0,17 bis -0,07). • Auswertung der Studien mit einer Dauer von 3 bis 6 Monaten und ≥ 6 Monaten bezüglich des HbA1c-Werts: Vorteil für die Insulinanaloga. • Fasst zusammen, dass mit zunehmender Studiendauer der Vorteil für die Insulinanaloga deutlicher wird.
Kerner	<ul style="list-style-type: none"> • Findet das Ergebnis des Vorberichts unter dem Aspekt, dass der positive Effekt der Insulinanaloga vor allem in den Langzeitstudien gezeigt wird, unverständlich.
Holterhus	<ul style="list-style-type: none"> • Äußert, dass in Berichten gezeigt werden kann, was gezeigt werden will.

Name	Beitrag
Horvath	<ul style="list-style-type: none"> • Im Cochrane-Review sind die aus Publikationen und durch Anfragen an die Autoren und Firmen verfügbaren Daten berücksichtigt. Wenn für das IQWiG zusätzliche Daten verfügbar sind, dann können sich die Ergebnisse natürlich ändern.
Richter	<ul style="list-style-type: none"> • Betont, dass die Diskrepanz hinsichtlich des HbA1c-Werts mit dem ausschließlichen Einschluss öffentlich zugänglicher Daten in das Cochrane-Review erklärt werden kann. Industrieunterlagen sind gar nicht und Zulassungsunterlagen nur schwer erhältlich. • Weist auf die Möglichkeit minimaler Verzerrungen durch eine Studie hin.
Kerner	<ul style="list-style-type: none"> • Daraus kann man nur schließen, dass diese Auswertung nicht die Schlussfolgerung zulässt, dass Langzeitstudien aussagekräftiger sind als kürzere Studien.
Sawicki	<ul style="list-style-type: none"> • Weist den Vorwurf von Prof. Holterhus zurück und weist auf die objektive, ergebnisoffene Arbeit der externen Sachverständigen hin.
Holterhus	<ul style="list-style-type: none"> • Er ist verwundert, dass vieles von dem Besprochenen in dem Bericht nicht gesehen wird.
Sawicki	<ul style="list-style-type: none"> • Das kann mit einer unterschiedlichen Methodik zusammen hängen. • Weist nochmals darauf hin, dass die externen Sachverständigen keine vorgefertigte Meinung haben, und bittet darum, solche Bemerkungen in Zukunft zu unterlassen.
Kaiser	<ul style="list-style-type: none"> • Erläutert, dass der im Cochrane-Review dargestellte Unterschied bez. des HbA1c-Werts hauptsächlich auf den Ergebnissen der beiden Aspart-Studien beruht. Der signifikante Unterschied im HbA1c-Wert dieser beiden Studien ist auch im Vorbericht so dargestellt. Auf Grund der erheblichen Mängel dieser beiden Studien, die auch in den Zulassungsunterlagen der FDA so geschildert werden, bleibt das Vorhandensein eines tatsächlichen Vorteils unklar. Insofern sind die Daten zwischen Bericht und Cochrane-Review völlig kongruent.
Potthast	<ul style="list-style-type: none"> • Frage an Prof. Spraul, wie der Einfluss der von ihm durchgeführten Studie zur Pumpentherapie auf die Ergebnisse des Vorberichts einzuschätzen ist.
Spraul	<ul style="list-style-type: none"> • Kurze Beschreibung des Studiendesigns: doppelblinde Cross-Over-Studie mit jeweils 2 4-monatigen Perioden und einer 4-monatigen Run-In-Phase. • Ergebnisse der Studie: Unterschied im HbA1c-Wert und den postprandialen Werten; keine Unterschiede bezüglich Hypoglykämien oder Lebensqualität. • Weist auf die Abstractpublikation der Studie und das geringe

Name	Beitrag
	Interesse der Firmen sowie der wissenschaftlichen Gemeinschaft hin.
	Prof. Danne verlässt die Erörterung wegen anderer Termine um 12.05 Uhr.
Kaiser	<ul style="list-style-type: none"> • Frage an Prof. Spraul zu der, im Vergleich zu anderen Studien, ungewöhnlich langen Run-In-Phase von 4 Monaten in seiner Studie: waren die eingeschlossenen Patienten solche, die vorher nicht mit einer Insulinpumpe behandelt wurden?
Spraul	<ul style="list-style-type: none"> • Verneint dieses. Alle Patienten sind vorher mit der Insulinpumpe behandelt worden. Weist auf das Ziel der Minimierung der Studieneffekte durch die Wahl einer 4-monatigen Run-In-Phase hin.
Kaiser	<ul style="list-style-type: none"> • Frage an Prof. Spraul zu seiner Beurteilung von Studien ohne oder mit kurzer Run-In-Phase bei mit der Pumpentherapie erfahrenen und nicht erfahrenen Patienten.
Spraul	<ul style="list-style-type: none"> • Führt als Begründung für die Run-In-Phase die Austestung von U40 unter Studienbedingungen auf Grund der überwiegend auf U40 eingestellten Patienten an. • Hält eine 4-monatige Run-In-Phase ansonsten für nicht erforderlich, aber günstig hinsichtlich der Gewöhnung der Patienten an die Studienbedingungen.
Chantelau	<ul style="list-style-type: none"> • Bedauert, dass die Auswertung der U40-Phase nicht publiziert ist, und weist auf den Mangel an klinischen Vergleichsstudien zu den Analoga und U40-Insulin hin. • Schildert, dass die Untersuchungen zum Vergleich von Insulinanaloga zu U40-Insulin seitens der Herstellerfirmen untersagt worden sind. Seine eigenen Untersuchungen haben einen Unterschied in der Pharmakokinetik des Insulins festgestellt, der möglicherweise auch klinisch relevant ist.
<p>Pause bis 12.40 Uhr.</p> <p>Während der Pause erscheint Herr Dr. Khodaverdi</p>	
<p>4 b) Einschluss subjektiver Erfahrungen in die Nutzenbewertung</p>	
Sawicki	<ul style="list-style-type: none"> • Bittet um Äußerungen, wie eine strukturierte Einbindung subjektiver Erfahrungen in die Nutzenbewertung aussehen könnte. Weist auf die Entwertung von Patientenaussagen durch eine Einsendung von Standardvorlagen hin, da diese nicht die Einzelsituation widerspiegeln.
Spraul	<ul style="list-style-type: none"> • Weist darauf hin, dass klinisch nicht die Effekte nach 24 Wochen, sondern die über mehrere Jahre anhaltenden Effekte wichtig sind. • Schildert, dass seine jahrelange Erfahrung bei einem Teil der Patienten einen Profit der Insulinanaloga-Gabe in der

Name	Beitrag
	<p>Pumpentherapie zeigt.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sieht die Wahl einer Mindeststudiendauer von 6 Monaten für Pumpenstudien als ungerechtfertigt an, da entweder 5 Jahre notwendig sind, um einen Effekt zu sehen, oder 4 Monate für die Betrachtung des HbA1c-Werts ausreichen. Langfristig muss die Arbeit beim Patienten gesehen werden, kurzfristig müssen Studien betrachtet werden. Die Festlegung von 6 Monaten für eine langfristige Wirkung ist unter diesem Gesichtspunkt arbiträr. • Fasst zusammen, dass langfristig bei einem Teil der Patienten unter Pumpentherapie mit Insulinanaloga sehr gute klinische Effekte festzustellen sind, die mit Humaninsulin nicht immer zu erreichen sind.
Kerner	<ul style="list-style-type: none"> • Weist auf die Schwierigkeit seitens der Ärzte hin, den Patienten, die teilweise seit 10 Jahren mit Insulinanaloga therapiert werden und von der Therapie überzeugt sind, die Notwendigkeit der Umstellung auf Humaninsulin zu erklären. • Die Bewertung der Insulinanaloga nach 10 Jahren Marktpräsenz sollte berücksichtigt werden.
Sawicki	<ul style="list-style-type: none"> • Hält die Beurteilung von Präparaten direkt nach der Markteinführung für sinnvoll. Weist auf den Standpunkt der Industrie hin, Medikamente nicht in der Anfangsphase, sondern erst nach einer mehrere Jahre umfassenden Bewährungsphase in der Praxis bewerten zu können.
Holterhus	<ul style="list-style-type: none"> • Äußert, dass die AGPD und APE die Forderung nach langfristigen Studien unterstützt. Weist auf die Anwendung von bis zu 30% der in der Kinderheilkunde angewendeten Medikamente ohne deren Zulassung für Kinder hin. • Schildert anhand seiner langjährigen Erfahrung in der Diabetesbehandlung von Kindern und Jugendlichen die Notwendigkeit, den Einsatz der Insulinanaloga oder des Humaninsulins vom Einzelfall abhängig zu machen. Stellt den jeweiligen Vorteil der Insuline in den unterschiedlichen Situationen dar. • Unterstützt den von Prof. Danne geäußerten Aspekt der Möglichkeit einer komplementären Einsetzbarkeit der Insuline. • Es gibt kein besseres oder schlechteres Insulin. Beide haben ihre Bedeutung in bestimmten Lebenssituationen.
Sawicki	<ul style="list-style-type: none"> • Möchte auf die Frage zurückkommen, wie man neben einer narrativen Darstellung der subjektiven Erfahrungen diese strukturiert in den Bericht aufnehmen kann, so dass sie Einfluss auf die wissenschaftliche Einordnung haben.
Holterhus	<ul style="list-style-type: none"> • Weist auf die unterschiedliche Verteilung der Insulinsensitivität bei verschiedenen Kindern hin und das daraus resultierende veränderte Auftreten schwerwiegender Hypoglykämien. Das

Name	Beitrag
	<p>Auftreten der Ereignisse wird von den Patienten/Eltern dokumentiert. Daran könnten die Erfahrungen gezeigt werden.</p>
Sawicki	<ul style="list-style-type: none"> • Versteht den Vorschlag von Prof. Holterhus als narrative Beschreibung der Erfahrungen. Die Frage ist aber nicht, ob diese Erfahrungen vorhanden sind, sondern wie man diese in den Bericht aufnimmt.
Richter	<ul style="list-style-type: none"> • Weist auf grundsätzliche methodische Probleme hin: <ul style="list-style-type: none"> - Repräsentativität - Positivselektion auf Grund der hauptsächlichen Meldung von Patienten mit positiven Erfahrungen. Man muss überlegen, wie man die Berichte der Patienten mit negativen Erfahrungen erhalten kann.
Steigenberger	<ul style="list-style-type: none"> • Weist auf die Wichtigkeit des Aspekts der beruflichen Einschränkung durch den 30-minütigen Spritz-Ess-Abstand für Humaninsulin hin. Dieser Aspekt ist in den Studien, außer im Rahmen der Lebensqualität, nicht unbedingt erfasst worden und im Vorbericht als nicht genügend erörtert dargestellt worden. • Merkt an, dass eine Messung dieser Aspekte nur anhand von subjektiven Fragebögen möglich ist.
Györe	<ul style="list-style-type: none"> • Stellt sich als Befürworter der tierischen Insuline vor. Schildert aus eigener Erfahrung, dass die Einhaltung eines 30-minütigen Spritz-Ess-Abstands bei tierischen Insulinen auf Grund des Vorhandenseins kurz- und langwirkender Insuline nicht erforderlich ist. Dieser Punkt sollte einbezogen werden.
Steigenberger/Györe	<ul style="list-style-type: none"> • Tauschen persönliche Erfahrungen zur Blutzuckermessung und den erreichten HbA1c-Werten aus.
Györe	<ul style="list-style-type: none"> • Weist auf die Rücknahme der tierischen Insuline aus dem deutschen Markt aus marktstrategischen Gründen hin. • Stellt die zwar gesetzeskonforme, aber schwierige Möglichkeit des Imports dar. • Schildert seine Angewiesenheit auf das tierische Insulin: Eine Umstellung auf andere Insuline wäre fast tödlich verlaufen. • Macht auf das Buch „Tierisches Insulin. Ein bewährtes Medikament in der modernen Diabetestherapie“ aufmerksam. Dieses enthält Berichte von Patienten, die gegen den eigenen Willen auf Humaninsulin oder Insulinanaloga zwangsumgestellt wurden.
Kohlos	<ul style="list-style-type: none"> • Weist unterstützend zur Aussage von Prof. Danne auf die Wichtigkeit hin, dass sämtliche zurzeit auf dem Markt erhältliche Therapieformen zur Verfügung stehen sollten, inklusive der Neuerungen. • Schildert die persönlichen Erfahrungen als Veranstalterin von

Name	Beitrag
	Freizeiten mit Kindern mit Diabetes mellitus, die mit den unterschiedlichen Therapieformen behandelt werden: stellt den Vorteil der postprandialen Gabe der Insulinanaloga gegenüber Humaninsulin dar.
Sawicki	<ul style="list-style-type: none"> • Fragt, ob die postprandiale Gabe nach den Erfahrungen von Frau Kohlos nicht auch mit Humaninsulin möglich ist.
Kohlos	<ul style="list-style-type: none"> • Eine postprandiale Gabe ist bei bestimmten Blutzuckerwerten möglich, erfordert aber die Gabe einer Zwischenmahlzeit auf Grund der verlängerten Wirkung von Humaninsulin.
Sawicki	<ul style="list-style-type: none"> • Fragt, ob die Dauer der Wirkung, unabhängig von der Insulinart, erfahrungsgemäß nicht von der Dosis abhängt.
Kohlos	<ul style="list-style-type: none"> • Stimmt dem nur in gewisser Weise zu. Weist auf die Unterschiedlichkeit der Kinder und die Notwendigkeit der Betrachtung des Einzelfalls hin.
Steigenberger	<ul style="list-style-type: none"> • Bestätigt die Abhängigkeit der Wirkungsdauer von der Dosis. Bei Kindern, die generell geringere Dosen brauchen, ist der Unterschied zwischen Analoga und Humaninsulin deutlicher. Kann die von Frau Kohlos geschilderte Notwendigkeit einer Zwischenmahlzeit bei den Kindern daher nachvollziehen. • Weist auf Abstracts hin, aus denen kein Unterschied zwischen der postprandialen Insulinanaloga-Gabe und der präprandialen Humaninsulin-Gabe hervorgeht. • Weist auf die persönliche berufliche Einschränkung durch die Einhaltung eines 30-minütigen Spritz-Ess-Abstands hin.
Sawicki	<ul style="list-style-type: none"> • Frage an Frau Steigenberger, wie sich ein fehlender HbA1c-Unterschied bei fehlendem Spritz-Ess-Abstand in verblindeten Studien erklären lässt.
Steigenberger	<ul style="list-style-type: none"> • Erläutert, dass Schwankungen nicht erfasst werden. Der HbA1c-Wert ist ein Mittelwert, der vorwiegend präprandiale Werte und nicht unbedingt die postprandialen Spitzen widerspiegelt. • Merkt an, dass die Auswirkungen der postprandialen Werte auf die Gefäße unbekannt sind.
Sawicki	<ul style="list-style-type: none"> • Daher ist sehr umstritten, ob man die Therapie bei erreichtem HbA1c-Wert an den postprandialen Werten ausrichtet.
Györe	<ul style="list-style-type: none"> • Fordert den Einbezug der tierischen Insuline in die Diskussion. • Aus persönlicher Erfahrung ist im Berufsleben eine Zwischenmahlzeit praktikabler als die wiederholte Gabe einer Spritze. Eine gewisse Einhaltung der Mahlzeiten und Spritzzeiten ist unabhängig von der Insulinart erforderlich.
Bretzel	<ul style="list-style-type: none"> • Fragt nach dem Grund für den Tagesordnungspunkt „Tierisches Insulin“ in einer Erörterung zum Vorbericht zu kurzwirksamen

Name	Beitrag
	Insulinanaloga.
Kaiser	<ul style="list-style-type: none"> • Weist auf diskrepante Angaben zwischen den Stellungnahmen von Herrn Györe und des DDB hinsichtlich der Empfehlung von tierischem Insulin hin. Die Bedeutung der tierischen Insuline für die Entscheidung zwischen Insulinanaloga und Humaninsulin sollte in dieser Erörterung diskutiert werden. • Weist auf die Wichtigkeit hin, nicht nur die Angaben aus den Studien, sondern auch die Inhalte der Stellungnahmen in die Entscheidungsgrundlage für den Entscheidungsträger einfließen zu lassen.
Richter	<ul style="list-style-type: none"> • Kommt noch mal auf den Punkt der Pharmakovigilanz zu sprechen. Gerade bei der Anwendung bei Kindern muss sicher sein, dass der Nutzen einem Schaden überwiegt. • Deutet die unklare Studienlage, auch hinsichtlich der mitogenen Wirkungen, an. • Betont, dass zu einem Gesamtbild auch die Darstellung eines Nutzen-Risiko-Verhältnisses gehört.
Khodaverdi	<ul style="list-style-type: none"> • Bestätigt die Aussage von Prof. Holterhus. Der Einsatz von Insulinanaloga oder Humaninsulin bei Kindern ist vom Einzelfall abhängig. • Stellt den Vorteil der Insulinanaloga hinsichtlich des Spritz-Ess-Abstands, der Möglichkeit einer postprandialen Gabe und der Zwischenmahlzeiten dar. • Schildert als Ergebnis einer eigenen durchgeführten Umfrage, dass die Vorgabe eines festen Spritz-Ess-Abstands unter Studienbedingungen genauer eingehalten wird als im Alltagsleben. Führt darauf die Normalisierung der postprandialen Werte und deren Vergleichbarkeit mit den Insulinanaloga in den Studien zurück sowie die nicht signifikanten Unterschiede im HbA1c-Wert.
Sawicki	<ul style="list-style-type: none"> • Die Frage ist, wie diese Einzelerfahrungen strukturiert in die Berichte aufgenommen werden können.
Khodaverdi	<ul style="list-style-type: none"> • Schlägt vor, repräsentative Fragebögen zu entwerfen, mit denen herauskristallisiert werden kann, ob die Lebensqualität durch die Insulinanaloga verbessert wird oder nicht.
	Prof. Bretzel verlässt um 13.05 Uhr die Erörterung wegen anderer Termine.
Sawicki	<ul style="list-style-type: none"> • Hinterfragt die Machbarkeit der von Herrn Khodaverdi geschilderten Durchführung. Weist auf erhaltene Briefe (Einzelberichte) von Patienten mit negativen Erfahrungen mit Insulinanaloga hin. • Die Frage ist, wie Einzelberichte als nachprüfbar strukturierte

Name	Beitrag
	Aussagen in den Bericht aufgenommen werden sollen, so dass der Gemeinsame Bundesausschuss diese auch umsetzen kann.
Steigenberger	<ul style="list-style-type: none"> • Weist darauf hin, dass in den Studien viele Patienten sind, die mehr oder weniger zwangsumgestellt wurden und dadurch kein eigenes Engagement bezüglich einer guten HbA1c-Wert-Einstellung einbringen weswegen teilweise der HbA1c-Wert nicht differiert. • In diesen Studien könnte man trotzdem nach einer Umstellungsphase Fragebögen erarbeiten, die auf die Aspekte der Lebensqualität eingehen. Daran kann man dann sehen, wie viele Patienten für die Analoga argumentieren und wie viele dagegen.
Strahmann	<ul style="list-style-type: none"> • Stellt dar, dass die subjektiven Erfahrungen mit Insulinanaloga in der „Interessengemeinschaft betroffener Eltern“ positiv sind. • Auf die Frage von Prof. Sawicki nach der Erfahrung mit negativen Berichten zu den Insulinanaloga: schildert das Problem, dass der Sinn einer Interessengemeinschaft im Zusammenschluss derjenigen mit positiven Erfahrungen liegt. Der Interessengemeinschaft liegen auch keine negativen Berichte von Betroffenen außerhalb der Interessengemeinschaft vor. • Regt an, dem Thema Lebensqualität einen größeren Stellenwert zu geben. Weist auch auf die Lebensqualität des Umfelds des Betroffenen hin. Der Effekt ist nicht deutlich am HbA1c-Wert zu messen, sondern eher an der größeren Gelassenheit im Umgang mit der Erkrankung.
Sawicki	<ul style="list-style-type: none"> • Äußert, dass die Lebensqualität ein wesentlicher Bestandteil der patientenrelevanten Endpunkte und im Bericht berücksichtigt ist.
Györe	<ul style="list-style-type: none"> • Äußert sein Anliegen, dass die auf tierisches Insulin angewiesenen Patienten die Möglichkeit erhalten sollten, dieses zu bekommen. • Weist auf die fehlenden Langzeitstudien zu den Insulinanaloga hin. • Verweist im Rahmen des Sicherheitsaspekts auf eine Liste des BfArM zu Todesfällen unter Humaninsulin und Insulinanaloga. Unter tierischem Insulin gibt es die wenigsten Unverträglichkeiten. Dieser Sicherheitsaspekt sollte insbesondere bei der Anwendung bei Kindern beachtet werden.
Sawicki	<ul style="list-style-type: none"> • Frage an Herrn Györe hinsichtlich der Bedenklichkeit der Herausnahme tierischer Insuline aus dem Markt auf Betreiben bspw. der Firma Novo Nordisk. • Frage, ob die Organisation von Herrn Györe von Patientenorganisationen unterstützt wird. Der DDB habe sich in seiner Stellungnahme ja gegen eine Unterstützung der tierischen Insuline ausgesprochen.

Name	Beitrag
Györe	<ul style="list-style-type: none"> • Verneint die Unterstützung durch Institutionen. Schriftliche Anfragen sind zurückgewiesen worden. • Weist auf 2 weitere Gruppen hin, die sich für den Erhalt tierischer Insuline einsetzen: „Pro Tierisches Insulin“ und „Diabetiker-Initiative A21“.
Sawicki	<ul style="list-style-type: none"> • Schließt diesen Punkt ab.
Holterhus	<ul style="list-style-type: none"> • Betont nochmals die Wichtigkeit der komplementären Gabe der Insuline im Sinne einer Anpassung der Insulingabe an die individuellen Bedürfnisse des Kindes und deren Blutzuckertagesprofil. Es geht nicht darum, welches Insulin besser ist.
Sawicki	<ul style="list-style-type: none"> • Bezweifelt die Darstellung von Prof. Holterhus nicht. Der Punkt ist aber, wie die einzelnen Erfahrungen von Patienten in die Berichte des IQWiG aufgenommen werden können.
Kaiser	<ul style="list-style-type: none"> • Zusammenfassende Nachfrage bei Herrn Strahmann und Frau Steigenberger, ob sie für die Einbeziehung der subjektiven Erfahrung anhand adäquater Instrumente in den Bericht plädieren.
Strahmann	<ul style="list-style-type: none"> • Stimmt dem zu.
Steigenberger	<ul style="list-style-type: none"> • Hält dies für das Mindeste. • Schildert als Nachteile des Humaninsulins den 30-minütigen Spritz-Ess-Abstand, den unklaren Effekt der postprandialen Blutzuckerspitzen auf die Überlebenserwartung des Patienten, den Überlappungseffekt bei Anwendung in der Pumpentherapie insbesondere bei Kindern sowie die höhere Anzahl der nächtlichen Hypoglykämien. Diese Punkte sind pharmakokinetisch nachweisbar. • Ergebnis einer selbst durchgeführten Internetumfrage: für 50% der Personen ist der Spritz-Ess-Abstand essenziell; 25% unterzuckern weniger. Es gab weitere Unterkriterien. Manche hatten einen verbesserten HbA1c-Wert und eine bessere Lebensqualität geäußert. • Betont, dass diese Punkte bei der Entscheidung Berücksichtigung finden müssen.
Sawicki/ Steigenberger	<ul style="list-style-type: none"> • Diskussion über die Gründe für die Empfehlung postprandialer Blutzuckermessungen.
Sawicki	<ul style="list-style-type: none"> • Grundsätzliche Frage: Müssten nicht verlässliche Daten für die Empfehlung der Messung postprandialer Blutzuckerwerte vorhanden sein, um eine Gefährdung des Patienten auszuschließen?
Steigenberger	<ul style="list-style-type: none"> • Äußert, dass diese Daten notwendig, aber noch nicht vorhanden sind. Der sichere Weg ist, postprandiale Spitzen zu vermeiden.

Name	Beitrag
Sawicki	<ul style="list-style-type: none"> Die Grundlage der Medizin ist, in erster Linie nicht zu schaden.
Steigenberger	<ul style="list-style-type: none"> Hinterfragt, ob man Patienten durch das Akzeptieren postprandialer Spitzen schadet oder nicht.
Sawicki	<ul style="list-style-type: none"> Weist auf die mögliche Gefahr von Unterzuckerungen auf Grund der Kuppierung postprandialer Spitzen durch eine Erhöhung der Insulindosis hin.
Steigenberger	<ul style="list-style-type: none"> Hypoglykämien verursachen primär keine so großen Schäden, im Vergleich zur Annahme von langfristig auftretenden mikro- und makrovaskulären Folgekrankheiten.
Kaiser	<ul style="list-style-type: none"> Weist auf die Abwägung zwischen positiven (Reduktion von Folgekrankheiten) und negativen (Riskieren von Hypoglykämien) Aspekten hin. Hinsichtlich der positiven Aspekte ist aber noch unklar, ob die Fokussierung auf die Senkung postprandialer Spitzen diese positiven Aspekte in der Langzeitbehandlung überhaupt mit sich bringt.
Steigenberger	<ul style="list-style-type: none"> Stellt dar, dass ihrer Ansicht nach der fehlende Nutzen einer Senkung postprandialer Spitzen nachgewiesen sein muss, bevor dem Patienten diese Möglichkeit genommen wird. Weist auf den Patienten als Leidtragenden hin, wenn die Insulinanaloga aus der Erstattungspflicht herausgenommen werden.
Kaiser	<ul style="list-style-type: none"> Weist noch mal auf den möglichen Schaden durch die Senkung postprandialer Spitzen ohne das Wissen, langfristig positive Effekte zu erhalten, hin.
Sawicki	<ul style="list-style-type: none"> Die Frage ist, wer beweispflichtig ist. In der Medizin hat bisher die Beweispflicht bei demjenigen gelegen, der die Therapie anwendet.
Richter	<ul style="list-style-type: none"> Äußert, dass der Aspekt des strukturierten Einbringens subjektiver Erfahrungen in den Bericht nicht in der Erörterung zu klären ist. Vorschlag: Einholung von Stellungnahmen aller Verbände zur Vorgehensweise einer Berücksichtigung subjektiver Erfahrungen. Fordert mit Verweis auf das Verlassen der Vertreter des DDB zusammen mit denen der Industrie, dass die Stellungnahmen zu diesem Aspekt interessens-unabhängig sein müssen.
Sawicki	<ul style="list-style-type: none"> Nimmt den Vorschlag auf. Dieses Vorgehen wäre auch unabhängig vom vorliegenden Bericht möglich.
Györe	<ul style="list-style-type: none"> Weist auf die Notwendigkeit einer abgesicherten Versorgung mit tierischem Insulin für die darauf angewiesenen Patienten hin. Betont, dass Ärzte und Kliniken über die unterschiedlichen tierischen Insuline (kurz-, langwirkende, Semilente) und deren Bezug informiert sein müssen.

Name	Beitrag
	<ul style="list-style-type: none"> Schildert die persönliche Angst vor einer Zwangsumstellung in Kliniken. Weist auf diesbezügliche Patientenberichte hin.
Strahmann	<ul style="list-style-type: none"> Stimmt Herrn Richter zu: Die subjektiven Erfahrungen müssen strukturiert werden. Unterstützt, dass die Grundmenge die Gesamtheit darstellen muss. Betont die Vermeidung von Verfahrensfehlern. Es sollte sich dann nicht nur eine Interessengemeinschaft mit positiven Erfahrungen oder eine Interessengemeinschaft für tierisches Insulin äußern können.
Sawicki	<ul style="list-style-type: none"> Erläutert, dass der Gemeinsame Bundesausschuss durch die Publikation und Aufnahme der Stellungnahmen in den Bericht die vertretenen Meinungen erfahre. Schließt den TOP mit Hinweis auf die bislang noch ungelöste Frage der Aufnahme der subjektiven Erfahrungen in die Nutzenbewertung ab.
TOP 5	Weitere Diskussionspunkte
5 a)	Mitogenität
Potthast	<ul style="list-style-type: none"> Es gibt eine Frage an die Firma Lilly. Vorschlag, diesen Top zu überspringen.
5 b)	Tierisches Insulin
Sawicki	<ul style="list-style-type: none"> Frage an Herrn Györe, ob es Ergänzungen zu diesem Punkt gibt.
Györe	<ul style="list-style-type: none"> Hinterfragt die Glaubwürdigkeit der Herstellerfirmen. Schildert die Einstellung der Produktion tierischer Insuline Mitte der 80er Jahre auf Grund zu hoher Produktionskosten und die darauf folgende Zwangsumstellung der Patienten auf Humaninsulin. Schildert, dass mit der dem Menschen ähnlicheren Struktur und den fehlenden Unverträglichkeiten des Humaninsulins im Vergleich zu tierischem Insulin geworben wurde. Zur Vermarktung der Insulinanaloga ist das Humaninsulin nun bspw. vom Geschäftsführer der Firma Novo Nordisk als minderwertiges Arzneimittel deklariert worden. Es ist bedenklich, wenn der Hersteller sein eigenes Insulin schlecht macht. Die Maßnahmen sind nicht patientenorientiert, sondern pharmaorientiert. Weist auf die geringen Kosten der tierischen Insuline im Vergleich zu synthetischen Insulinen und die geringere Anzahl an Blutzuckermessungen als wesentliche Aspekte hin.
Sawicki	<ul style="list-style-type: none"> Weist auf die Planung einer Marktrücknahme von Humaninsulin seitens Novo Nordisk hin.
Kerner	<ul style="list-style-type: none"> Stellt dar, dass die Schwierigkeit des Erhalts von tierischem

Name	Beitrag
	<p>Insulin nicht der fehlende Wille der Ärzte ist, dieses zu verschreiben.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erläutert die Vorschrift der Krankenkassen, nur in Deutschland zugelassene Arzneimittel erstatten zu müssen. Der Arzt darf tierische Insuline demzufolge für GKV-Versicherte nicht verschreiben. Die Erstattung durch die Krankenkasse bleibt auf Ausnahmefälle beschränkt.
Sawicki	<ul style="list-style-type: none"> • Verweist auf die rechtliche Möglichkeit einer Erstattung seitens der Krankenkassen von in Deutschland nicht zugelassenen Arzneimitteln im Einzelfall.
Kerner	<ul style="list-style-type: none"> • Stimmt dem zu. • Äußert, dass die Forderung einer freien Wahl der Insulinart seitens der Patienten verständlich ist. Weist auf die Schwierigkeit einer Verordnung im Regelfall hin.
Györe	<ul style="list-style-type: none"> • Betont, dass die Ärzte nicht über die Verfügbarkeit von tierischem Insulin und die Behandlung damit informiert werden.
Richter	<ul style="list-style-type: none"> • Bezugnehmend auf Frau Steigenberger: schildert, dass Humaninsulin natürlich ohne vorherigen Nachweis eines Zusatznutzens gegenüber tierischem Insulin eingeführt wurde. • Unterstützt Frau Steigenberger in der Forderung, vor Einführung eines neuen Verfahrens einen Nachweis der Vorteile zu erbringen.
Sawicki	<ul style="list-style-type: none"> • Weist auf das Ergebnis eines Gutachtens der Universität Düsseldorf im Auftrag des Ministeriums hin: kein Vorteil von Humaninsulin gegenüber tierischem Insulin. • Empfehlung im Gutachten: Primäre Verordnung von tierischem Insulin auf Grund des höheren Preises von Humaninsulin. Reaktion der Pharmaindustrie: Erhöhung der Preise für tierisches Insulin.
Steigenberger	<ul style="list-style-type: none"> • Weist auf die Problematik einer vergleichbaren Reaktion der Firmen im vorliegenden Fall hin.
Sawicki	<ul style="list-style-type: none"> • Weist auf das Gesetz zur Preisbindung der Firmen hin. Eine spätere Preisanhebung ist möglich.
5 c)	Forderung nach hochwertigen Studien
Sawicki	<ul style="list-style-type: none"> • Stellt dar, dass sich alle Anwesenden für eine rechtzeitige Durchführung hochwertiger Studien ausgesprochen haben. Betont die Wichtigkeit der Durchführung von Studien bevor eine Versorgungsrealität geschaffen ist.
Györe	<ul style="list-style-type: none"> • Hinterfragt die Richtung der zukünftigen Forschung. • Befürchtet, dass auf Grund der Profitorientierung der Industrie primär neue Insulinarten erforscht werden, anstatt das Forschungsziel der Heilung der Diabetes-Erkrankung oder der

Name	Beitrag
	Reduzierung der Blutzuckermessungen zu verfolgen.
Sawicki	<ul style="list-style-type: none"> • Schildert, dass die Heilung von Erkrankungen wie bspw. Diabetes, der Multiplen Sklerose oder von metastasierenden Krebserkrankungen schwierig ist. Daher entstehen Pseudofortschritte. • Stellt dar, dass es nicht geheim bleiben kann, wenn die Heilung der Diabetes-Erkrankung erforscht ist. Auch nicht, wenn die Firmen den Gesamtumsatz gefährdet sehen. Dies wird der Markt regeln.
Richter	<ul style="list-style-type: none"> • Schlägt vor, alle in der Literatur vorhandenen Case Reports systematisch auszuwerten, um ein gewisses Hintergrundrauschen als Warnhinweis wahrzunehmen. Ein möglicher Positiv-Bias durch andere Berichte kann so verhindert werden.
Sawicki	<ul style="list-style-type: none"> • Momentan muss das IQWiG mit den vorhandenen Mitteln und dem besten Willen gemäß dem Zweck, den das Institut erfüllt, für den Auftraggeber eine Entscheidungsgrundlage erstellen, so dass dieser eine möglichst gute Entscheidung für den Patienten treffen kann.
Ergänzter TOP	Verschiedenes
Sawicki	<ul style="list-style-type: none"> • Bitte um Vorschläge für eine Quintessenz aus der heutigen Erörterung. Stellt verschiedene Entscheidungsmöglichkeiten des Gemeinsamen Bundesausschusses dar: <ol style="list-style-type: none"> 1. Vertagung der Entscheidung bis zum Vorliegen hochwertiger Studien, da der Nutzen der Analoginsuline unklar ist. 2. Therapiehinweis, z.B. der G-BA schließt sich der Forderung der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft an (zu häufiger Einsatz der Insulinanaloga, potenzielle mitogene, karzinogene Effekte, Verschlechterung der mikro-/makrovaskulären Komplikationen nicht ausgeschlossen, zu teuer). Dies ist kein Verordnungsaußchluss, sondern eine Empfehlung für Ärzte, die Analoga nur in indizierten Fällen zu verordnen. 3. Festbetrag; es gibt keinen Beleg, dass die Analoga in der Regel besser sind als Humaninsulin. 4. Verordnungsaußchluss; evtl. mit Ausnahmen (bspw. Pumpentherapie). • Weist darauf hin, dass er die Entscheidung des Gemeinsamen Bundesausschusses nicht beeinflussen kann und will.
Kerner	<ul style="list-style-type: none"> • Plädiert für die Aussetzung der Entscheidung bis zum Vorliegen hochwertiger Studien. • Der Festbetrag ist die zweitbeste Lösung, löst aber das Problem nicht.

Name	Beitrag
Steigenberger	<ul style="list-style-type: none"> • Lehnt den Verordnungsausschluss ab, da den Ärzten die freie Wahl einer optimalen Therapie genommen wird. Weist auf den fehlenden Nachweis einer Unterlegenheit der Insulinanaloga und die Vorenthaltung eines potenziell positiven langfristigen Effekts für die Patienten hin. • Sieht im Festbetrag eine Benachteiligung der Patienten, die den Differenzbetrag nicht aufbringen können. Für diese Patienten muss eine Lösung geschaffen werden. • Hält eine Vertagung der Entscheidung unter der Voraussetzung der Durchführung der Studien für tragbar. • Weist auf die Kosten für die Umstellung, die Umschulung (falls der Beruf bei Verwendung von Humaninsulin nicht mehr ausgeführt werden kann) und die Kosten für die Folgeerkrankungen, die weiterhin getragen werden müssen, falls die Analoga wirklich besser gewesen wären, hin. • Wirft dem Institut ein Desinteresse am Auftreten von Folgeerkrankungen auf Grund der bis dahin nicht mehr vorhandenen Entscheidungsgewalt des Instituts vor.
Sawicki	<ul style="list-style-type: none"> • Weist diesen Vorwurf zurück. • Weist auf die sehr hypothetische Annahme einer Beeinflussung der Folgeerkrankungen durch die Verwendung von Insulinanaloga hin, sowohl in positiver als auch in negativer Weise.
Sawicki	<ul style="list-style-type: none"> • Stellt klar, dass die Schlussfolgerung des IQWiG und nicht die des Gemeinsamen Bundesausschusses besprochen werden soll. • 3 mögliche Schlussfolgerungen: <ol style="list-style-type: none"> 1. Der Nutzen ist belegt. 2. Es ist belegt, dass es keinen Nutzen gibt. 3. Es ist nicht belegt, dass es einen Nutzen für den Patienten gibt. • Legt dar, dass das IQWiG auf der Basis der zur Verfügung stehenden wissenschaftlichen Daten entscheiden wird, unabhängig von den denkbaren Entscheidungen des Gemeinsamen Bundesausschusses.
Steigenberger	<ul style="list-style-type: none"> • Kritisiert, dass auf Grund des vom IQWiG festgelegten Einschlusskriteriums von Studien mit einer Mindestdauer von 24 Wochen keine Kurzzeitstudien bei der Entscheidung berücksichtigt werden.
Sawicki	<ul style="list-style-type: none"> • Das IQWiG wird diskutieren, inwiefern die Berücksichtigung von kürzeren Studien eine Änderung der Aussage des Berichts bewirkt.
Spraul	<ul style="list-style-type: none"> • Hält einen Festbetrag auf Grund des Vorteils der Analoga für gewisse Subgruppen für nicht gerechtfertigt. • Vorschlag für eine Schlussfolgerung des Berichts: kein sicherer

Name	Beitrag
	<p>Nutzennachweis der Insulinanaloga für die Mehrzahl der Patienten; Vorhandensein einer gewissen Evidenz für einzelne Subgruppen.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sieht für Insulinpumpen-Patienten den Effekt der Insulinanaloga als nachgewiesen an. • Sieht einen Nutzen der Insulinanaloga in Einzelfällen: Patienten, die sehr hohe Insulindosen brauchen oder zu Hypoglykämien spät nach den Mahlzeiten neigen.
Sawicki	<ul style="list-style-type: none"> • Dies spricht für einen Verordnungsausschluss mit Ausnahmen.
Holterhus	<ul style="list-style-type: none"> • Möchte noch mal unterstützen, dass die 24 Wochen auch seitens der AGPD als arbiträr angesehen werden, und befürwortet daher eine entsprechende Überprüfung.
Sawicki	<ul style="list-style-type: none"> • Das IQWiG wird untersuchen, ob sich durch den Einschluss von Kurzzeitstudien die Aussage des Berichts verändert. Dazu wird keine umfassende Recherche oder die Anforderung der Originaldaten von den Herstellern durchgeführt werden, sondern es wird eine Beschränkung auf die zur Verfügung gestellten Publikationen erfolgen. • Bedankt sich bei den Teilnehmern, den externen Sachverständigen und den Mitarbeitern des IQWiG. • Teilt mit, dass der Bericht im ersten Quartal 2007 auf der Internetseite des IQWiG einschließlich der Stellungnahmen publiziert wird.
<p>Die Erörterung endet um 13.52 Uhr.</p>	