

IQWiG-Berichte – Jahr: 2009 Nr. 66

Kurzwirksame Insulinanaloga bei Kindern und Jugendlichen mit Diabetes mellitus Typ 1

Abschlussbericht

Auftrag A08-01
Version 1.0
Stand: 24.09.2009

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Kurzwirksame Insulinanaloga bei Kindern und Jugendlichen mit Diabetes mellitus Typ 1

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

17.07.2008

Interne Auftragsnummer:

A08-01

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Dillenburger Str. 27

51105 Köln

Tel: 0221/35685-0

Fax: 0221/35685-1

Berichte@iqwig.de

www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Dieser Bericht wurde unter Beteiligung externer Sachverständiger erstellt. Externe Sachverständige, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 Sozialgesetzbuch – Fünftes Buch – Gesetzliche Krankenversicherung „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von jedem der Sachverständigen ein ausgefülltes Formular „Darlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Die Selbstangaben der externen Sachverständigen zu potenziellen Interessenkonflikten sind in Anhang G dargestellt. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden.

Externe Sachverständige:

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

Externes Review des Vorberichts:

- Prof. Dr. E. Schober
Universitäts-Kinderklinik
Wien

Kurzfassung

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

Fragestellung

Die Ziele der vorliegenden Untersuchung waren

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

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

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

Methoden

Die Bewertung wurde auf Grundlage randomisierter kontrollierter Studien zu den oben genannten Fragestellungen vorgenommen. Hierzu wurde eine systematische Literaturrecherche in den folgenden Datenbanken durchgeführt: MEDLINE, EMBASE, CENTRAL. Die Suche nach relevanten Sekundärpublikationen erfolgte in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE parallel zur Suche nach relevanten Primärstudien. Zusätzlich wurde eine Suche in den spezialisierten Datenbanken Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR), Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE) und Health Technology Assessment Database (HTA Database) vorgenommen. Erfasst wurde der Zeitraum bis 29.06.09. Darüber hinaus wurden Studienregister durchsucht sowie die Hersteller von Insulin Aspart (Novo Nordisk Pharma GmbH), Insulin Lispro (Lilly Deutschland GmbH) und Insulin Glulisin (Sanofi-Aventis Pharma Deutschland GmbH) bezüglich relevanter veröffentlichter oder unveröffentlichter Studien angefragt. Eingeschlossen wurden randomisierte kontrollierte Studien mit einer Laufzeit von mindestens 24 Wochen, in denen mindestens 1 der 3 genannten kurzwirksamen Insulinanaloga im Rahmen der gültigen europäischen Zulassung untersucht wurde.

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

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

Ergebnisse

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

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

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

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

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

Die Behandlungsdauer betrug in den Studien 24 bis 26 Wochen (ohne Run-in-Phase; 1507, 2126, D3001) bzw. 12 Monate (Z015). Die Aussagen des Berichts basieren daher ausschließlich auf Ergebnissen mit einer vergleichsweise kurzen Laufzeit. Eine zusammenfassende Übersicht über die Beleglage für die im Bericht genannten patientenrelevanten Zielgrößen zeigt, dass selbst zu denjenigen Zielgrößen, die in Studien kürzerer Laufzeit untersucht werden können, kaum belastbare Daten für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen vorliegen.

Informationen zu Zielgrößen

Zu den vorab definierten Zielgrößen Mortalität, mikro- und makrovaskuläre Folgekomplikationen sowie körperliche oder psychosoziale Entwicklungsstörungen lagen

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

Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden lediglich in 1 Studie zum Vergleich von Insulin Lispro mit Humaninsulin (Z015) erhoben. Das verwendete Messinstrument war allerdings nicht für die Patientenpopulation der unter 18-Jährigen validiert. Aus den erhobenen Daten ließen sich daher keine verlässlichen Aussagen für den vorliegenden Bericht ableiten. Die Therapiezufriedenheit wurde in der Studie Z015 erhoben. Aufgrund der fehlenden Validierung des verwendeten Messinstruments für Kinder bis 7 Jahre bzw. deren Eltern waren die Ergebnisse aus dieser Studie jedoch ebenfalls nicht interpretierbar.

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

Hypoglykämien unter Berücksichtigung der langfristigen Blutzuckerkontrolle

Aus der gemeinsamen Betrachtung von Blutzuckeränderung und schweren Hypoglykämien (inklusive nächtlichen) ergab sich für die 3 kurzwirksamen Insulinanaloga im Vergleich zu Humaninsulin oder im Direktvergleich kein Beleg für einen Unterschied. Die Datenlage war jedoch zumeist unzureichend, da schwere Hypoglykämien nicht häufig auftraten. Zudem lagen für diese Beurteilungen jeweils nur wenige Daten vor.

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

nicht schweren Hypoglykämien lagen daher für keine der 4 Studien ausreichend ergebnissichere Daten vor.

Schadenpotenzial

Keine der relevanten Studien hatte das Ziel, die Langzeitsicherheit der kurzwirksamen Insulinaloga für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen zu untersuchen. Zur übergeordneten Bewertung des Schadenpotenzials wurden die Daten zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen und zu Studienabbruchern wegen unerwünschter Ereignisse aus den identifizierten Studien herangezogen. Die Auswertung dieser Ereignisse zeigte jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den kurzwirksamen Insulinaloga und Humaninsulin bzw. zwischen den Insulinaloga untereinander. Die Ergebnisse sind aufgrund der Größe und Dauer der Studien allerdings nur von begrenzter Aussagekraft.

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

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

Ergänzende Darstellung der Kurzzeiteffekte

In Ergänzung zur Bewertung des Nutzens der kurzwirksamen Insulinaloga bei einer langfristigen Anwendung wurden zusätzlich Ergebnisse aus Studien mit einer Mindestlaufzeit von 12 Wochen dargestellt, um zu prüfen, ob sich aus den Kurzzeiteffekten Anhaltspunkte für Effektunterschiede zwischen den kurzwirksamen Insulin und Humaninsulin ergeben. Es wurden 9 Studien (davon 1 Subgruppe einer Studie mit Erwachsenen und Jugendlichen) zu der interessierenden Gruppe der Kinder und Jugendlichen identifiziert. Sämtliche Studien waren zum Vergleich von Insulin Aspart oder Insulin Lispro jeweils gegenüber Humaninsulin. Aus diesen ergab sich für die präprandiale Gabe im Rahmen einer Basis-Bolus-Therapie kein Nachweis für einen Vorteil der kurzwirksamen Insulinaloga gegenüber Humaninsulin. Hinsichtlich der postprandialen Gabe ließ sich bei gemeinsamer Betrachtung der Blutzuckersenkung und der schwerwiegenden Hypoglykämien nicht ausschließen, dass die kurzwirksamen Insulinaloga für bestimmte Patientensubpopulationen einen Nachteil gegenüber der präprandialen Humaninsulingabe haben.

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

Fazit

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

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

Schlagwörter: Insulin Aspart, Insulin Lispro, Insulin Glulisin, kurzwirksame Insulinanaloga, Humaninsulin, Kinder, Jugendliche, Diabetes mellitus Typ 1, systematische Übersicht

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Kurzfassung	ii
Tabellenverzeichnis	x
Abbildungsverzeichnis	xii
Abkürzungsverzeichnis	xiv
1 Hintergrund	1
2 Ziele der Untersuchung	3
3 Projektablauf	4
3.1 Verlauf des Projekts	4
3.2 Zusammenfassung der Änderungen im Vergleich zum Vorbericht	4
4 Methoden	6
4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung	6
4.1.1 Population.....	6
4.1.2 Intervention und Vergleichsbehandlung	6
4.1.3 Zielgrößen	7
4.1.4 Studientypen.....	8
4.1.5 Behandlungsdauer	8
4.1.6 Ein- / Ausschlusskriterien	9
4.2 Vorgehen im Falle einer Zulassungsänderung im Projektverlauf	9
4.3 Informationsbeschaffung	9
4.3.1 Literaturrecherche	10
4.3.2 Anfrage an die Hersteller	11
4.3.3 Suche in Studienregistern.....	12
4.3.4 Suche nach zusätzlichen Informationen zu relevanten Studien	12
4.3.5 Informationen aus der Anhörung zum Vorbericht	12
4.4 Informationsbewertung	13
4.4.1 Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse	13
4.5 Informationssynthese und -analyse	14
4.5.1 Charakterisierung der Studien.....	14
4.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien	15

4.5.3	Meta-Analyse	17
4.5.4	Sensitivitätsanalyse	18
4.5.5	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	18
4.6	Änderungen im Vergleich zum Berichtsplan.....	19
4.6.1	Änderungen während der Erstellung des Vorberichts.....	19
4.6.2	Änderungen nach Veröffentlichung des Vorberichts.....	19
5	Ergebnisse	20
5.1	Ergebnisse der Informationsbeschaffung	20
5.1.1	Ergebnis der Literaturrecherche	20
5.1.2	Anfrage an Hersteller	21
5.1.3	Übermittlung von Daten seitens der Hersteller	23
5.1.4	Studienregister.....	24
5.1.5	Informationen aus der Anhörung zum Vorbericht	24
5.1.6	Anfrage an Autoren	24
5.1.7	Resultierender Studienpool	25
5.2	Charakteristika der in die Bewertung eingeflossenen Studien	26
5.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen	26
5.2.2	Bewertung des Verzerrungspotenzials	33
5.3	Ergebnisse zu Therapiezielen	36
5.3.1	Langfristige Folgekomplikationen	36
5.3.2	Stationäre Behandlungen.....	37
5.3.3	Ketoazidosen und ketoazidotische Komata.....	40
5.3.4	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	42
5.3.5	Therapiezufriedenheit.....	43
5.3.6	Hypoglykämien unter Berücksichtigung des HbA1c-Werts.....	43
5.3.6.1	Ausmaß der Blutzuckersenkung.....	44
5.3.6.2	Hypoglykämien	49
5.3.6.3	Gemeinsame Betrachtung der langfristigen Blutzuckersenkung und der Hypoglykämien	58
5.3.7	Sonstige unerwünschte Arzneimittelwirkungen.....	59
5.4	Sensitivitätsanalysen	64
5.5	Analysen zu Subgruppen und anderen Effektmodifikatoren	65
5.6	Darstellung der Ergebnisse aus Kurzzeitstudien	66
5.7	Zusammenfassung.....	66
6	Diskussion	71

6.1	Informationsbasis für die Nutzenbewertung	71
6.2	Anwendung in der Pumpentherapie	72
6.3	Publizierte Daten	74
6.4	Studien zu diabetischen Ketoazidosen	74
6.5	Lebensqualität und Therapiezufriedenheit	76
6.6	Kurzzeitstudien (Behandlungsdauer 12 bis 24 Wochen)	79
6.7	Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht	81
6.7.1	Körperliche und psychosoziale Entwicklung.....	81
6.7.2	Konsequenzen der Umstellung von Insulinanaloga auf Humaninsulin	82
6.7.3	Flexible Therapiegestaltung	83
6.7.4	Empfehlungen in Leitlinien.....	84
6.7.5	Berücksichtigung niedrigerer Evidenz	85
6.7.6	Untersuchung schwerer Hypoglykämien	86
6.7.7	Nennung zusätzlicher Daten für die Nutzenbewertung.....	86
6.7.8	Studiendesign	88
6.7.9	Übermittlung von Daten seitens der Firma Lilly	89
6.7.10	Sonstige Stellungnahmen zur Berichtsmethodik.....	90
7	Fazit	92
8	Liste der eingeschlossenen Studien	93
9	Literatur	95
Anhang A – Suchstrategien		104
Anhang B – Liste der ausgeschlossenen Dokumente zum Thema mit Ausschlussgründen		109
Anhang C – Liste der gescreenten systematischen Übersichten		111
Anhang D – Ergebnisse zu nicht schweren (nächtlichen) Hypoglykämien		112
Anhang E – Studien zur Darstellung von Kurzzeiteffekten		116
Anhang F – Bisher unveröffentlichte Informationen pharmazeutischer Unternehmen		148
Anhang G – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte der externen Sachverständigen und der externen Reviewerin		154

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht der Einschlusskriterien	9
Tabelle 2: Operationalisierung der Zielgrößen in den Einzelstudien.....	16
Tabelle 3: Studienpool	25
Tabelle 4: Bewertete Studien – Übersicht zum Studiendesign	28
Tabelle 5: Diabetesbezogene Ein- / Ausschlusskriterien für Patienten.....	29
Tabelle 6: Zielwerte, Therapieschemata und Patientenschulung in den eingeschlossenen Studien.....	30
Tabelle 7: Charakterisierung der Studienpopulation.....	32
Tabelle 8: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene	34
Tabelle 9: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene.....	35
Tabelle 10: Todesfälle in den relevanten Studien – Insulinanaloga vs. Humaninsulin	36
Tabelle 11: Todesfälle in den relevanten Studien – Insulinanaloga im Direktvergleich	37
Tabelle 12: Stationäre Behandlungen – Insulinanaloga vs. Humaninsulin.....	38
Tabelle 13: Stationäre Behandlungen – Insulinanaloga im Direktvergleich.....	39
Tabelle 14: Diabetische Ketoazidosen – Insulinanaloga vs. Humaninsulin	40
Tabelle 15: Diabetische Ketoazidosen – Insulinanaloga im Direktvergleich	42
Tabelle 16: Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse zum HbA1c-Wert – Insulinanaloga vs. Humaninsulin	45
Tabelle 17: HbA1c (%) im Studienverlauf – Insulinanaloga vs. Humaninsulin.....	46
Tabelle 18: Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse zum HbA1c – Insulinanaloga im Direktvergleich	48
Tabelle 19: HbA1c (%) im Studienverlauf – Insulinanaloga im Direktvergleich.....	49
Tabelle 20: Definition des Ereignisses „Hypoglykämie“ in den einzelnen Studien	51
Tabelle 21: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: schwere Hypoglykämien (inklusive nächtliche) – Insulinanaloga vs. Humaninsulin.....	52
Tabelle 22: Schwere Hypoglykämien – Insulinanaloga vs. Humaninsulin	53
Tabelle 23: Schwere nächtliche Hypoglykämien – Insulinanaloga vs. Humaninsulin	53
Tabelle 24: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: schwere Hypoglykämien (inklusive nächtlicher) – Insulinanaloga im Direktvergleich ..	55
Tabelle 25: Schwere Hypoglykämien – Insulinanaloga im Direktvergleich	56

Tabelle 26: Schwere nächtliche Hypoglykämien – Insulinanaloga im Direktvergleich	56
Tabelle 27: Gemeinsame Betrachtung der langfristigen Blutzuckersenkung und der Hypoglykämien	59
Tabelle 28: Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen inklusive Todesfällen, stationärer Behandlungen und diabetischer Ketoazidosen – Insulinanaloga vs. Humaninsulin	60
Tabelle 29: Sonstige unerwünschte Ereignisse – Insulinanaloga vs. Humaninsulin	61
Tabelle 30: Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen inklusive Todesfällen, stationärer Behandlungen und diabetischer Ketoazidosen – Insulinanaloga im Direktvergleich	63
Tabelle 31: Sonstige unerwünschte Ereignisse – Insulinanaloga im Direktvergleich	64
Tabelle 32: Landkarte der Beleglage	70
Tabelle 33: Vorbehandlung der Patienten mit kurzwirksamen Insulinen in den eingeschlossenen Studien	83
Tabelle 34: Nicht schwere Hypoglykämien – Insulinanaloga vs. Humaninsulin	112
Tabelle 35: Nicht schwere nächtliche Hypoglykämien – Insulinanaloga vs. Humaninsulin.	113
Tabelle 36: Nicht schwere Hypoglykämien – Insulinanaloga im Direktvergleich	114
Tabelle 37: Nicht schwere nächtliche Hypoglykämien – Insulinanaloga im Direktvergleich	115
Tabelle 38: Studienpool zur Darstellung der Kurzzeiteffekte der kurzwirksamen Insulinanaloga.....	120
Tabelle 39: Kurzzeitstudien – Studiencharakteristika, Patientencharakteristika	123
Tabelle 40: Kurzzeitstudien – Ergebnisse zum HbA1c-Wert	127
Tabelle 41: Kurzzeitstudien – Definition des Ereignisses „Hypoglykämie“ in den Studien.	130
Tabelle 42: Kurzzeitstudien – Ergebnisse zu schweren Hypoglykämien	132
Tabelle 43: Kurzzeitstudien – Ergebnisse zu nicht schweren Hypoglykämien	134
Tabelle 44: Kurzzeitstudien – Ergebnisse zu nicht schweren nächtlichen Hypoglykämien..	136
Tabelle 45: Kurzzeitstudien – Ergebnisse zur Lebensqualität	138
Tabelle 46: Kurzzeitstudien – Ergebnisse zur Therapiezufriedenheit	140
Tabelle 47: Kurzzeitstudien – Ergebnisse zu sonstigen unerwünschten Ereignissen	142
Tabelle 48: Kurzzeitstudien – Ergebnisse zu diabetischen Ketoazidosen	145

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Ergebnis der Suche in bibliografischen Datenbanken einschließlich des Selektionsprozesses im Detail	21
Abbildung 2: Meta-Analyse zum Vergleich von Insulin Lispro mit Humaninsulin: Anzahl der Patienten mit stationären Behandlungen	38
Abbildung 3: Meta-Analyse zum Vergleich von Insulin Lispro mit Humaninsulin: Anzahl der Patienten mit stationären Behandlungen	39
Abbildung 4: Meta-Analyse zum Vergleich von Insulin Aspart mit Humaninsulin: diabetische Ketoazidosen	41
Abbildung 5: Meta-Analyse zum Vergleich von Insulin Lispro mit Humaninsulin: diabetische Ketoazidosen	41
Abbildung 6: Meta-Analyse zum Vergleich von Insulin Aspart mit Humaninsulin: Differenz der Gruppenmittelwerte im HbA1c	47
Abbildung 7: Meta-Analyse zum Vergleich von Insulin Lispro mit Humaninsulin: Differenz der Gruppenmittelwerte im HbA1c	47
Abbildung 8: Meta-Analyse zum Vergleich von Insulin Aspart mit Humaninsulin: schwere Hypoglykämien	54
Abbildung 9: Meta-Analyse zum Vergleich von Insulin Aspart mit Humaninsulin: Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUEs).....	62
Abbildung 10: Meta-Analyse zum Vergleich von Insulin Lispro mit Humaninsulin: Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUEs)	62
Abbildung 11: Kurzzeitstudien – Meta-Analyse zum Vergleich der kurzwirksamen Insulinanaloga (präprandial) mit Humaninsulin: Differenz der Gruppenmittelwerte im HbA1c	129
Abbildung 12: Kurzzeitstudien – Meta-Analyse zum Vergleich der kurzwirksamen Insulinanaloga (postprandial) mit Humaninsulin: Differenz der Gruppenmittelwerte im HbA1c	130
Abbildung 13: Kurzzeitstudien – Meta-Analyse zum Vergleich der kurzwirksamen Insulinanaloga (präprandial) mit Humaninsulin: schwere Hypoglykämien.....	133
Abbildung 14: Kurzzeitstudien – Meta-Analyse zum Vergleich der kurzwirksamen Insulinanaloga (postprandial) mit Humaninsulin: schwere Hypoglykämien ...	133
Abbildung 15: Kurzzeitstudien – Meta-Analyse zum Vergleich der kurzwirksamen Insulinanaloga (präprandial) mit Humaninsulin: Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUEs).....	143

Abbildung 16: Kurzzeitstudien – Meta-Analyse zum Vergleich der kurzwirksamen Insulinanaloga (postprandial) mit Humaninsulin: Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUEs)..... 143

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
DCCT	Diabetes Control and Complications Trial
EMA	European Medicines Agency
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HTA	Health Technology Assessment
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention-to-Treat
KI	Konfidenzintervall
M	männlich
Max	maximal
Min	Minuten
N	Patientenzahl
OR	Odds Ratio
RCT	Randomised controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SD	Standardabweichung
SE	Standardfehler
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	Unerwünschtes Ereignis
W	weiblich
WHO	World Health Organization

1 Hintergrund

Diabetes mellitus

Diabetes mellitus ist die Bezeichnung für eine Gruppe von Stoffwechselerkrankungen, die durch Hyperglykämie infolge von Störungen der Insulinsekretion oder der Insulinwirkung oder durch beides gekennzeichnet ist. Je nach Ursache unterscheidet man unterschiedliche Typen der Erkrankung. Der Diabetes mellitus Typ 1 ist durch eine progrediente Zerstörung der Insulin produzierenden Betazellen in den Langerhans'schen Inseln des Pankreas mit nachfolgendem absoluten Insulinmangel und daraus folgend einem zwingenden Bedarf an Insulinsubstitution gekennzeichnet. Beim Diabetes mellitus Typ 2 liegen hingegen Störungen der Insulinsekretion und/oder der Insulinwirkung in individuell unterschiedlicher Ausprägung vor. Eine Insulinsubstitution ist daher nicht bei jedem Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 zwingend erforderlich.

Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1

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) 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 sogenannten kurzwirksamen Insulinanaloga ist, dass aufgrund ihrer Strukturänderung die Selbstassoziations-tendenz 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]. Aufgrund 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 Therapiezufriedenheit 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.

Bewertung des Nutzens der Insulinanaloga für Kinder und Jugendliche

Der Nutzen der kurzwirksamen Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1 wurde in dem bereits veröffentlichten Bericht zum Auftrag A05-02 [7] bewertet.

Für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen waren zum damaligen Zeitpunkt lediglich Insulin Aspart und Insulin Lispro zugelassen. Der Nutzen dieser beiden Insulinanaloga bei Kindern und Jugendlichen blieb in der Nutzenbewertung A05-02 [7] unklar: Es lagen lediglich Kurzzeitstudien vollständig publiziert vor, anhand derer der patientenrelevante Nutzen der Insulinanaloga bei einer langfristigen Anwendung nicht bewertet werden konnte. Es wurden zwar auch Langzeitstudien identifiziert, diese konnten aber aufgrund fehlender vollständiger Publikationen sowie nicht zur Verfügung gestellter Daten seitens des Sponsors dieser Langzeitstudien (Novo Nordisk) nicht in die Nutzenbewertung eingeschlossen werden. Abschließende Aussagen in Bezug auf den Nutzen der kurzwirksamen Insulinanaloga für Kinder und Jugendliche waren daher nicht möglich.

Mittlerweile wurde von der Herstellerfirma Novo Nordisk die vollständige Übermittlung der für die Bewertung der Insulinanaloga notwendigen Studienunterlagen zugesichert. Zudem ist seit Juni 2008 auch Insulin Glulisin für die Behandlung von Kindern ab 6 Jahren zugelassen. Daher wurde in der vorliegenden Nutzenbewertung ergänzend zum Auftrag A05-02 speziell der Nutzen der kurzwirksamen Insulinanaloga bei Kindern und Jugendlichen bewertet.

Die Methodik für die Erstellung der vorliegenden Nutzenbewertung folgt insgesamt der im Projekt A05-02 angewandten Methodik. Dies ist im Detail in Abschnitt 1 dieses Vorberichts beschrieben. Auch werden die im Projekt A05-02 definierten Zielgrößen für diese speziell auf Kinder und Jugendliche ausgerichtete Nutzenbewertung verwendet. Im Rahmen der Bearbeitung des Projekts A05-02 wurde die Frage nach der Bedeutung eines ggf. unterschiedlichen Spritz-Ess-Abstands und einer damit potenziell verbundenen Änderung der Ernährungsgewohnheiten unter Humaninsulin bzw. Insulinanaloga diskutiert. Analog zum Vorgehen im Projekt A05-02 werden diese Punkte anhand der in den Studien präsentierten Ergebnisse der Analysen zur Lebensqualität und Therapiezufriedenheit bewertet.

2 Ziele der Untersuchung

Die Ziele der vorliegenden Untersuchung sind

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

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

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

3 Projektablauf

3.1 Verlauf des Projekts

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

In die Bearbeitung des Projekts wurden externe Sachverständige eingebunden, die an der Erstellung des Vorberichts beteiligt waren.

Der vorläufige Berichtsplan in der Version 0.1 vom 15.09.2008 wurde am 23.09.2008 im Internet veröffentlicht. Zu dieser Version konnten bis zum 22.10.2008 Stellungnahmen eingereicht werden. Unklare Aspekte aus den schriftlichen Stellungnahmen zum Berichtsplan wurden am 16.12.2008 in einer wissenschaftlichen Erörterung mit den Stellungnehmenden diskutiert. Die Stellungnahmen und die Dokumentation der Erörterung sind in einem gesonderten Dokument („Dokumentation und Würdigung der Stellungnahmen zum Berichtsplan“) im Internet veröffentlicht. Im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren wurde ein überarbeiteter Berichtsplan (Version 1.0 vom 02.03.2009) publiziert.

Die vorläufige Bewertung, der Vorbericht, wurde am 02.07.2009 im Internet publiziert. Zu diesem Vorbericht konnten bis einschließlich 30.07.2009 Stellungnahmen von allen interessierten Personen, Institutionen und Gesellschaften, einschließlich Privatpersonen, Fachgesellschaften und Industrieunternehmen abgegeben werden. Unklare Aspekte aus den Stellungnahmen wurden dann am 25.08.2009 in einer wissenschaftlichen Erörterung hinsichtlich ihrer Relevanz für den Abschlussbericht mit den Stellungnehmenden diskutiert. Der Vorbericht wurde zusätzlich einem externen Review unterzogen.

Im Anschluss an die wissenschaftliche Erörterung erstellte das IQWiG den vorliegenden Abschlussbericht, der 8 Wochen nach Übermittlung an den G-BA im Internet veröffentlicht wird. Die zum Vorbericht eingegangenen Stellungnahmen und das Protokoll der wissenschaftlichen Erörterung werden in einem gesonderten Dokument „Dokumentation und Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht“ zeitgleich mit dem Abschlussbericht im Internet bereit gestellt.

3.2 Zusammenfassung der Änderungen im Vergleich zum Vorbericht

Im Abschlussbericht ergaben sich folgende Änderungen im Vergleich zum Vorbericht:

- Im Juni 2009 wurde eine Nachrecherche durchgeführt. Dabei wurden keine relevanten Studien für die Nutzenbewertung der kurzwirksamen Insulinanaloga bei Kindern und Jugendlichen identifiziert (Abschnitt 5.1.1).

- Die Zielgrößen der Nutzenbewertung wurden um die Punkte „körperliche Entwicklungsstörungen“ und „psychosoziale Entwicklungsstörungen“ ergänzt. Es wurden allerdings keine relevanten Studien identifiziert, in denen diese Aspekte als Zielgrößen definiert waren. Entsprechend wurde das Fazit des Berichts ergänzt (Abschnitt 4.1.3 und Kapitel 7).
- In der Studie 1507 wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität als Zielgröße definiert. Im Anhörungsverfahren wurde von den Studienverantwortlichen klargestellt, dass in der Studie der Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire (DTSQ) verwendet wurde, welcher ein Instrument zur Messung der Therapiezufriedenheit darstellt. Die Angaben zur „Lebensqualität“ aus dieser Studie wurden daher der Therapiezufriedenheit zugeordnet (Abschnitte 5.3.4 und 5.3.5).
- Die Definition der schweren Hypoglykämien in der Studie 2126 beinhaltet auch das Auftreten von Hypoglykämie-assoziierten schweren ZNS-Symptomen. Diese Angabe fehlte im Vorbericht und wurde daher korrigiert. Die Einstufung der Messsicherheit der Ergebnisse zu diesen Ereignissen in die Kategorie „niedrig“ änderte sich dadurch nicht (Abschnitt 5.3.6.2).
- Es wurden 2 Autorenanfragen an den Erstautor der Studie Tupola 2001 gestellt. Ziel dieser beiden Anfragen war es, die Gründe für die Verwendung eines parametrischen Tests für die HbA1c-Wert-Auswertungen zu erfahren und zum anderen die Rohdaten zu dieser Studie zu erhalten (Anhang E1).
- Die Begründung für den Verzicht auf die Durchführung von Sensitivitätsanalysen zur Klärung statistischer Heterogenität wurde deutlicher dargestellt (Abschnitt 5.4).
- Für die Studien mit einer Dauer von weniger als 24 Wochen wurde im Vorbericht eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, um zu untersuchen, ob die Ergebnisse der Meta-Analysen zum HbA1c-Wert von der Wahl der Ergebnisart („Veränderung zu Baseline“ oder „Werte zum Behandlungsende“) abhängen. Für diese Sensitivitätsanalyse wurde im vorliegenden Abschlussbericht das Ergebnis dargestellt (Anhang E2).

4 Methoden

4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung

4.1.1 Population

Eingeschlossen wurden Studien zu Patienten mit manifestem Diabetes mellitus Typ 1 (laut Studienangabe, z. B. nach Definition der WHO [8]), die zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses jünger als 18 Jahre waren.

Für Insulin Glulisin ergab sich aus dem Zulassungsstatus darüber hinaus folgende zusätzliche Charakterisierung der Population: Insulin Glulisin ist laut Fachinformation [9] nicht zugelassen bei Kindern unter 6 Jahren.

Studien, in die auch Patienten unter 6 Jahren (Insulin Glulisin) oder Patienten ab 18 Jahren (alle Insulinanaloga) eingeschlossen waren, wurden berücksichtigt, sofern

- der Anteil der relevanten Patienten (< 18 Jahre; für Insulin Glulisin auch ≥ 6 Jahre) mindestens 80 % betrug oder
- entsprechende Subgruppenanalysen mit mindestens 10 Kindern / Jugendlichen in jeder Behandlungsgruppe vorlagen.

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 der anderen 2 Insulinanaloga. Es wurden auch 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. Der Applikationsmodus musste für die Test- und Vergleichsintervention identisch sein (z. B.: mittels multipler subkutaner Injektion oder mittels Insulinpumpe). Die Intervention und die Vergleichsbehandlung mussten in den Studien jeweils innerhalb des Zulassungsstatus (d. h. gemäß den Angaben in den jeweiligen Fachinformationen) angewendet werden.

Im Falle einer Kombinationsbehandlung mit einer anderen Blutzucker senkenden Behandlung musste diese zusätzliche Blutzucker senkende Behandlung sowohl Bestandteil der Prüf- als auch der Vergleichsintervention sein. Zudem musste auch die Art der Anwendung der Blutzucker senkenden Behandlung (z. B. Intensität, Applikationsort) zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar sein. Die Bewertung erfolgte für die ggf. unterschiedlichen Therapieschemata wie z. B. multiple subkutane Injektion und Insulinpumpentherapie (continuous subcutaneous insulin infusion; CSII) getrennt voneinander.

4.1.3 Zielgrößen

Für die Untersuchung wurden folgende Zielgrößen verwendet, die eine Bewertung patienten-relevanter Therapieziele ermöglichen:

- Erblindung sowie deren Vorstufen (Veränderungen des Augenhintergrundes oder des Visus)
- terminale Niereninsuffizienzen mit Dialysenotwendigkeit
- Amputationen (Minor- und Majoramputationen)
- ketoazidotische Komata
- Qualität der Blutzucker senkenden Therapie unter gemeinsamer Betrachtung des HbA1c-Werts und der Hypoglykämierate (schwere und nicht schwere Hypoglykämien)
- Gesamtmortalität
- kardiovaskuläre Morbidität
- kardiovaskuläre Mortalität
- zerebrovaskuläre Morbidität
- zerebrovaskuläre Mortalität
- gefäßbedingte nichtkardiovaskuläre und nichtzerebrovaskuläre Morbidität
- gefäßbedingte nichtkardiovaskuläre und nichtzerebrovaskuläre Mortalität
- körperliche Entwicklungsstörungen
- psychosoziale Entwicklungsstörungen
- stationäre Behandlungen jeglicher Ursache
- durch Hyperglykämie bedingte Symptomatik
- unerwünschte Arzneimittelwirkungen
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Therapiezufriedenheit

4.1.4 Studientypen

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

Für alle unter 4.1.3 genannten Zielgrößen und alle unter 4.1.2 genannten Interventionen ist eine Evaluation im Rahmen von RCTs möglich und praktisch durchführbar. In den zu erstellenden Bericht gingen daher ausschließlich RCTs als relevante wissenschaftliche Literatur in die Nutzenbewertung ein.

4.1.5 Behandlungsdauer

Der vorliegende Bericht soll den Nutzen einer Langzeitbehandlung kurzwirksamer Insulinanaloga 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. Auf die Notwendigkeit, Langzeitstudien durchzuführen, um Informationen über die Sicherheitsaspekte von Arzneimitteln für Kinder und Jugendliche zu erhalten, weist auch die speziell auf die Durchführung pädiatrischer Studien ausgerichtete ICH E 11 Leitlinie [10] hin. Die Mindestbehandlungsdauer von 24 Wochen für den Studieneinschluss geht 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 [11].

4.1.6 Ein- / Ausschlusskriterien

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

Tabelle 1: Übersicht der Einschlusskriterien

Einschlusskriterien	
E1	Kinder und Jugendliche 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
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
E4	Zusätzliche Blutzucker senkende Behandlung vergleichbar, wie unter 4.1.2 definiert
E5	Mindestens eine der in 4.1.3 aufgeführten Zielgrößen
E6	Randomisierte kontrollierte Studie (verblindet oder unverblindet); vgl. 4.1.4
E7	Behandlungsdauer \geq 24 Wochen (bei Cross-over-Studien je Behandlungsarm); vgl. 4.1.5
E8	Vollpublikation verfügbar ^a
a: Als Vollpublikation galt in diesem Zusammenhang auch die nicht vertrauliche Weitergabe eines Studienberichts an das Institut oder die nicht vertrauliche Bereitstellung eines Berichts über die Studien, der den Kriterien des CONSORT-Statements [12] genügte und eine Bewertung der Studie ermöglichte.	

4.2 Vorgehen im Falle einer Zulassungsänderung im Projektverlauf

Bei Änderungen im Zulassungsstatus der zu bewertenden Interventionen während des Projektverlaufs sollten die Kriterien, die sich aus dem geänderten Zulassungsstatus für den Studieneinschluss ergeben, entsprechend aktualisiert und an die neuen Zulassungsbedingungen angepasst werden. Es traten keine Zulassungsänderungen auf, durch die die Kriterien des Studieneinschlusses beeinflusst wurden.

4.3 Informationsbeschaffung

Ziel der Informationsbeschaffung war es, sowohl vollständig publizierte als auch nicht publizierte klinische Studien zu identifizieren, die zur Frage des Nutzens einer Langzeitbehandlung mit kurzwirksamen Insulinanaloga bei Kindern und Jugendlichen mit Diabetes mellitus Typ 1 wesentliche Informationen liefern. Darüber hinaus wurde zur Darstellung von Kurzzeiteffekten der zu untersuchenden Interventionen nach Studien mit einer Behandlungsdauer von weniger als 24 Wochen (mindestens aber 12 Wochen) gesucht.

4.3.1 Literaturrecherche

Für die Literaturrecherche nach relevanten Studien wurden die Ergebnisse der Suche, die bereits für das Projekt A05-02 [7] unternommen wurde, herangezogen und die Suche aktualisiert. Analog zum Projekt A05-02 wurde die Suche in den folgenden Quellen durchgeführt:

- bibliografische Datenbanken (MEDLINE, EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials [Clinical Trials])
- Literaturverzeichnisse relevanter Sekundärpublikationen (systematische Übersichten, HTA-Berichte); Identifikation der Sekundärpublikationen durch die Suche in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE, Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects und Health Technology Assessment Database

Die Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken finden sich in Anhang A. Die Suche erfolgte in 2 Schritten:

- Erstrecherche am 15.10.2008
- Nachrecherche am 29.06.2009

Selektion relevanter Publikationen aus den in der bibliografischen Literaturrecherche identifizierten Literaturzitate

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

Im ersten Selektionsschritt wurden auf Basis des Titels und, sofern vorhanden, Abstracts alle sicher nicht themenrelevanten Zitate aussortiert. Alle verbleibenden Dokumente wurden im zweiten Selektionsschritt im Volltext gesichtet und abschließend einer der folgenden Kategorien bzw. dem für die Bewertung relevanten Studienpool zugeordnet.

1. Dokumente zum Thema

Dies sind Dokumente, die folgende minimale Einschlusskriterien erfüllen:

- a) Kinder oder Jugendliche mit Diabetes mellitus Typ 1
- b) Studie mit kurzwirksamen Insulinanaloga
- c) Humanstudie (Beobachtung am Menschen, Originalarbeit)

Innerhalb der Dokumente zum Thema wurden die Studien selektiert, die die Einschlusskriterien für die Bewertung erfüllten (siehe 4.1.6).

2. Sekundärpublikationen (systematische Übersichten, HTA-Berichte) zur Fragestellung der Bewertung
3. Dokumente, die nicht themenrelevant sind, da sie nicht die minimalen Einschlusskriterien erfüllen bzw. keine Sekundärpublikationen zur vorliegenden Fragestellung sind

Selektion relevanter Publikationen aus den Literaturverzeichnissen von Sekundärpublikationen

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

4.3.2 Anfrage an die Hersteller

Zur Suche nach weiteren publizierten und nicht publizierten Studien wurden bereits für das Projekt A05-02 schriftliche Anfragen an die folgenden Firmen gestellt. Diese Anfragen wurden für die vorliegende Nutzenbewertung aktualisiert.

- Novo Nordisk Pharma GmbH (Insulin Aspart)
- Lilly Deutschland GmbH (Insulin Lispro)
- Sanofi-Aventis Pharma Deutschland GmbH (Insulin Glulisin)

Das Ziel der Anfrage bei den Herstellern der in Deutschland zugelassenen Präparate war es, einen Überblick über alle durchgeführten Studien zu bekommen und so alle relevanten Studien unabhängig vom Publikationsstatus zu identifizieren. Um die Übermittlung und Vertraulichkeit der dafür notwendigen Dokumente zu regeln und die Veröffentlichung der in die Nutzenbewertung einfließenden Informationen und Daten zu gewährleisten, wurden die Unternehmen bereits während der Erarbeitung des Berichtsplans (vorläufige Version) um den Abschluss einer Vereinbarung zur vollständigen und geregelten Informationsübermittlung gebeten [13]. Für die vorliegende Nutzenbewertung wurde diese Vereinbarung von allen 3 Firmen unterschrieben. Für die Firmen Lilly und Sanofi-Aventis, nicht aber für die Firma Novo Nordisk, wurde diese Vereinbarung bereits für das Projekt A05-02 abgeschlossen.

Selektion relevanter Publikationen aus den Herstellerunterlagen

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

4.3.3 Suche in Studienregistern

Zur Identifikation weiterer publizierter und nicht publizierter Studien wurde die Suche in folgenden via Internet öffentlich zugänglichen Studienregistern, die bereits für das Projekt A05-02 [7] durchsucht wurden, aktualisiert:

- Studienregister der Hersteller
- Studienregister des US-amerikanischen Verbandes der pharmazeutischen Industrie (Pharmaceutical Research and Manufacturers of America, PhRMA, <http://www.clinicalstudyresults.org>)
- Studienregister ClinicalTrials.gov (<http://www.clinicaltrials.gov>)

Selektion relevanter Publikationen aus den Studienregistern

Die Suche nach zusätzlichen relevanten Studien in den in Abschnitt 4.3.3 beschriebenen Studienregistern erfolgte durch 2 Reviewer unabhängig voneinander. Diskrepanzen zwischen den Reviewern wurden durch Diskussion aufgelöst.

4.3.4 Suche nach zusätzlichen Informationen zu relevanten Studien

Sofern in den vorhandenen Informationen (Publikationen) zu einer Studie wesentliche, für die Nutzenbewertung relevante Aspekte offenblieben, wurden die zusätzlichen Informationen angefragt. Dabei wurde wie folgt vorgegangen: Informationen zu Studien, die von einem der 3 Hersteller (Novo Nordisk, Lilly, Sanofi-Aventis) gesponsert bzw. durchgeführt wurden, wurden bei dem jeweiligen Hersteller nachgefragt. Voraussetzung hierfür waren der Abschluss einer Vereinbarung zur vollständigen und geregelten Informationsübermittlung und die Erfüllung der Stufe 1 dieser Vereinbarung (siehe auch 4.3.2). Informationen zu Studien, die nicht von einem der 3 Hersteller gesponsert bzw. durchgeführt wurden, wurden bei den Autoren der Publikationen angefragt.

4.3.5 Informationen aus der Anhörung zum Vorbericht

Im Anschluss an die Veröffentlichung des Vorberichts erfolgte eine schriftliche Anhörung mittels schriftlicher Stellungnahmen, die sich u. a. auch auf die Vollständigkeit der Informationsbeschaffung beziehen konnten. Relevante Information aus dieser Anhörung konnten in die Nutzenbewertung einfließen.

4.4 Informationsbewertung

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

Alle für die Nutzenbewertung relevanten, mit validierten Messinstrumenten erhobenen Ergebnisse wurden hinsichtlich ihrer Ergebnissicherheit, bestehend aus dem Verzerrungspotenzial und der Präzision der Ergebnisse, überprüft.

In einem ersten Schritt extrahierte ein Reviewer systematisch alle relevanten Informationen aus den zur Verfügung stehenden Informationsquellen und bewertete das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse. Ein zweiter Reviewer überprüfte die Extraktion und Bewertung. Etwaige Diskrepanzen wurden durch Diskussion aufgelöst.

4.4.1 Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse wurde für jede in die Nutzenbewertung eingeschlossene Studie bewertet, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu wurden insbesondere folgende, endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, systematisch extrahiert und bewertet:

A: Aspekte des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung des Patienten sowie des Behandlers
- Ergebnigesteuerte Berichterstattung

B: Aspekte des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse pro Endpunkt

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- Ergebnigesteuerte Berichterstattung

Das Verzerrungspotenzial wurde als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Ein niedriges Verzerrungspotenzial lag dann vor, wenn davon ausgegangen werden konnte, dass die Ergebnisse nicht relevant verzerrt sind. Bei einem hohen Verzerrungspotenzial war eine relevante Verzerrung nicht ausgeschlossen. Unter einer relevanten Verzerrung war zu

verstehen, dass sich die Ergebnisse insgesamt bzw. das Ergebnis eines Endpunkts bei Behebung der verzerrenden Aspekte in der Grundaussage verändern würde.

Für die Bewertung eines Endpunkts wurde zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte in „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Falls diese Einstufung mit „hoch“ erfolgte, wurde das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch mit „hoch“ bewertet. Ansonsten fanden die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung.

Wurde ein kleiner Anteil von Patienten aus der Auswertung ausgeschlossen, so wurde dies im Rahmen dieses Berichts nicht als wesentliche Verletzung angesehen. In den Fällen, in denen eine „relevante“ Verletzung des ITT-Prinzips konstatiert wurde, lag die Rate der in den Auswertungen unberücksichtigt gebliebenen Patienten bei über 10 % (insgesamt) oder der Unterschied in den Nichtberücksichtigungsraten zwischen den verschiedenen Behandlungsgruppen betrug mehr als 5 Prozentpunkte.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials insgesamt oder des Ergebnisses für einen Endpunkt in „hoch“ führte nicht zum Ausschluss aus der Nutzenbewertung. Die Klassifizierung diente vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und beeinflusste die Sicherheit der Aussage.

4.5 Informationssynthese und -analyse

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

4.5.1 Charakterisierung der Studien

Im Bericht wurden die Studien anhand von Designcharakteristika (Studiendesign, Studiendauer, Zahl der randomisierten Patienten, Ort, Zeitraum der Studiendurchführung, relevante Zielkriterien) beschrieben. Darüber hinaus wurde die krankheitsspezifische Therapie in den eingeschlossenen Studien – d. h. Therapieziel, Applikation des kurzwirksamen Insulinanalogons / Humaninsulins bzw. des Verzögerungsinsulins, Patientenschulung – beschrieben. Die Studienpopulationen wurden durch demografische Daten (Alter, Geschlecht), durch Charakteristika der diabetischen Erkrankung (Dauer der Erkrankung) und durch die Zahl der Studienabbrecher beschrieben. Die Patientenpopulationen der einzelnen Studien sowie die Behandlungsgruppen innerhalb der einzelnen Studien wurden deskriptiv verglichen. Relevante Unterschiede bezüglich der Patientenpopulationen oder Behandlungsgruppen wurden im Bericht beschrieben.

4.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse zu den in den Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten wurden im Bericht vergleichend beschrieben. Dazu wurden zunächst die in den Studien berichteten jeweiligen Endpunkte den im Berichtsplan definierten patientenrelevanten Zielgrößen (s. 4.1.3) zugeordnet. Endpunkte aus Studien, die keiner vordefinierten Zielgröße gemäß Abschnitt 4.1.3 zugeordnet werden konnten, wurden als nicht patientenrelevant angesehen und daher in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt. Die berücksichtigten Zielgrößen sind in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2: Operationalisierung der Zielgrößen in den Einzelstudien

Zielgrößen der Nutzenbewertung	Operationalisierung der Zielgrößen in den Studien
Erblindung sowie deren Vorstufen	<ul style="list-style-type: none"> ▪ keine relevanten Daten verfügbar
terminale Niereninsuffizienz mit Dialysenotwendigkeit	<ul style="list-style-type: none"> ▪ keine relevanten Daten verfügbar
Amputationen (Minor- und Majoramputationen)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ keine relevanten Daten verfügbar
ketoazidotische Komata	<ul style="list-style-type: none"> ▪ in den Studien lediglich im Rahmen der Sicherheitsauswertungen erfasst (auch Ketoazidosen ohne Angabe eines Komas)
Qualität der Blutzucker senkenden Therapie unter gemeinsamer Betrachtung des HbA1c-Werts und der Hypoglykämierate (schwere und nicht schwere Hypoglykämien)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ schwere (nächtliche) Hypoglykämien ▪ nicht schwere (nächtliche) Hypoglykämien ▪ HbA1c-Wert
Gesamt mortalität	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Todesfälle (lediglich im Rahmen der Sicherheitsauswertungen erfasst)
kardiovaskuläre Morbidität	<ul style="list-style-type: none"> ▪ keine relevanten Daten verfügbar
kardiovaskuläre Mortalität	<ul style="list-style-type: none"> ▪ keine relevanten Daten verfügbar
zerebrovaskuläre Morbidität	<ul style="list-style-type: none"> ▪ keine relevanten Daten verfügbar
zerebrovaskuläre Mortalität	<ul style="list-style-type: none"> ▪ keine relevanten Daten verfügbar
gefäßbedingte nicht kardiovaskuläre und nicht zerebrovaskuläre Morbidität	<ul style="list-style-type: none"> ▪ keine relevanten Daten verfügbar
gefäßbedingte nicht kardiovaskuläre und nicht zerebrovaskuläre Mortalität	<ul style="list-style-type: none"> ▪ keine relevanten Daten verfügbar
stationäre Behandlungen jeglicher Ursache	<ul style="list-style-type: none"> ▪ keine relevanten Daten verfügbar
körperliche Entwicklungsstörungen	<ul style="list-style-type: none"> ▪ keine relevanten Daten verfügbar
psychosoziale Entwicklungsstörungen	<ul style="list-style-type: none"> ▪ keine relevanten Daten verfügbar
durch Hyperglykämie bedingte Symptomatik	<ul style="list-style-type: none"> ▪ keine relevanten Daten verfügbar
unerwünschte Arzneimittelwirkungen	<ul style="list-style-type: none"> ▪ schwerwiegende unerwünschte Ereignisse ▪ Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse ▪ Gesamtrate unerwünschter Ereignisse
gesundheitsbezogene Lebensqualität	<ul style="list-style-type: none"> ▪ keine relevanten Daten verfügbar
Therapiezufriedenheit	<ul style="list-style-type: none"> ▪ keine relevanten Daten verfügbar

In bestimmten Fällen sollten einzelne Ergebnisse aus den Studien zu einem Endpunkt nicht dargestellt beziehungsweise nicht in die Nutzenbewertung einbezogen werden, insbesondere dann, wenn viele Patienten nicht in der Auswertung enthalten waren. Ergebnisse sollten i. d. R. nicht in die Nutzenbewertung einfließen, wenn diese auf weniger als 70 % der in die Auswertung einzuschließenden Patienten basierten, d. h. wenn der Anteil der fehlenden Werte größer als 30 % war. Ausnahmen von dieser Regel sollten z. B. dann gemacht werden, wenn aus logistischen Gründen für ganze Zentren (ganze Randomisierungsblöcke) keine Daten erhoben wurden und dies bereits bei der Studienplanung vorgesehen war [14]. Dieses Vorgehen sollte auch angewendet werden, wenn der Unterschied der fehlenden Werte zwischen den Gruppen größer als 15 % war.

Der Anteil der fehlenden Werte lag in keiner Studie über 30 %, und es gab auch keinen Unterschied bezüglich fehlender Werte zwischen den Gruppen von über 15 %. Das beschriebene Vorgehen fand in der vorliegenden Nutzenbewertung somit keine Anwendung.

4.5.3 Meta-Analyse

Sofern die Studien hinsichtlich der Fragestellung vergleichbar waren, erfolgten quantitative Zusammenfassungen der Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen. Für die statistische Auswertung wurden primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen (ITT), so wie sie in den Publikationen beschrieben waren, verwendet. Es war geplant, die Meta-Analysen auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten durchzuführen [15]. In begründeten Ausnahmefällen sollten Modelle mit festen Effekten eingesetzt werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung aus den Publikationen nicht entnehmbar waren, wurden diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet bzw. näherungsweise bestimmt.

Für kontinuierliche Variablen wurde die Mittelwertdifferenz als Effektmaß eingesetzt. Bei binären Variablen wurden Meta-Analysen primär anhand des Odds Ratios durchgeführt. In begründeten Ausnahmefällen sollten auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen.

Mittels Forest-Plots wurden die Effektschätzer und deren Konfidenzintervalle aus den Studien zusammenfassend dargestellt. Anschließend erfolgte die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität [16]. War die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam ($p > 0,2$ für Heterogenitätstest), wurde der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt. Ansonsten sollten die Ergebnisse zum einen nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden, zum anderen hinsichtlich potenziell Heterogenität erzeugender Faktoren untersucht werden. Dazu zählten methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.5.5).

4.5.4 Sensitivitätsanalyse

Bei einer Heterogenität der Ergebnisse waren Sensitivitätsanalysen zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse hinsichtlich methodischer Faktoren geplant. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ oder „niedrig“ sollte hierfür verwendet werden. Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen konnte die Sicherheit der aus den beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen beeinflussen. Ein als nicht robust eingestufteffekt konnte zum Beispiel dazu führen, dass nur „ein Hinweis auf“ anstelle eines „Belegs für“ einen Zusatznutzen attestiert wurde.

4.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse wurden, sofern sinnvoll und möglich, hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht. Dies konnten Patientencharakteristika sowie Spezifika der Behandlungen sein. In diese Untersuchung wurden die publizierten Ergebnisse aus Regressionsanalysen, die Interaktionsterme beinhalten, und aus Subgruppenanalysen einbezogen. Des Weiteren sollten ggf. eigene Analysen in Form von Meta-Regressionen (zur Berücksichtigung von Studienspezifika) und / oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren durchgeführt werden. Es war vorgesehen, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation in die Analysen einzubeziehen:

- Zeitpunkt der Insulingabe
- Geschlecht
- Alter (< 6 Jahre, 6–11 Jahre, 12–18 Jahre)
- spezielle Patientengruppen (z. B. Patienten mit Hypoglykämiewahrnehmungsstörungen)
- bei Feststellung von bedeutsamer Heterogenität zwischen den Studien im Rahmen einer Meta-Analyse ggf. – soweit identifiziert – die für die Heterogenität verantwortlichen Merkmale

Sofern aus den verfügbaren Informationen Anhaltspunkte auf weitere mögliche Effektmodifikatoren vorlagen, wurden diese ebenfalls betrachtet.

Wurden im Rahmen dieser Untersuchung mögliche Effektmodifikatoren identifiziert, erfolgte gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen. Beispielsweise konnte der Beleg eines Zusatznutzens auf eine spezielle Subgruppe von Patienten eingeschränkt werden.

4.6 Änderungen im Vergleich zum Berichtsplan

4.6.1 Änderungen während der Erstellung des Vorberichts

Im Laufe der Bearbeitung des Vorberichts ergaben sich keine Änderungen und Ergänzungen des vorab geplanten Vorgehens im Vergleich zu der im Berichtsplan Version 1.0 dargestellten Methodik

4.6.2 Änderungen nach Veröffentlichung des Vorberichts

- Die Zielgrößen der Nutzenbewertung wurden um die Punkte „körperliche Entwicklungsstörungen“ und „psychosoziale Entwicklungsstörungen“ ergänzt. Es wurden allerdings keine relevanten Studien identifiziert, in denen diese Aspekte als Zielgrößen definiert waren. Entsprechend wurde das Fazit des Berichts geändert.

5 Ergebnisse

Im Folgenden werden zunächst die Ergebnisse der Informationsbeschaffung, also der Suche nach publizierten und nicht publizierten Studien, sowie zusätzlichen Informationen aus verschiedenen Quellen zu diesen Studien dargestellt. Daran schließt sich die Darstellung der relevanten Studien und deren Ergebnisse einschließlich Meta-Analysen an. Es folgen die Ergebnisse zu den vorab geplanten Sensitivitäts- und Subgruppenanalysen. Abschließend werden die wesentlichen Ergebnisse zusammengefasst.

5.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Die folgenden Abschnitte beschreiben das Ergebnis der systematischen Informationsbeschaffung gemäß den Einschlusskriterien dieser Nutzenbewertung (siehe 4.1.6). Darüber hinaus wurde zur Darstellung von Kurzzeiteffekten der zu untersuchenden Interventionen nach Studien mit einer Behandlungsdauer von weniger als 24 Wochen (mindestens aber 12 Wochen) gesucht. Das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu diesen Studien ist in Anhang E dargestellt.

5.1.1 Ergebnis der Literaturrecherche

Wie in Abschnitt 4.3.1 erwähnt, wurde für die Literaturrecherche nach relevanten veröffentlichten Studien das Ergebnis der Suche im Projekt A05-02 [7] herangezogen und die Suche aktualisiert. Aus der bibliografischen Literaturrecherche im Projekt A05-02 ergaben sich 2 Publikationen zu 3 Studien, in denen gemäß den Einschlusskriterien der Studie neben Erwachsenen auch Kinder und Jugendliche eingeschlossen waren (Anderson 1997, Garg 1996) [17,18]. Publikationen zu Studien, in denen ausschließlich Kinder und Jugendliche eingeschlossen waren, wurden im Projekt A05-02 nicht identifiziert.

Abbildung 1 zeigt das Ergebnis der systematischen Literaturrecherche nach Studien in bibliografischen Datenbanken und das Literaturscreening gemäß den Einschlusskriterien (vgl. 4.1.6).

Nach Ausschluss von 605 Duplikaten ergaben sich insgesamt 717 Treffer. Von diesen wurden 679 auf Basis des Titels und ggf. Abstracts als sicher nicht themenrelevant aussortiert. Zu den verbleibenden 38 Zitaten wurde der Volltext besorgt. Unter diesen befanden sich 15 themenrelevante Publikationen, jedoch keine für die Nutzenbewertung relevante Publikation einer Studie. Im gleichen Selektionsschritt wurden 10 systematische Übersichten / HTA-Berichte identifiziert. Die Sichtung der Literaturverzeichnisse dieser Sekundärpublikationen ergab ebenfalls keine Hinweise auf zusätzliche relevante Studien.

Eine Auflistung der 15 Dokumente zum Thema, die für die Bewertung nicht relevant waren, findet sich in Anhang B. Eine Liste der 10 identifizierten systematischen Übersichten / HTA-Berichte findet sich in Anhang C.

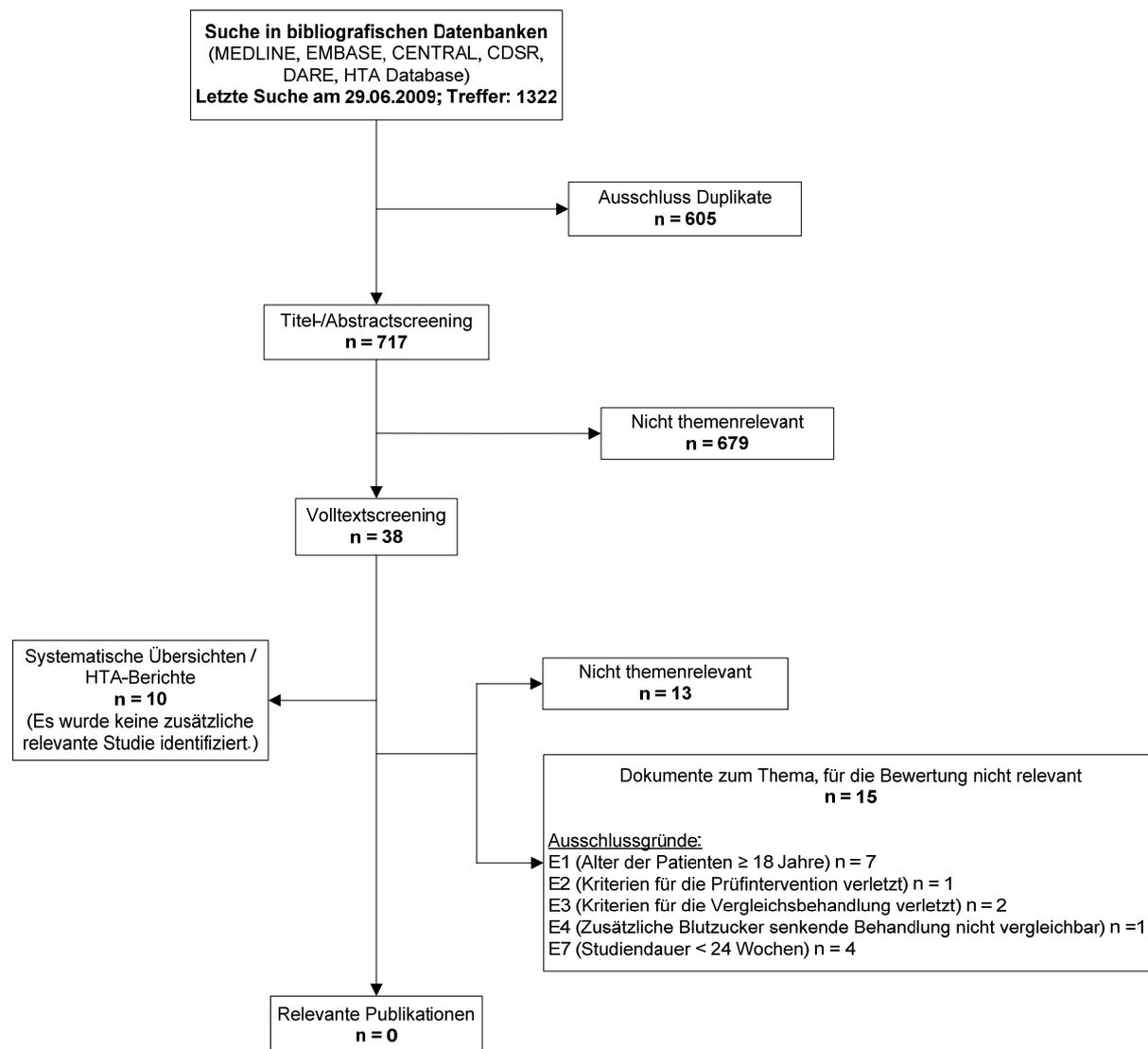


Abbildung 1: Ergebnis der Suche in bibliografischen Datenbanken einschließlich des Selektionsprozesses im Detail

5.1.2 Anfrage an Hersteller

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

Novo Nordisk Pharma GmbH (Insulin Aspart)

Die Firma Novo Nordisk Pharma GmbH (Insulin Aspart) stellte eine Liste publizierter und unpublizierter Studien sowie unpublizierte Zulassungsunterlagen zur Verfügung. Die Sichtung dieser Unterlagen ergab die beiden Studien ANA-1507 und ANA-2126 (im Weiteren „1507“ bzw. „2126“ genannt) als relevant für die Nutzenbewertung. Zu beiden Studien wurde der Studienbericht angefordert.

Lilly Deutschland GmbH (Insulin Lispro)

Die Firma Lilly Deutschland GmbH (Insulin Lispro) stellte zusätzlich zu den bereits für das Projekt A05-02 übermittelten Dokumenten eine tabellarische Übersicht über Studien mit Insulin Lispro bei Kindern und Jugendlichen zur Verfügung. Es wurden die bereits in die Nutzenbewertung zum Projekt A05-02 eingeschlossenen 3 Studien F3Z-MC-IOAA (im Weiteren „Z011“ genannt), F3Z-MC-IOAC (im Weiteren „Z013“ genannt) und F3Z-MC-IOAE (im Weiteren „Z015“ genannt) identifiziert. In diesen Studien waren sowohl Jugendliche als auch Erwachsene eingeschlossen. Aus den für das Projekt A05-02 übermittelten Studienberichten ging hervor, dass lediglich für die Studie Z015 eine der beiden unter 4.1.1 definierten Bedingungen für den Studieneinschluss erfüllt war; d. h. es wurden mindestens 10 Kinder / Jugendliche in jede Gruppe eingeschlossen. Die Informationen des Studienberichts zu dieser Subgruppe waren für eine Bewertung jedoch nicht ausreichend, zumal die Appendices, auf die bezüglich der Subgruppenanalysen verwiesen wird, nicht in den übermittelten Unterlagen enthalten waren. Daher wurden für die Studie Z015 die Appendices zu den Subgruppenanalysen angefragt. Darüber hinaus wurden für die Subgruppe der Jugendlichen < 18 Jahren demografische Daten sowie Auswertungen zum HbA1c, zu Hypoglykämien für die 3 Kategorien „bestätigte“, „allein auf Blutzuckermessung beruhende“ und „symptomatische“ Hypoglykämien und zu sonstigen unerwünschten Ereignissen angefragt. Eine Anfrage zu Daten der Lebensqualität und Therapiezufriedenheit erfolgte nicht, da der Erhebung dieser Daten laut Angaben im Studienbericht zur Studie Z015 ein Fragebogen zugrunde lag, der nicht für die Patientenpopulation der unter 18-Jährigen validiert war.

Für 1 weitere potenziell relevante Studie (Recasens 2003 [19]) ging aus den vorliegenden Unterlagen hervor, dass diese nicht seitens der Firma Lilly Deutschland GmbH gesponsert war. Es erfolgte daher eine Anfrage an die Autoren (siehe 5.1.6).

Sanofi-Aventis Pharma Deutschland GmbH (Insulin Glulisin)

Die Firma Sanofi-Aventis Pharma Deutschland GmbH stellte unpublizierte Zulassungsunterlagen zur Verfügung, die nach Angabe der Firma Sanofi Aventis alle Studien mit Kindern und Jugendlichen mit Insulin Glulisin enthielten. Bei Sichtung dieser Dokumente wurde die Studie HMR1964D/3001 (im Weiteren „D3001“ genannt) als potenziell relevant identifiziert. Es wurde daher der Studienbericht angefragt.

5.1.3 Übermittlung von Daten seitens der Hersteller

Folgende Dokumente, deren Inhalte hinsichtlich der Nutzenbewertung nicht vertraulich sind und daher in den vorliegenden Bericht eingehen können, wurden seitens der Hersteller übermittelt:

Novo Nordisk Pharma GmbH (Insulin Aspart)

- Studienbericht zur Studie 1507
- Studienbericht zur Studie 2126

Beide Studien wurden in die Nutzenbewertung eingeschlossen. Von der 3-armigen Studie 1507 ging ein Arm (mit Insulin Aspart) nicht in die Nutzenbewertung ein, da der Applikationsmodus in diesem Arm (Insulinpumpentherapie) nicht identisch mit dem Applikationsmodus der beiden anderen Studienarme (multiple subkutane Injektionen) war (siehe Abschnitt 4.1.2). Zudem wurden die Patienten diesem Arm nicht randomisiert zugeteilt. In der Studie 2126 lag das maximale Einschlussalter bei 18 Jahren. Der Anteil der 18-Jährigen in der Studie betrug jedoch lediglich 1,3 % (5 von 378 Patienten). Gemäß den Vorgaben in Abschnitt 4.1.1 ging diese Studie daher vollständig in die vorliegende Bewertung ein.

Lilly Deutschland GmbH (Insulin Lispro)

Die angefragten Appendices des Studienberichts zur Studie Z015 sowie die Analysen zur Patientenpopulation der Jugendlichen (< 18 Jahre) (siehe 5.1.2) wurden am 02.06.2009 übermittelt. Die Unterlagen zur Patientenpopulation der Jugendlichen waren allerdings unvollständig. So waren die angeforderten Auswertungen zu unerwünschten Ereignissen nicht enthalten. Darüber hinaus wurden zwar Auswertungen zu bestätigten Hypoglykämien sowie zu allein auf Blutzuckermessung beruhenden und symptomatischen Hypoglykämien übermittelt, die Daten waren jedoch für die Bewertung nicht ausreichend transparent. So waren diesen nicht die angefragten Informationen zur Anzahl der Patienten, die über den gesamten Studienzeitraum ein solches Ereignis erlitten hatten, oder zur Anzahl der Ereignisse insgesamt zu entnehmen.

Die Subgruppenanalyse der Studie Z015 wurde in die Nutzenbewertung eingeschlossen. Aufgrund der unvollständigen Datenübermittlung konnten jedoch keine Aussagen zu bestätigten Hypoglykämien oder zur Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse gemacht werden.

Sanofi-Aventis Pharma Deutschland GmbH (Insulin Glulisin)

Der Studienbericht zur Studie D3001 wurde übermittelt, allerdings ohne Appendices. Diese wurden auch auf Nachfrage nicht erhalten.

Das minimale Einschlussalter der Patienten betrug in dieser Studie 4 Jahre. Gemäß den Angaben in der Fachinformation ist Insulin Glulisin bei Kindern in der Altersgruppe unter 6 Jahren nicht zugelassen. Der Anteil der unter 6-Jährigen lag in der Studie jedoch bei lediglich 1,6 % (9 von 572 Patienten). Es ist somit nicht davon auszugehen, dass der Anteil der unter 6-Jährigen einen relevanten Einfluss auf die Studienergebnisse der zulassungskonform behandelten Patienten ausübt. Die Studie ging daher vollständig in die vorliegende Bewertung ein.

5.1.4 Studienregister

In den über das Internet frei verfügbaren Studienregistern der Hersteller von kurzwirksamen Insulinanaloga und anderen allgemeinen Studienregistern wurde nach zusätzlichen relevanten veröffentlichten und unveröffentlichten Studien gesucht (vgl. Abschnitt 4.3.3). Es wurden die folgenden Studien identifiziert, die bereits durch andere Rechenschritte gefunden wurden:

Die 4 relevanten Studien 1507, 2126, D3001 und Z015 (enthält die relevante Subgruppe der Jugendlichen) wurden auch in den Studienregistern identifiziert.

Die Suche ergab zusätzlich einen Hinweis auf 6 potenziell relevante Studien zu Insulin Aspart. Die in den Studienregistern vorhandenen Informationen waren allerdings nicht ausreichend, um die Relevanz abschließend zu beurteilen. Die Korrespondenz mit der Firma Novo Nordisk ergab, dass es sich bei den 6 Eintragungen nicht um Verweise auf einzelne Studien, sondern auf das frei zugängliche Studienregister der Firma Novo Nordisk handelt. Dieses wurde im Rahmen der Suche nach weiteren publizierten und unpublizierten Studien ebenfalls gesichtet (vgl. 4.3.3), und es wurden keine zusätzlichen relevanten Studien identifiziert.

Insgesamt ergab die Suche in Studienregistern keine zusätzlichen, für die vorliegende Bewertung relevanten Studien.

5.1.5 Informationen aus der Anhörung zum Vorbericht

Im Rahmen des Anhörungsverfahrens zum Vorbericht wurden keine zusätzlichen relevanten Studien genannt.

5.1.6 Anfrage an Autoren

Die von der Firma Lilly Deutschland GmbH übermittelten Dokumente der Stufe 1 enthielten Hinweise auf 1 potentiell relevante Studie, die nicht firmengesponsert war (Recasens 2003 [19], siehe Abschnitt 5.1.2). Aus den Informationen zu der Studie ging nicht hervor, ob auch Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren in die Studie eingeschlossen waren. Die Anfrage an die Autoren ergab, dass dies nicht der Fall war.

5.1.7 Resultierender Studienpool

Die nachfolgende Tabelle zeigt den aus den verschiedenen Suchschritten resultierenden Pool (potenziell) relevanter Studien.

Tabelle 3: Studienpool

Vergleich Studie	Relevant	Datenquellen			Einschluss in den Bericht
		Publikation ^a	Registerbericht	Studienbericht	
Aspart vs. Humaninsulin					
1507 ^b	ja	nein	ja [20]	ja [21]	ja
Lispro vs. Humaninsulin					
Z015 (Subgruppe)	ja	nein ^c	nein ^c	ja ^d	ja
Aspart vs. Humaninsulin vs. Lispro					
2126	ja	nein	ja [22]	ja [23]	ja
Glulisin vs. Lispro					
D3001	ja	nein	ja [24]	ja [25]	ja
a: Hierunter sind öffentlich zugängliche Vollpublikationen in Fachzeitschriften zu verstehen. b: Dreiarmlige Studie. Ein Arm (Insulin Aspart in der Pumpentherapie) ging nicht in die Nutzenbewertung ein (siehe 5.1.3). c: Bezogen auf die interessierende Subgruppe der Jugendlichen. d: Appendices mit Subgruppenauswertungen; zusätzliche Daten nach Anforderung übermittelt (siehe Abschnitt 5.1.3).					

Es wurden insgesamt 4 relevante Studien identifiziert. In einer Studie (Z015) waren neben Jugendlichen auch Erwachsene eingeschlossen. Zu allen Studien lag jeweils der Studienbericht vor; für die Studie Z015 waren zudem auch separate Auswertungen für die Patientengruppe der Jugendlichen vorhanden.

Bei einer der eingeschlossenen Studien handelte es sich um eine dreiarmlige Studie mit den Behandlungsarmen Insulin Aspart, Insulin Lispro und Humaninsulin (Studie 2126). Aus dieser Studie lagen sowohl Daten für den Vergleich mit Humaninsulin als auch für den Direktvergleich der Insulinanaloga vor. Insgesamt waren somit für den Vergleich von Insulin Aspart vs. Humaninsulin bzw. den Vergleich von Insulin Lispro vs. Humaninsulin Daten aus jeweils 2 Studien vorhanden. Es wurde keine Studie zum Vergleich von Insulin Glulisin vs. Humaninsulin identifiziert. Für den Direktvergleich der Insulinanaloga lag jeweils eine Studie zum Vergleich von Insulin Aspart und Insulin Glulisin, jeweils gegenüber Insulin Lispro, vor. Studien zum Vergleich von Insulin Aspart mit Insulin Glulisin wurden nicht identifiziert.

5.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeflossenen Studien

5.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

In Tabelle 4 bis Tabelle 7 sind Angaben zum Design sowie zum jeweils eingeschlossenen Patientenkollektiv der relevanten Studien aufgeführt. Insgesamt wurden 4 Studien zum Vergleich der Insulinanaloga mit Humaninsulin und zum Vergleich der Insulinanaloga untereinander in die Nutzenbewertung eingeschlossen. Da sich unter den Studien eine 3-armige Studie befand, lieferte diese Studie Daten zu 3 verschiedenen Therapievergleichen.

In den Studien zum Vergleich der Insulinanaloga mit Humaninsulin war für die Gabe von Humaninsulin jeweils ein fester Spritz-Ess-Abstand vorgegeben. Als Rationale wurde jeweils der spätere Wirkungseintritt von Humaninsulin angegeben. Der Spritz-Ess-Abstand war zwischen den Studien unterschiedlich (15 bis 30 Minuten für Studie 1507, 20 bis 30 Minuten für Studie 2126 und 30 bis 45 Minuten für Studie Z015). Die Insulinanaloga konnten in allen Studien unmittelbar vor den Mahlzeiten – in der Studie 1507 zudem auch unmittelbar nach den Mahlzeiten – appliziert werden. Eine Schulung der Patienten wurde in den Studien 1507, 2126 und D3001 durchgeführt. Detaillierte Angaben zum Inhalt der Schulung fehlten allerdings in den 3 Studienberichten. Für die Studie Z015 fanden sich im Studienbericht keine Angaben zur Durchführung von Schulungen.

Alle 4 Studien wurden in einem offenen Parallelgruppendesign durchgeführt. Die Studien 1507 und Z015 waren dabei als Überlegenheitsstudie angelegt, während die Studien 2126 und D3001 das Ziel hatten, die Nichtunterlegenheit von Insulin Aspart gegenüber Humaninsulin und Insulin Lispro (2126) bzw. von Insulin Glulisin gegenüber Insulin Lispro (D3001) in Bezug auf den primären Endpunkt zu zeigen. Als Rationale für das Nichtunterlegenheitsdesign wurde für die Studie 2126 die fehlende Notwendigkeit eines Spritz-Ess-Abstands für die Insulinanaloga angegeben (wobei dies keine Rationale für den Vergleich mit Insulin Lispro darstellt). Für die Studie D3001 fand sich keine Begründung für das gewählte Design.

Mit einer Dauer von 12 Monaten (Z015) bzw. 26 Wochen (ohne Run-in-Phase; 1507, 2126, D3001) war keine der 4 Studien auf den Nachweis des Nutzens oder Schadens des jeweiligen Präparates über mehrere Jahre ausgelegt. Primäres Zielkriterium war in den 3 Studien 1507, 2126 und D3001 die Veränderung des HbA1c-Werts. Für die Studie Z015 blieb das primäre Zielkriterium aufgrund widersprüchlicher Angaben im Studienbericht unklar. Darüber hinaus wurden in allen Studien Sicherheitsparameter inklusive Hypoglykämien erhoben. In den Studien 1507 und Z015 lagen auch Daten zur Lebensqualität vor.

Die Studie 1507 zum Vergleich von Insulin Aspart mit Humaninsulin sowie die Subgruppenanalyse der Studie Z015 unterschieden sich hinsichtlich der geringen Anzahl eingeschlossener Patienten (41 bzw. 38 Patienten) von den Studien 2126 und D3001 (378 bzw. 572 Patienten). Zudem waren in der Studie 1507 ausschließlich Kinder im Alter bis

maximal 7 Jahren eingeschlossen, während in den anderen Studien Kinder und Jugendliche (2126, D3001) bzw. ausschließlich Jugendliche (Z015) betrachtet wurden. Dementsprechend war auch die Diabetesdauer der Patienten in der Studie 1507 vergleichsweise kürzer als in den Studien 2126 und D3001. Eine ebenfalls kurze Diabetesdauer wiesen die Patienten in der Studie Z015 auf, in der ausschließlich Patienten mit neudiagnostiziertem Diabetes mellitus Typ 1 eingeschlossen waren. Patienten mit schweren Vorerkrankungen waren aus allen Studien ausgeschlossen.

Hinsichtlich der Studienabbrucher lag der Anteil in der Studie 2126 mit ca. 16 bis 22 % in den verschiedenen Behandlungsgruppen in Relation zu den anderen 3 Studien vergleichsweise hoch, in denen die Abbruchraten bei maximal 10 % lagen.

Tabelle 4: Bewertete Studien – Übersicht zum Studiendesign

Vergleich Studie	Studiendesign	Studiendauer	Zahl der Patienten	Ort und Zeitraum der Durchführung	Relevante Zielkriterien ^a
Aspart vs. Humaninsulin					
1507	<i>parallel, offen, Überlegenheitsstudie</i>	<i>26 Wochen + 3 Wochen Run-in-Phase</i>	<i>20 [A] 21 [H]</i>	<i>5 Zentren in Polen; 08/2003–10/2004</i>	<i><u>primär:</u> HbA1c <u>weitere:</u> Hypoglykämien, Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse</i>
Lispro vs. Humaninsulin					
Z015 (Subgruppe)	<i>parallel, offen, Überlegenheitsstudie</i>	<i>12 Monate + 2–4 Wochen Run-in-Phase</i>	<i>15 [L] 23 [H]</i>	<i>Nordamerika, Europa 01/1993–04/1994</i>	<i><u>primär:</u> unklar^b <u>weitere:</u> HbA1c, Hypoglykämien, Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse</i>
Aspart vs. Humaninsulin vs. Lispro					
2126	<i>parallel, offen, Nichtunterlegenheitsstudie</i>	<i>24 Wochen</i>	<i>187 [A] 96 [H] 95 [L]</i>	<i>64 Zentren in USA; 04/2002–06/2004</i>	<i><u>primär:</u> HbA1c <u>weitere:</u> Hypoglykämien, unerwünschte Ereignisse</i>
Glulisin vs. Lispro					
D3001	<i>parallel, offen, Nichtunterlegenheitsstudie</i>	<i>26 Wochen + 4 Wochen Run-in-Phase</i>	<i>276 [G] 296 [L]</i>	<i>65 Zentren in Europa, Argentinien, Australien, Südafrika und USA 04/2005–11/2006</i>	<i><u>primär:</u> HbA1c <u>weitere:</u> Hypoglykämien, unerwünschte Ereignisse</i>
a: Unter Berücksichtigung der im Abschnitt „Methodik“ genannten patientenrelevanten Therapieziele. b: Widersprüchliche Angaben im Studienbericht. Weitere Erläuterung siehe Text.					
[A]: Insulin Aspart; [G]: Insulin Glulisin; [H]: Humaninsulin; [L]: Insulin Lispro. <i>kursiv:</i> Angaben laut jeweiligem Studienbericht.					

Tabelle 5: Diabetesbezogene Ein- / Ausschlusskriterien für Patienten

Vergleich Studie	Diabetes - Diagnosestellung	Studienpopulation	Zusätzliche wesentliche Ein- / Ausschlusskriterien
Aspart vs. Humaninsulin			
1507	WHO 1998	Erkrankungsdauer mindestens 1 Jahr, Behandlung mit > 2 Insulinspritzen am Tag für mindestens einen Monat	E: HbA1c < 12 %; Alter: < 7 Jahre; Behandlung mit Humaninsulin und NPH-Insulin für mindestens 1 Monat A: relevante hepatische, renale, kardiale Begleiterkrankungen oder unkontrollierte Hypertonie; andere signifikante endokrine, neurologische, maligne oder pankreatische Erkrankungen, Einnahme von oralen Antidiabetika oder Kortikosteroiden
Lispro vs. Humaninsulin			
Z015 (Subgruppe)	WHO 1980	Insulintherapie seit höchstens 2 Monaten (62 Tagen) vor Studienbeginn	E: 12–17 Jahre (Gesamtstudie: 12 – 70 Jahre) A: relevante hepatische, renale oder kardiale Begleiterkrankung; Insulinpumpentherapie, Patienten mit Hypoglykämiewahrnehmungsstörungen in der Vorgeschichte; > 2 Krankenhauseinweisungen aufgrund einer Hypoglykämie im vorherigen Jahr
Aspart vs. Humaninsulin vs. Lispro			
2126	k. A.	Erkrankungsdauer mindestens 1 Jahr	E: HbA1c < 12 %; Alter: 6–18 Jahre; Einwilligung des Patienten und Betreuer für die Insulin-Injektion mindestens 3-mal am Tag und die Blutzuckermessung mindestens 4-mal am Tag und 8-mal/Tag 2 Tage vor den Visiten A: relevante hepatische, renale oder kardiale Begleiterkrankungen; rezidivierende schwere Hypoglykämien; proliferative Retinopathie; chronische Behandlung mit Steroiden
Glulisin vs. Lispro			
D3001	Zeichen von Insulinopenie, GAD-Antikörper	Erkrankungsdauer mindestens 1 Jahr	E: HbA1c \geq 6,0 % und \leq 11,0 %, Alter 4–17 Jahre, Insulintherapie ununterbrochen seit Diagnose, stabile Insulinbehandlung mit NPH-Insulin oder Insulin Glargin A: aktive proliferative Retinopathie 6 Monate vor Studienanfang; andere Diabetes-mellitus-Typen als Typ 1; Patienten mit Pankreatektomie, Pankreas- oder Inselzellen-Transplantation; Behandlung mit oralen Antidiabetika, systemische Kortikosteroide oder Insulinpumpentherapie; Insulinresistenz; primärer ischämischer Hirninfarkt, schwere Hypoglykämien oder ketoazidotisches Koma 3 Monate vor Studienanfang; relevante hepatische, renale, neurologische oder kardiale Begleiterkrankungen
GAD: Glutamatdecarboxylase; k. A.: keine Angaben; NPH: neutrales Protamin Hagedorn. kursiv: Angaben laut jeweiligem Studienbericht.			

Tabelle 6: Zielwerte, Therapieschemata und Patientenschulung in den eingeschlossenen Studien

Vergleich Studie	Therapieziel ^a	Insulinapplikation		Patientenschulung
		Insulinanalogon oder Humaninsulin	Verzögerungsinsulin	
Aspart vs. Humaninsulin				
1507	<i>k. A.</i>	<i>Aspart: unmittelbar vor oder nach jeder Mahlzeit^b Humaninsulin: 30–15 min vor jeder Mahlzeit</i>	<i>k. A.</i>	<i>Beim Screening</i>
Lispro vs. Humaninsulin				
Z015 (Subgruppe)	<i>< 140 mg/dl nüchtern und < 180 mg/dl 2 Stunden postprandial</i>	<i>Lispro: unmittelbar vor jeder Mahlzeit^c Humaninsulin: 45–30 min vor jeder Mahlzeit^c</i>	<i>NPH- oder UL-Insulin; 1- bis 2-mal am Tag (vor dem Abendessen und vor dem Frühstück)</i>	<i>k. A.</i>
Aspart vs. Humaninsulin vs. Lispro				
2126	<i><u>Alter 6–11 Jahre:</u> präprandial: 80–180 mg/dl postprandial: < 180 mg/dl vor dem Schlafengehen: 120–180 mg/dl <u>Alter 12–18 Jahre:</u> präprandial: 80–150 mg/dl postprandial: < 160 mg/dl vor dem Schlafengehen: 110–160 mg/dl</i>	<i>Aspart oder Lispro: unmittelbar vor jeder Mahlzeit Humaninsulin: 30–20 min vor jeder Mahlzeit</i>	<i>NPH-Insulin; vor dem Abendessen (oder beim Zubettgehen nach Empfehlung des Prüfarztes) und vor dem Frühstück (gemischt mit Humaninsulin, Insulin Aspart oder Insulin Lispro)</i>	<i>Beim Screening Anleitung zur Blutzuckermessung, Bedienung des Continuous Glucose Monitoring Systems (ausgewählte Zentren)</i>

(Fortsetzung)

Tabelle 6 (Fortsetzung): Zielwerte, Therapieschemata und Patientenschulung in den eingeschlossenen Studien

Vergleich Studie	Therapieziel ^a	Insulinapplikation		Patientenschulung
		Insulinanalogon oder Humaninsulin	Verzögerungsinsulin	
Glulisin vs. Lispro				
D3001	<u>Alter < 8 Jahre:</u> nüchtern oder präprandial: 106–150 mg/dl postprandial: 128–194 mg/dl postprandial <u>Alter ≥ 8 Jahre:</u> nüchtern oder präprandial: 95–150 mg/dl postprandial: 106–172 mg/dl	<i>Glulisin oder Lispro: 0–15 Min vor jeder Mahlzeit</i>	<i>NPH-Insulin: vor dem Frühstück oder Abendessen Glargin: vor dem Abendessen</i>	<i>Beim Screening, zu Beginn der Run-in- Phase und zu Baseline</i>
<p>a: Angaben als Blutglukose-Konzentrationen. b: Unklar, wie viele Patienten das Insulinanalogon postprandial erhalten haben. c: Diskrepante Angaben zwischen Studienbericht und Publikation Garg 1996 [18] (für das Projekt A05-02 [7] als Publikation zur Gesamtstudie Z015 identifiziert): Laut Garg 1996 wurde Insulin Lispro 5, 10 oder 15 Minuten vor der Mahlzeit und Humaninsulin 20, 30 oder 40 Minuten vor der Mahlzeit appliziert, je nach aktuellem Blutzuckerwert.</p> <p>k. A.: keine Angaben; NPH: neutrales Protamin Hagedorn; UL: Ultralente. <i>kursiv</i>: Angaben laut jeweiligem Studienbericht.</p>				

Tabelle 7: Charakterisierung der Studienpopulation

Vergleich Studie	N ^a	Alter [Jahre] ^b	Geschlecht w[%] m[%]		Diabetesdauer [Jahre] ^b	HbA1c [%] ^b	BMI [kg/m ²] ^b	Anzahl der Studienabbrecher n [%] ^c
Aspart vs. Humaninsulin								
1507								
Aspart	20	5 (1)	7 (35)	13 (65)	1,9 (0,9) ^d	7,4 (0,7)	16 (1)	2 (10,0)
Humaninsulin	21	5 (1)	8 (38)	13 (62)	2,0 (1,1) ^d	7,5 (1,0)	16 (2)	0 (0)
Lispro vs. Humaninsulin								
Z015 (Subgruppe)								
Lispro	15 ^e	15 (k. A.)	k. A. (40)	k. A. (60)	0,08 (k. A.)	9,34 (1,8)	21 (k. A.)	1 (6,7)
Humaninsulin	23 ^e	15 (k. A.)	k. A. (43,5)	k. A. (56,5)	0,09 (k. A.)	8,65 (1,9)	22 (k. A.)	2 (8,7)
Aspart vs. Humaninsulin vs. Lispro								
2126								
Aspart	187	12 (3)	101 (54)	86 (46)	4,8 (3,3)	8,3 (1,2)	21 (5)	41 (21,9)
Humaninsulin	96	12 (3)	42 (44)	54 (56)	4,6 (3,1)	8,3 (1,3)	21 (4)	22 (22,9)
Lispro	95	11 (3)	43 (45)	52 (55)	4,4 (3,1)	8,4 (1,2)	21 (5)	15 (15,8)
Glulisin vs. Lispro								
D3001 ^f								
Glulisin	277	13 (3)	131 (47)	146 (53)	5,3 (3,6)	8,2 (1,0)	21 (3)	12 (4,3)
Lispro	295	13 (3)	156 (53)	139 (47)	5,2 (3,2)	8,2 (1,0)	21 (3)	8 (2,7)
<p>a: Anzahl der randomisierten Patienten, sofern nicht anders angegeben. b: Mittelwerte, wenn nicht anders bezeichnet ggf. gerundet, mit Angabe der Standardabweichung in Klammern. c: Patienten, die die Behandlung abgebrochen haben. d: Eigene Berechnung aus den Angaben pro Monat. e: Anzahl der Patienten der interessierenden Subgruppe der Jugendlichen. f: Angaben für die ITT-Population (randomisierte und behandelte Patienten; je 1 Patient aus jeder Gruppe wurde wegen fehlender HbA1c- und Blutzuckermessungen nicht ausgewertet).</p> <p>BMI: Body-Mass-Index; k. A.: keine Angaben; m: männlich; N: Anzahl der Patienten; w: weiblich. <i>kursiv</i>: Angaben laut jeweiligem Studienbericht.</p>								

5.2.2 Bewertung des Verzerrungspotenzials

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

Für diese Bewertung wurden zunächst die übergeordneten Aspekte zum Studiendesign und zur Studiendurchführung betrachtet, die übergreifend das Verzerrungspotenzial aller in den Studien berichteten Ergebnisse beeinflussen (Verzerrungspotenzial auf Studienebene). Darunter fallen bspw. die Erzeugung der Randomisierungssequenz und die Verdeckung der Gruppenzuteilung. Eine vollständige Übersicht über die Kriterien sowie die Ergebnisse der Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene ist in Tabelle 8 dargestellt.

Ein niedriges Verzerrungspotenzial auf Studienebene gewährleistet jedoch nicht gleichzeitig ein niedriges Verzerrungspotenzial der Ergebnisse aller in den Studien erhobenen Endpunkte. Beispielsweise kann trotz der adäquaten Durchführung der übergeordneten Studiendesignaspekte (bspw. adäquate Randomisierung und Zuteilungsverdeckung) das Ergebnis eines spezifischen Endpunkts der Studie „unsicher“ sein (bspw. inadäquate Umsetzung des ITT-Prinzips für den Endpunkt). Zudem kann die Adäquatheit dieser Kriterien innerhalb einer Studie für die verschiedenen Endpunkte unterschiedlich sein. Daher wurde für jede Zielgröße des Berichts das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse der einzelnen relevanten Endpunkte bewertet (Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene). Für diese Bewertung wurden diejenigen Aspekte herangezogen, die das Verzerrungspotenzial innerhalb einer Studie spezifisch für jeden Endpunkt beeinflussen. Darunter fällt bspw. die Umsetzung des ITT-Prinzips (siehe Abschnitt 4.4.1). Zusätzlich fließen auch die Ergebnisse der Bewertung auf Studienebene ein. Das heißt, wenn das Verzerrungspotenzial bereits aufgrund übergeordneter Studiendesignaspekte hoch ist, kann das Verzerrungspotenzial eines in der Studie erhobenen Endpunktes in der Regel nicht niedrig sein.

Ergebnisse zum Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Von den 4 eingeschlossenen Studien wurde das Verzerrungspotenzial der Studie 1507 als hoch eingestuft. Dies ergab sich aufgrund des offenen Studiendesigns und gleichzeitig unzureichend vorliegender Angaben im Studienbericht dazu, ob geeignete Maßnahmen zur Zuteilungsverdeckung getroffen wurden. Das Verzerrungspotenzial der 3 anderen Studien Z015, 2126 und D3001 wurde als niedrig eingestuft.

Tabelle 8: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene

Vergleich Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs- sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisgesteuerte Berichterstattung unwahrscheinlich	Fehlen sonstiger Aspekte, die Verzerrungen verursachen können	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandler			
Aspart vs. Humaninsulin							
1507	unklar ^a	unklar ^a	nein	nein	ja	ja	hoch ^b
Lispro vs. Humaninsulin							
Z015 (Subgruppe)	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
Aspart vs. Humaninsulin vs. Lispro							
2126	unklar ^a	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
Glulisin vs. Lispro							
D3001	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
a: Keine Angaben vorhanden. b: Unzureichende Angaben, ob in der offenen Studie geeignete Maßnahmen der Zuteilungsverdeckung getroffen wurden.							

Ergebnisse zum Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene

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

In Tabelle 9 ist eine Übersicht der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene sowie auf Endpunktebene dargestellt. Dieser Übersicht ist zu entnehmen, dass für die Mehrzahl der untersuchten Therapievergleiche ein niedriges Verzerrungspotenzial auf Studienebene vorlag. Jedoch führte die unzureichende Erhebung oder Darstellung einzelner Endpunkte in dem Großteil der Fälle zu einem hohen Verzerrungspotenzial.

Tabelle 9: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene

Vergleich Studie	Studien- ebene						
		HbA1c	Schwere (nächtliche) Hypoglykämien	Nicht schwere (nächtliche) Hypoglykämien	Lebensqualität	Therapiezufriedenheit	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
Aspart vs. Humaninsulin							
1507	hoch	hoch	hoch	– ^a	– ^b	– ^a	hoch
2126	niedrig	hoch	hoch	– ^a	– ^b	– ^b	niedrig
Lispro vs. Humaninsulin							
2126	niedrig	hoch	hoch	– ^a	– ^b	– ^b	niedrig
Z015 (Subgruppe)	niedrig	hoch	niedrig	– ^a	– ^a	– ^b	niedrig
Aspart vs. Lispro							
2126	niedrig	niedrig	hoch	– ^a	– ^b	– ^b	niedrig
Glulisin vs. Lispro							
D3001	niedrig	niedrig	hoch	– ^a	– ^b	– ^b	niedrig
a: Keine ausreichend messsicheren Daten vorhanden. b: Zielgröße wurde nicht erhoben.							

5.3 Ergebnisse zu Therapiezielen

5.3.1 Langfristige Folgekomplikationen

Mikro- und makrovaskuläre Folgekomplikationen

Die eingeschlossenen Studien waren hinsichtlich des Designs und der Studiendauer nicht darauf ausgerichtet, den Zusatznutzen einer Behandlung mit Insulinanaloga bezüglich der Verhinderung mikro- und / oder makrovaskulärer Folgekomplikationen des Diabetes mellitus Typ 1 und der Mortalität zu untersuchen. Dementsprechend war keine der in Abschnitt 4.1.3 definierten Zielgrößen dieser Nutzenbewertung zu Folgekomplikationen und zur Mortalität als primäre oder sekundäre Zielgröße definiert.

Mortalität

In allen 3 Studien wurden im Rahmen der Auswertungen der unerwünschten Ereignisse Daten zu Todesfällen berichtet. Angaben zur Bewertung des Verzerrungspotenzials sind in Abschnitt 5.3.7 („Sonstige unerwünschte Arzneimittelwirkungen“) dargestellt. Die Ergebnisse finden sich in Tabelle 10 und Tabelle 11. In keiner der 4 Studien traten Todesfälle auf.

Tabelle 10: Todesfälle in den relevanten Studien – Insulinanaloga vs. Humaninsulin

Vergleich Studie	Todesfälle n (%)
Aspart vs. Humaninsulin	
1507	
Aspart (N = 20)	0 (0)
Humaninsulin (N = 21)	0 (0)
2126	
Aspart (N = 187)	0 (0)
Humaninsulin (N = 96)	0 (0)
Lispro vs. Humaninsulin	
2126	
Lispro (N = 95)	0 (0)
Humaninsulin (N = 96)	0 (0)
Z015 (Subgruppe)	0 (0)
Lispro (N = 15)	0 (0)
Humaninsulin (N = 23)	0 (0)
n: Anzahl der Todesfälle; N: Anzahl der ausgewerteten Patienten. <i>kursiv</i> : Angaben laut jeweiligem Studienbericht.	

Tabelle 11: Todesfälle in den relevanten Studien – Insulinanaloga im Direktvergleich

Vergleich Studie	Todesfälle n (%)
Aspart vs. Lispro	
2126	
Aspart (N = 187)	0 (0)
Lispro (N = 95)	0 (0)
Glulisin vs. Lispro	
D3001	
Glulisin (N = 277)	0 (0)
Lispro (N = 295)	0 (0)
n: Anzahl der Todesfälle, N: Anzahl der ausgewerteten Patienten <i>kursiv</i> : Angaben laut jeweiligem Studienbericht.	

Körperliche und psychosoziale Entwicklungsstörungen

In keiner der eingeschlossenen Studien waren körperliche oder psychosoziale Entwicklungsstörungen als Zielgröße definiert.

Zusammenfassung

In der Gesamtschau ergab sich hinsichtlich des Auftretens langfristiger Folgekomplikationen kein Beleg für einen Zusatznutzen eines der 3 kurzwirksamen Insulinanaloga im Vergleich zu Humaninsulin oder untereinander.

5.3.2 Stationäre Behandlungen

Die Häufigkeit von stationären Behandlungen war in keiner Studie als primäre oder sekundäre Zielgröße definiert. Für alle Studien lagen aber im Rahmen der Auswertungen der unerwünschten Ereignisse Angaben zu stationären Behandlungen vor. Angaben zur Bewertung des Verzerrungspotenzials finden sich in Tabelle 28 und Tabelle 30 (Abschnitt 5.3.7).

Insulinanaloga vs. Humaninsulin

Die Ergebnisse der Häufigkeit von stationären Behandlungen für die Therapievergleiche von Insulin Aspart bzw. Insulin Lispro jeweils gegenüber Humaninsulin sind in Tabelle 12 dargestellt.

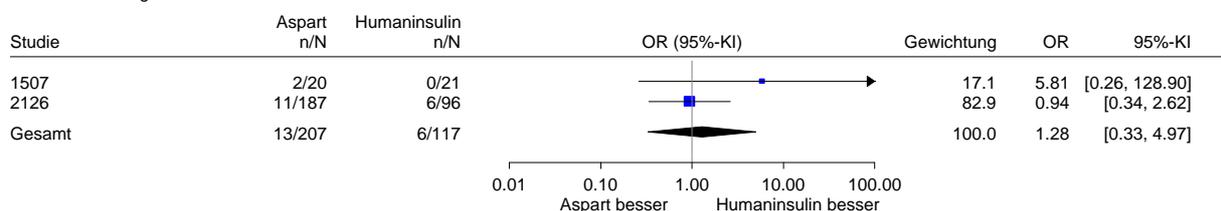
Tabelle 12: Stationäre Behandlungen – Insulinanaloga vs. Humaninsulin

Vergleich Studie	Anzahl der Patienten mit stationären Behandlungen ^a n (%); E	Gruppenunterschied
Aspart vs. Humaninsulin		
1507 Aspart (N = 20) Humaninsulin (N = 21)	2 (10,0); 2 0 (0); 0	p = 0,157 ^b
2126 Aspart (N = 187) Humaninsulin (N = 96)	11 (5,9); 14 ^c 6 (6,3); 6 ^c	p = 0,918 ^b
Lispro vs. Humaninsulin		
2126 Lispro (N = 95) Humaninsulin (N = 96)	3 (3,2); 4 ^c 6 (6,3); 6 ^c	p = 0,342 ^b
Z015 (Subgruppe) Lispro (N = 15) Humaninsulin (N = 22)	1 (6,7); 2 0 (0); 0	p = 0,234 ^b
<p>a: Als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis berichtet. b: Eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [26]). c: Hospitalisierungen und Notaufnahmen.</p> <p>E: Anzahl der Ereignisse; n: Anzahl der Patienten mit Hospitalisierungen; N: Anzahl der ausgewerteten Patienten. <i>kursiv</i>: Angaben laut jeweiligem Studienbericht.</p>		

Die Notwendigkeit, die Patienten stationär zu behandeln, trat in den Studien zum Vergleich der Insulinanaloga mit Humaninsulin selten auf. In keiner der Studien zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Dies wurde für beide Therapievergleiche durch die meta-analytische Zusammenfassung bestätigt (Abbildung 2 und Abbildung 3).

Aspart vs. Humaninsulin

Anzahl der Patienten mit stationären Behandlungen
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird



Heterogenität: $Q=1.22$, $df=1$, $p=0.270$, $I^2=17.9\%$
Gesamteffekt: Z Score=0.36, $p=0.721$, Tau=0.551

Abbildung 2: Meta-Analyse zum Vergleich von Insulin Lispro mit Humaninsulin: Anzahl der Patienten mit stationären Behandlungen

Lispro vs. Humaninsulin

Anzahl der Patienten mit stationären Behandlungen

Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

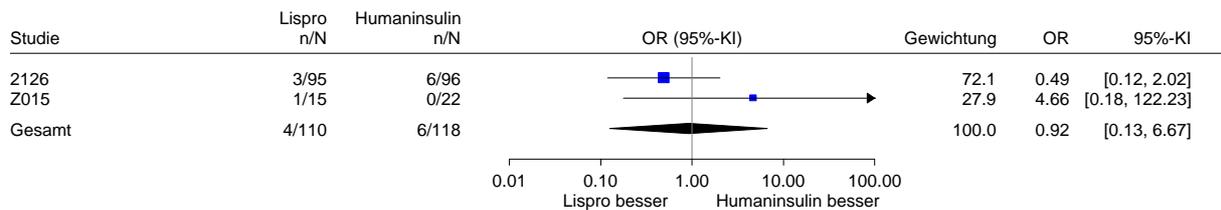
Heterogenität: $Q=1.55$, $df=1$, $p=0.214$, $I^2=35.3\%$ Gesamteffekt: Z Score=-0.09, $p=0.931$, Tau=0.949

Abbildung 3 Meta-Analyse zum Vergleich von Insulin Lispro mit Humaninsulin: Anzahl der Patienten mit stationären Behandlungen

Insgesamt ergab sich hinsichtlich der Häufigkeit stationärer Behandlungen kein Beleg für einen Unterschied zwischen Insulin Aspart bzw. Insulin Lispro und Humaninsulin.

Insulinanaloga im Direktvergleich

Die Häufigkeit der stationären Behandlungen für die Therapievergleiche von Insulin Aspart bzw. Insulin Glulisin jeweils gegenüber Insulin Lispro ist in Tabelle 13 dargestellt.

Tabelle 13: Stationäre Behandlungen – Insulinanaloga im Direktvergleich

Vergleich Studie	Anzahl der Patienten mit stationären Behandlungen ^a n (%); E	Gruppenunterschied
Aspart vs. Lispro		
2126 Aspart (N = 187) Lispro (N = 95)	11 (5,9); 14 ^b 3 (3,2); 4 ^b	p = 0,406 ^c
Glulisin vs. Lispro		
D3001 Glulisin (N = 277) Lispro (N = 295)	17 (6,1); k. A. 18 (6,1); k. A.	p = 1,000 ^c
a: Als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis berichtet. b: Hospitalisierungen und Notaufnahmen. c: Eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [26]). E: Anzahl der Ereignisse; k. A.: keine Angaben; n: Anzahl der Patienten mit Hospitalisierungen; N: Anzahl der randomisierten Patienten. <i>kursiv</i> : Angaben laut jeweiligem Studienbericht.		

In den Studien zum Vergleich der Insulinanaloga untereinander zeigte sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den verschiedenen Behandlungsoptionen (Tabelle 13).

Insgesamt ergab sich hinsichtlich der Häufigkeit stationärer Behandlungen kein Beleg für einen Unterschied zwischen Insulin Aspart bzw. Insulin Glulisin und Insulin Lispro.

5.3.3 Ketoazidosen und ketoazidotische Komata

In der Studie 2126 wurden diabetische Ketoazidosen als eigenständiger Endpunkt erhoben. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse entspricht den Bewertungen für die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse und wurde als niedrig eingestuft (vgl. Tabelle 28 in Abschnitt 5.3.7). In den Studien 1507, Z015 und D3001 wurden Ketoazidosen lediglich im Rahmen der allgemeinen Sicherheitsevaluation als unerwünschte Ereignisse bzw. als schwerwiegende unerwünschte Ereignisse erfasst. Angaben zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse sind ebenfalls in Abschnitt 5.3.7 dargestellt. Für die Studien 1507 wurde das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft. Dies ergab sich aufgrund des bereits auf Studienebene hohen Verzerrungspotenzials. Das Verzerrungspotenzial der Studien Z015 und D3001 wurde als niedrig bewertet.

Insulinanaloga vs. Humaninsulin

In der nachfolgenden Tabelle 14 sind die Ergebnisse zu diabetischen Ketoazidosen für die Therapievergleiche von Insulin Aspart bzw. Insulin Lispro jeweils gegenüber Humaninsulin dargestellt.

Tabelle 14: Diabetische Ketoazidosen – Insulinanaloga vs. Humaninsulin

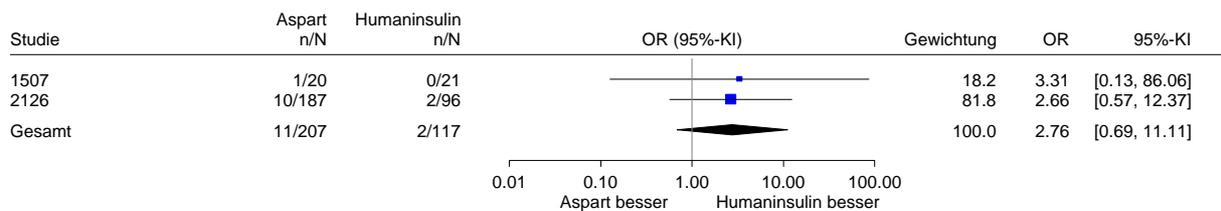
Vergleich Studie	Diabetische Ketoazidosen ^a n (%); E	Gruppenunterschied
Aspart vs. Humaninsulin		
1507		
Aspart (N = 20)	1 (5,0); 1	p = 0,357 ^b
Humaninsulin (N = 21)	0	
2126		
Aspart (N = 187)	10 (5); 10 ^c	p = 0,215 ^b
Humaninsulin (N = 96)	2 (2); 2 ^c	
Lispro vs. Humaninsulin		
2126		
Lispro (N = 95)	3 (3); 3 ^c	p = 0,672 ^b
Humaninsulin (N = 96)	2 (2); 2 ^c	
Z015 (Subgruppe)		
Lispro (N = 15)	1 (6,7); 1	p = 0,234 ^b
Humaninsulin (N = 22)	0	
a: Aus den Angaben zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen. b: Eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [26]). c: Als eigenständiger Endpunkt erhoben.		
E: Anzahl der Ereignisse; k. A.: keine Angaben; n: Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis; N: Anzahl der ausgewerteten Patienten. <i>kursiv</i> : Angaben laut jeweiligem Studienbericht.		

Diabetische Ketoazidosen traten in den Studien zum Vergleich der Insulinanaloga mit Humaninsulin nicht häufig auf (Tabelle 14). Innerhalb der wenigen beobachteten Ereignisse lagen zwar in der Insulin-Aspart-Gruppe der Studie 2126 numerisch auffällig häufiger

diabetische Ketoazidosen vor als in der Humaninsulin-Gruppe, jedoch war der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen nicht statistisch signifikant. Dies galt auch für die meta-analytische Zusammenfassung (Abbildung 4). Auch für den Vergleich von Insulin Lispro mit Humaninsulin zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsoptionen, was durch die meta-analytische Zusammenfassung bestätigt wurde (Abbildung 5).

Aspart vs. Humaninsulin

Anzahl der Patienten mit diabetischen Ketoazidosen
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

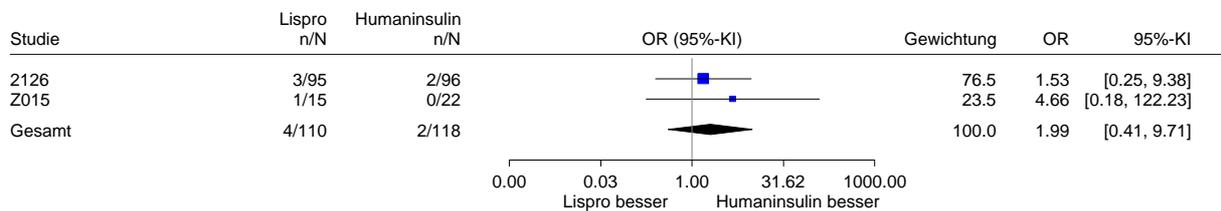


Heterogenität: $Q=0.01$, $df=1$, $p=0.905$, $I^2=0\%$
Gesamteffekt: Z Score=1.43, $p=0.152$, Tau=0

Abbildung 4: Meta-Analyse zum Vergleich von Insulin Aspart mit Humaninsulin: diabetische Ketoazidosen

Lispro vs. Humaninsulin

Anzahl der Patienten mit diabetischen Ketoazidosen
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird



Heterogenität: $Q=0.34$, $df=1$, $p=0.560$, $I^2=0\%$
Gesamteffekt: Z Score=0.85, $p=0.395$, Tau=0

Abbildung 5: Meta-Analyse zum Vergleich von Insulin Lispro mit Humaninsulin: diabetische Ketoazidosen

Insgesamt ergab sich hinsichtlich des Auftretens diabetischer Ketoazidosen kein Beleg für einen Unterschied zwischen Insulin Aspart bzw. Insulin Lispro und Humaninsulin.

Insulinanaloga im Direktvergleich

Die Ergebnisse zu diabetischen Ketoazidosen für die Therapievergleiche Insulin Aspart bzw. Insulin Glulisin jeweils gegenüber Insulin Lispro sind in der nachfolgenden Tabelle 15 dargestellt.

Tabelle 15: Diabetische Ketoazidosen – Insulinanaloga im Direktvergleich

Vergleich Studie	Diabetische Ketoazidosen n (%); E	Gruppenunterschied
Aspart vs. Lispro		
2126		
Aspart (N = 187)	10 (5); 10	p = 0,447 ^a
Lispro (N = 95)	3 (3); 3	
Glulisin vs. Lispro		
D3001		
Glulisin (N = 277)	6 (2,2) ^b ; k. A.	p = 0,497 ^a
Lispro (N = 295)	4 (1,4) ^b ; k. A.	
a: Eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [26]). b: Aus den Angaben zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen. Zudem Ketonurie bei 0 (Insulin Glulisin) vs. 2 (Insulin Lispro) Patienten, wobei unklar blieb, ob es sich um andere Patienten / Ereignisse oder um Mehrfachkodierungen handelte. E: Anzahl der Ereignisse; k. A.: keine Angaben; n: Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis; N: Anzahl der ausgewerteten Patienten. <i>kursiv</i> : Angaben laut jeweiligem Studienbericht.		

In den Studien zeigte sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den verschiedenen Behandlungsoptionen.

Insgesamt ergab sich hinsichtlich des Auftretens von diabetischen Ketoazidosen kein Beleg für einen Unterschied zwischen Insulin Aspart bzw. Insulin Glulisin und Insulin Lispro. Insgesamt waren allerdings nur wenige Daten für die Bewertung vorhanden.

5.3.4 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Insulinanaloga vs. Humaninsulin

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität stellte lediglich in 1 Studie zum Vergleich von Insulin Lispro mit Humaninsulin (Z015) eine Zielgröße dar. Im Studienbericht der Studie 1507 wurden zwar auch Ergebnisse zur „Lebensqualität“ berichtet, nach Angaben der Studienverantwortlichen im Rahmen des Anhörungsverfahrens zum Bericht wurde in dieser Studie allerdings der Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire (DTSQ) verwendet. Dieses Instrument misst allerdings die Therapiezufriedenheit und nicht die gesundheitsbezogene Lebensqualität. Für die Studie Z015 wurde zunächst überprüft, ob Informationen zur Validierung vorliegen, da die Verwendung validierter Instrumente eine wichtige Voraussetzung für die valide Erhebung von Lebensqualitätsdaten ist.

Die Erhebung der Daten erfolgte in dieser Studie mittels des Diabetes-Quality-of-Life-Clinical-Trial-Questionnaire(DQLCTQ)-Fragebogens, der neben Aspekten der Lebensqualität auch solche der Behandlungszufriedenheit beinhaltet. Im Studienbericht fanden sich keine Angaben zur Validierung dieses Messinstruments. Der Fragebogen war aber in der

internetbasierten Datenbank „PROQOLID“ (Patient-Reported Outcome and Quality of Life Instruments Database) [27] aufgeführt. Gemäß den Angaben in der Datenbank ist der DQLCTQ lediglich für Patienten ab 18 Jahren validiert. Die in dieser Studie erhobenen Daten zur Lebensqualität sind somit für die Patientenpopulation der Jugendlichen als nicht ausreichend valide anzusehen und wurden daher nicht bei der Firma Lilly angefragt.

Zusammenfassend ergab sich hinsichtlich der Lebensqualität kein Beleg für einen Unterschied zwischen kurzwirksamen Insulinanaloga und Humaninsulin.

Insulinanaloga im Direktvergleich

Die Zielgröße gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in den Studien 2126 und D3001 zum Vergleich der Insulinanaloga untereinander nicht untersucht. Es ergab sich somit hinsichtlich dieser Zielgröße kein Beleg für einen Unterschied zwischen den kurzwirksamen Insulinanaloga.

5.3.5 Therapiezufriedenheit

In der Studie 1507 zum Vergleich von Insulin Aspart mit Humaninsulin wurde die Therapiezufriedenheit untersucht. Allerdings wurde – gemäß den Angaben der Studienverantwortlichen – der DTSQ eingesetzt. Dieser war nach Aussage der Studienverantwortlichen zwar an die Befragung der Eltern von 2- bis 6-jährigen Kindern angepasst, aber nicht validiert. Die Ergebnisse gingen daher nicht in die vorliegende Bewertung ein.

Auch der in der Studie Z015 zum Vergleich von Insulin Lispro mit Humaninsulin verwendete DQLCTQ-Fragebogen enthielt Fragen zur Therapiezufriedenheit. Das Erhebungsinstrument war jedoch nicht für die Befragung von Patienten unter 18 Jahren validiert. Die Ergebnisse gingen daher ebenfalls nicht in die vorliegende Bewertung ein.

In den Studien 2126 und D3001 zum Direktvergleich der Insulinanaloga fanden sich keine Informationen hinsichtlich der Therapiezufriedenheit.

Insgesamt ergab sich somit hinsichtlich der Therapiezufriedenheit kein Beleg für einen Unterschied zwischen den kurzwirksamen Insulinanaloga und Humaninsulin sowie zwischen den kurzwirksamen Insulinanaloga untereinander.

5.3.6 Hypoglykämien unter Berücksichtigung des HbA1c-Werts

Bei der Blutzucker senkenden Behandlung ist die Vermeidung von Hypoglykämien ein wichtiges Therapieziel. Niedrigere Blutzuckertherapieziele gehen mit einem höheren Risiko für das Erleiden schwerwiegender Hypoglykämien einher. Eine vermeintlich geringere Hypoglykämierate in einer der Behandlungsgruppen einer Interventionsstudie wäre daher möglicherweise allein durch eine geringere Intensität der Blutzuckersenkung zu erklären und

nicht zwangsläufig auf einen substanzspezifischen Effekt zurückzuführen. Die Interpretation beobachteter Hypoglykämieraten in einer kontrollierten Studie zum Vergleich unterschiedlicher Blutzucker senkender Wirkstoffe setzt daher zwingend die Kenntnis des Ausmaßes der Blutzuckersenkung in den Behandlungsgruppen voraus.

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

5.3.6.1 Ausmaß der Blutzuckersenkung

Die Änderung des HbA1c-Wertes war – mit Ausnahme der Studie Z015 – in den Studien als primärer Endpunkt definiert. Die Studie 1507 war dabei als Überlegenheitsstudie angelegt, während die Studien 2126 und D3001 darauf ausgelegt waren, die Nichtunterlegenheit von Insulin Aspart gegenüber Humaninsulin (2126) bzw. von Insulin Glulisin gegenüber Insulin Lispro (D3001) zu zeigen. Die in den Studien 2126 und D3001 im Vorfeld definierte Nichtunterlegenheitsgrenze, bezogen auf die Mittelwertdifferenz der Änderung des HbA1c-Wertes zwischen Studienbeginn und -ende beider Behandlungsarme, lag in beiden Studien bei 0,4 % Prozentpunkten.

Insulinanaloga vs. Humaninsulin

Angaben zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse zum HbA1c-Wert in den Studien zum Vergleich von Insulin Aspart bzw. Insulin Lispro gegenüber Humaninsulin sind in Tabelle 16 dargestellt.

Tabelle 16: Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse zum HbA1c-Wert – Insulinanaloga vs. Humaninsulin

Vergleich Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisgesteuerte Berichterstattung unwahrscheinlich	Fehlen sonstiger Aspekte, die Verzerrungen verursachen können	Verzerrungspotenzial des Endpunkts
Aspart vs. Humaninsulin						
1507	hoch	ja	ja	ja	ja	hoch ^a
2126	niedrig	ja	nein	ja	ja	hoch ^b
Lispro vs. Humaninsulin						
2126	niedrig	ja	nein	ja	ja	hoch ^c
Z015 (Subgruppe)	niedrig	ja	ja	ja	nein ^d	hoch ^d
a: Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials auf Studienebene. b: Die Rate der in den Auswertungen unberücksichtigt gebliebenen Patienten lag mit insgesamt 11 % bei über 10 %. c: Der Unterschied in den Nichtberücksichtigungsraten zwischen den verschiedenen Behandlungsgruppen lag mit 8 Prozentpunkten bei mehr als 5 Prozentpunkten. d: Auffälliger Baseline-Unterschied und fehlende diesbezügliche Adjustierung in der Auswertung.						
ITT: Intention-to-Treat.						

Das Verzerrungspotenzial der HbA1c-Ergebnisse zum Vergleich von Insulin Aspart bzw. Insulin Lispro mit Humaninsulin aus den Studien 1507, 2126 und Z015 wurde als hoch eingestuft (Tabelle 16). Dies war für die Studie 1507 durch das bereits auf Studienebene hohe Verzerrungspotenzial bedingt (siehe Tabelle 8). Für die Studie 2126 ergab sich das hohe Verzerrungspotenzial aus der hohen Rate der in den Auswertungen unberücksichtigt gebliebenen Patienten. Für den Vergleich von Insulin Lispro gegenüber Humaninsulin (Studie 2126) wurde das Verzerrungspotenzial ebenfalls als hoch eingestuft. Dies ergab sich aus dem auffälligen Unterschied in den Nichtberücksichtigungsraten zwischen den Behandlungsgruppen. Bei der Studie Z015 bestand zu Baseline ein relevanter Unterschied im HbA1c-Wert (in der Insulin-Lispro-Gruppe etwa 0,7 Prozentpunkte höher als in der Humaninsulin-Gruppe), der wahrscheinlich aufgrund der sehr kleinen Fallzahlen in den Behandlungsgruppen zustande gekommen ist. In der Auswertung erfolgte weder eine diesbezügliche Adjustierung noch wurde die Veränderung zu Baseline verwendet, sodass das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft wurde.

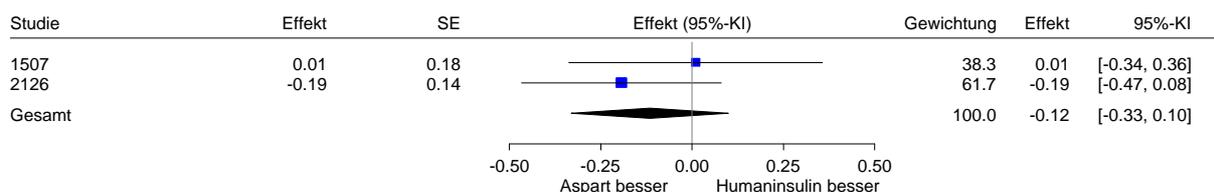
Tabelle 17 zeigt die Ergebnisse zum HbA1c-Wert.

Tabelle 17: HbA1c (%) im Studienverlauf – Insulinanaloga vs. Humaninsulin

Vergleich Studie	Beginn ^a	3 Monate ^a	6 Monate ^a	12 Monate ^a	Änderung am Studienende im Vergleich zu Baseline ^a	Gruppenunterschied [95 % KI]; p-Wert
Aspart vs. Humaninsulin						
1507						
Aspart (N = 18)	7,6 (0,8)	7,4 (0,9)	7,6 (0,1) ^b	–	<i>k. A.</i>	0,01 [–0,34; 0,36] ^c ; <i>p</i> = 0,993 ^d
Humaninsulin (N = 21)	7,6 (1,1)	7,6 (1,1)	7,6 (0,1) ^b	–	<i>k. A.</i>	
2126						
Aspart (N = 170)	8,3 (1,2)	8,3 (1,3)	8,4 (1,4)	–	0,1 (1,0)	–0,19 [–0,47; 0,08] ^e ; <i>k. A.</i>
Humaninsulin (N = 82)	8,3 (1,3)	8,5 (1,4)	8,5 (1,4)	–	0,1 (1,1)	
Lispro vs. Humaninsulin						
2126						
Lispro (N = 89)	8,4 (1,2)	8,0 (1,0)	8,2 (1,2)	–	–0,1 (1,0)	–0,2 [–0,52; 0,12]; <i>p</i> = 0,216 ^f
Humaninsulin (N = 82)	8,3 (1,3)	8,5 (1,4)	8,5 (1,4)	–	0,1 (1,1)	
Z015 (Subgruppe)						
Lispro (N = 15)	9,3 (1,8)	7,3 (1,2)	8,1 (1,7)	9,1 (2,1)	<i>k. A.</i>	<i>p</i> = 0,336 ^g
Humaninsulin (N = 22)	8,7 (1,9)	7,2 (1,1)	7,4 (1,4)	8,4 (2,0)	<i>k. A.</i>	
<p>a: Mittelwerte, mit Angabe der Standardabweichung in Klammern. b: Angegeben als adjustierter „Least Square Means“ mit Standardfehler in Klammern. c: Eigene Berechnung anhand der 6-Monats-Werte (asymptotisch). d: p-Wert aus ANOVA mit Baselineadjustierung für alle 3 Gruppen. e: Eigene Berechnung aus dem 97,5 %-Konfidenzintervall (ANCOVA, adjustiert nach Zentrum, Alter und Baseline-HbA1c). f: Eigene Berechnung anhand der Veränderungswerte (asymptotisch). g: p-Wert aus ANOVA mit Zentrumsadjustierung.</p> <p>k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der ausgewerteten Patienten. <i>kursiv</i>: Angaben laut jeweiligem Studienbericht.</p>						

In den beiden Studien zum Vergleich von Insulin Aspart gegenüber Humaninsulin blieb der HbA1c-Wert im Studienverlauf annähernd unverändert. In der Studie 2126 wurde die Nichtunterlegenheit von Insulin Aspart gegenüber Humaninsulin bezogen auf die prädefinierte Irrelevanzgrenze von 0,4 % gezeigt. Für den Test auf Überlegenheit zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Dies galt auch für die Studie 1507. Dieses Ergebnis wurde durch die meta-analytische Zusammenfassung der Studien bestätigt (Abbildung 6).

Aspart vs. Humaninsulin
Differenz der Gruppenmittelwerte im HbA1c (Aspart vs. Humaninsulin)
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

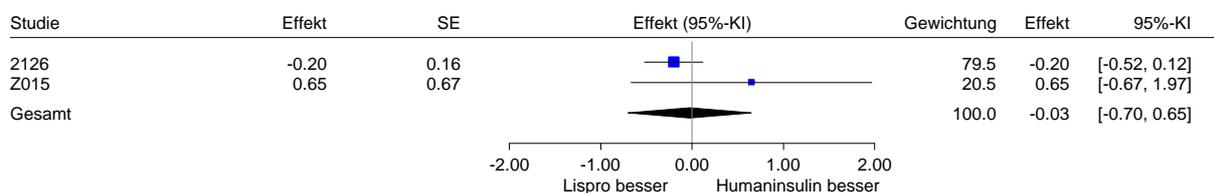


Heterogenität: $Q=0.82$, $df=1$, $p=0.366$, $I^2=0\%$
Gesamteffekt: Z Score=-1.06, $p=0.291$, $Tau=0$

Abbildung 6: Meta-Analyse zum Vergleich von Insulin Aspart mit Humaninsulin: Differenz der Gruppenmittelwerte im HbA1c

In der Studie 2126 zum Vergleich von Insulin Lispro mit Humaninsulin traten hinsichtlich des HbA1c-Werts im Studienverlauf lediglich geringfügige Änderungen in den jeweiligen Behandlungsgruppen auf. In der Studie Z015 kam es in den ersten 6 Monaten in beiden Behandlungsgruppen zu einer deutlichen Blutzuckersenkung. Am Studienende entsprach der HbA1c-Wert in beiden Gruppen nahezu dem Ausgangswert. Dies wurde durch die meta-analytische Zusammenfassung der Studien bestätigt (Abbildung 7). Für die Studie Z015 gingen dabei die Endwerte in die Meta-Analyse ein, da Varianzmaße für die Veränderung zu Baseline nicht bestimmbar waren. Der Effektschätzer für diese Veränderung beträgt 0,06, sodass sich das meta-analytische Ergebnis in der Grundaussage nicht ändern würde.

Lispro vs. Humaninsulin
Differenz der Gruppenmittelwerte im HbA1c (Lispro vs. Humaninsulin)
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird



Heterogenität: $Q=1.51$, $df=1$, $p=0.220$, $I^2=33.6\%$
Gesamteffekt: Z Score=-0.08, $p=0.940$, $Tau=0.348$

Abbildung 7: Meta-Analyse zum Vergleich von Insulin Lispro mit Humaninsulin: Differenz der Gruppenmittelwerte im HbA1c

Zusammenfassend ergab sich hinsichtlich der Senkung des HbA1c-Werts kein Beleg für einen Unterschied zwischen Insulin Aspart bzw. Insulin Lispro und Humaninsulin.

Insulinanaloga im Direktvergleich

Angaben zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse zum HbA1c-Wert in den Studien zum Vergleich von Insulin Aspart bzw. Insulin Glulisin jeweils gegenüber Insulin Lispro sind in Tabelle 18 dargestellt.

Tabelle 18: Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse zum HbA1c – Insulinanaloga im Direktvergleich

Vergleich Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisgesteuerte Berichterstattung unwahrscheinlich	Fehlen sonstiger Aspekte, die Verzerrungen verursachen können	Verzerrungspotenzial des Endpunkts
Aspart vs. Lispro						
2126	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Glulisin vs. Lispro						
D3001	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention-to-Treat.						

Für die beiden Studien 2126 und D3001 zum Direktvergleich der kurzwirksamen Insulinanaloga wurde das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum HbA1c-Wert als niedrig eingestuft. Die Ergebnisse zu den genannten Therapievergleichen sind daher als ausreichend ergebnissicher anzusehen.

Die Ergebnisse zum HbA1c-Wert sind in Tabelle 19 dargestellt.

Tabelle 19: HbA1c (%) im Studienverlauf – Insulinanaloga im Direktvergleich

Vergleich Studie	Beginn ^a	3 Monate ^a	6 Monate ^a	Änderung am Studienende im Vergleich zu Baseline ^a	Gruppenunterschied [95 % KI]; p-Wert
Aspart vs. Lispro					
2126					
Aspart (N = 170)	8,3 (1,2)	8,3 (1,3)	8,4 (1,4)	0,1 (1,0)	0,24 [-0,02; 0,50] ^b ; <i>p = k. A.</i>
Lispro (N = 89)	8,4 (1,2)	8,0 (1,0)	8,2 (1,2)	-0,1 (1,0)	
Glulisin vs. Lispro					
D3001					
Glulisin (N = 271)	8,15 (0,07) ^c	-	8,31 (1,37) ^d	0,10 (0,08) ^c	-0,06 [-0,24; 0,12]; <i>p = 0,499</i>
Lispro (N = 291)	8,10 (0,07) ^c	-	8,37 (1,32) ^d	0,16 (0,07) ^c	
a: Mittelwerte, mit Angabe der Standardabweichung in Klammern.					
b: Eigene Berechnung aus dem 97,5 %-Konfidenzintervall (ANCOVA, adjustiert nach Zentrum, Alter und Baseline-HbA1c).					
c: Angegeben als adjustierte „Least Square Means“ mit Standardfehler in Klammern.					
d: Nicht adjustierte Werte.					
k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der ausgewerteten Patienten.					
<i>kursiv</i> : Angaben laut jeweiligem Studienbericht.					

Zum Vergleich der HbA1c-Veränderungen von Insulin Aspart und Insulin Lispro lag lediglich die Nichtunterlegenheitsstudie 2126 vor. In beiden Behandlungsgruppen blieb der HbA1c-Wert im Studienverlauf annähernd unverändert. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Das 95 %-Konfidenzintervall reichte allerdings über die Irrelevanzgrenze von 0,4 % hinaus. Somit wurde die Nichtunterlegenheit von Insulin Aspart gegenüber Insulin Lispro nicht gezeigt.

In der Studie D3001 (Nichtunterlegenheitsstudie) blieb der HbA1c-Wert in beiden Gruppen annähernd unverändert. Der Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant.

Zusammenfassend ergab sich hinsichtlich der Senkung des HbA1c-Werts kein Beleg für einen Unterschied zwischen den kurzwirksamen Insulinanaloga.

5.3.6.2 Hypoglykämien

5.3.6.2.1 Schwere (nächtliche) Hypoglykämien

Messsicherheit

Bei der Bewertung der Ergebnissicherheit von Hypoglykämien stellt die Beurteilung der Messsicherheit eine wichtige Komponente dar.

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

Die in den 4 eingeschlossenen Studien angewandten Definitionen eines schweren (nächtlichen) Ereignisses sind in Tabelle 20 aufgeführt. Bei den Studien 1507, 2126 und D3001 war die Messsicherheit der schweren Hypoglykämien eher niedrig. Für die Studie 1507 gründete dies darauf, dass im Studienbericht lediglich die Einteilung in die Kategorien „schwer“, „nicht schwer“ und „symptomatisch“ beschrieben war, ohne die jeweiligen Definitionen anzugeben. Für die Studien 2126 und D3001 waren die schweren Hypoglykämien teilweise als Hypoglykämie-assoziierte Symptome (bei der Studie 2126 schwere ZNS-Symptome) definiert, deren Behandlung Fremdhilfe erforderte, bei denen aber nicht in jedem Fall eine invasive Maßnahme notwendig war. Die Erfassung der Hypoglykämien beruhte somit nicht ausschließlich auf objektiven Komponenten. Auch für die Studie Z015 lag keine Definition für schwere hypoglykämische Ereignisse vor. Es fanden sich im Studienbericht jedoch Angaben zu Hypoglykämien mit Gabe von Glukagon oder i. v.-Glukose und zu Hypoglykämie-bedingtem Koma. Diese Ereignisse sind als ausreichend messsicher anzusehen und wurden im vorliegenden Bericht für die Kategorie „schwere Hypoglykämien“ herangezogen.

Tabelle 20: Definition des Ereignisses „Hypoglykämie“ in den einzelnen Studien

Vergleich Studie	Definition
Aspart vs. Humaninsulin	
1507	<i>Im Studienbericht werden die Kategorien schwere, nicht schwere und symptomatische Hypoglykämien genannt. Es sind keine Definitionen zu diesen Kategorien angegeben. <u>Nächtliche:</u> zwischen 00:00 und 06:00 Uhr auftretend.</i>
Lispro vs. Humaninsulin	
Z015 (Subgruppe)	<u>Schwere:</u> <i>Im Studienbericht nicht definiert; es lagen aber Angaben zu Hypoglykämien mit Gabe von Glukagon oder i. v.-Glukose und zu Hypoglykämie-bedingtem Koma vor.</i> <u>Hypoglykämische Episode:</u> <i>- Hypoglykämie-assoziierte Symptome oder Blutglukosemessung < 63 mg/dl - im Rahmen der Anfrage der Subgruppenauswertungen wurden Daten zu bestätigten Hypoglykämien (= Blutglukosemessung und Symptome) sowie zu Ereignissen, die ausschließlich auf Blutglukosemessungen oder der Schilderung von Symptomen beruhten, übermittelt</i>
Aspart vs. Humaninsulin vs. Lispro	
2126	<u>Schwere:</u> <i>Auftreten von Hypoglykämie-assoziierten schweren ZNS-Symptomen, die Fremdhilfe erfordern und eine oder beide der folgenden Bedingungen erfüllen: - Blutglukosemessung < 50 mg/dl - Symptomumkehrung nach Nahrungsaufnahme oder nach Gabe von Glukagon oder i. v.-Glukose</i> <u>Nicht schwere:</u> <i>- Hypoglykämie-assoziierte Symptome mit Blutglukosemessung < 50 mg/dl, die vom Patienten selber behandelt werden können, oder - jede asymptomatische Blutglukosemessung < 50 mg/dl</i> <u>Symptomatische:</u> <i>Hypoglykämie-assoziierte Symptome, die nicht durch Blutglukosemessungen bestätigt wurden.</i> <u>Nächtliche:</u> <i>zwischen 23:00 (inklusive) und 06:00 (exklusive) auftretend.</i>
Glulisin vs. Lispro	
D3001	<u>Schwere:</u> <i>Hypoglykämie-assoziierte Symptome, die Fremdhilfe erfordern und eine der folgenden Bedingungen erfüllen: - Blutglukosemessung < 36 mg/dl (2,0 mmol/L) oder - Verbesserung nach Einnahme von Kohlehydraten, Glukagon oder intravenöse Glukose</i> <u>Symptomatische:</u> <i>Hypoglykämie-assoziierte Symptome</i> <u>Nächtliche:</u> <i>zwischen 00:00 und 06:00 auftretend</i>

Insulinanaloga vs. Humaninsulin

Angaben zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse zu schweren (nächtlichen) Hypoglykämien für die Therapievergleiche von Insulin Aspart bzw. Insulin Lispro gegenüber Humaninsulin sind in Tabelle 21 dargestellt.

Tabelle 21: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: schwere Hypoglykämien (inklusive nächtliche) – Insulinanaloga vs. Humaninsulin

Vergleich Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisgesteuerte Berichterstattung unwahrscheinlich	Fehlen sonstiger Aspekte, die Verzerrungen verursachen können	Verzerrungspotenzial des Endpunkts
Aspart vs. Humaninsulin						
1507	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch ^a
2126	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch ^b
Lispro vs. Humaninsulin						
2126	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch ^b
Z015 (Subgruppe)	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
a: Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials auf Studienebene. b: Da die Erfassung nicht ausschließlich auf objektiven Komponenten beruht. ITT: Intention-to-Treat.						

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu schweren Hypoglykämien wurde für die in den Studien 1507 und 2126 untersuchten Vergleiche von Insulin Aspart bzw. Insulin Lispro gegenüber Humaninsulin jeweils als hoch eingestuft. Für die Studie 1507 ergab sich dies bereits aus dem auf Studienebene hohen Verzerrungspotenzial (siehe Tabelle 8). Für die Studie 2126 war dies durch die Definition einer schweren Hypoglykämie bedingt, die Raum für eine subjektive Einflussnahme ließ. Dies kann in einer offenen Studie zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen. Das Verzerrungspotenzial der Studie Z015 zum Vergleich von Insulin Lispro mit Humaninsulin wurde als niedrig eingestuft.

Tabelle 22 und Tabelle 23 zeigen die Ergebnisse zu schweren bzw. schweren nächtlichen Hypoglykämien.

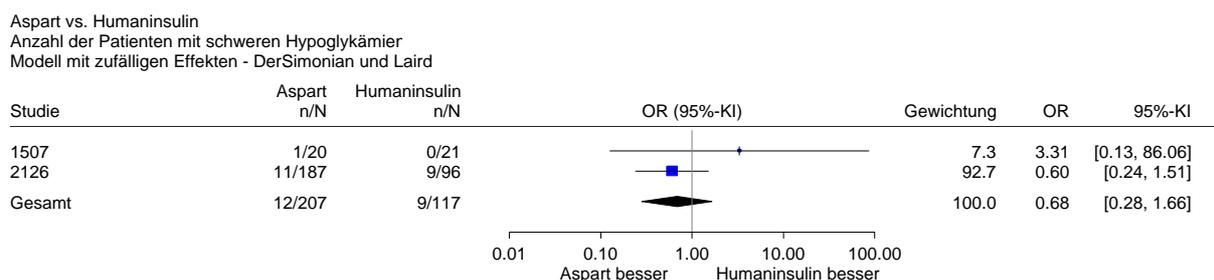
Tabelle 22: Schwere Hypoglykämien – Insulinanaloga vs. Humaninsulin

Vergleich Studie	Patienten mit mindestens einem Ereignis		Ereignisse/Patient/Jahr		Ereignisse insgesamt
	n (%)	Gruppen- unterschied	Mittelwert	Gruppen- unterschied	
Aspart vs. Humaninsulin					
1507					
Aspart (N = 20)	1 (5,0)	p = 0,357 ^a	0,1	k. A.	1
Humaninsulin (N = 21)	0 (0)		0		0
2126					
Aspart (N = 187)	11 (5,9)	p = 0,319 ^a	0,2	k. A.	17
Humaninsulin (N = 96)	9 (9,4)		0,3		13
Lispro vs. Humaninsulin					
2126					
Lispro (N = 95)	7 (7,4)	p = 0,664 ^a	0,2	k. A.	9
Humaninsulin (N = 96)	9 (9,4)		0,3		13
Z015 (Subgruppe)					
Lispro (N = 15)	0 (0)	p = 1,000 ^a	0	–	0
Humaninsulin (N = 22)	0 (0)		0	–	0
a: Eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [26]).					
k. A.: keine Angaben; n: Anzahl der Patienten mit einem Ereignis; N: Anzahl der ausgewerteten Patienten.					
<i>kursiv</i> : Angaben laut jeweiligem Studienbericht.					

Tabelle 23: Schwere nächtliche Hypoglykämien – Insulinanaloga vs. Humaninsulin

Vergleich Studie	Tages- zeit	Patienten mit mindestens einem Ereignis		Ereignisse/Patient/Jahr		Ereignisse insgesamt
		n (%)	Gruppen- unterschied	Mittelwert (SD)	Gruppen- unterschied	
Aspart vs. Humaninsulin						
1507 ^a	00:00 –					
Aspart (N = 20)	06:00	0	p = 1,000 ^b	0	k. A.	0
Humaninsulin (N = 21)		0		0		0
2126	23:00 –					
Aspart (N = 187)	06:00	4 (2,1)	p = 0,648 ^b	0,1	k. A.	5
Humaninsulin (N = 96)		3 (3,1)		0,1		3
Lispro vs. Humaninsulin						
2126	23:00 –					
Lispro (N = 95)	06:00	1 (1,1)	p = 0,404 ^b	0	k. A.	1
Humaninsulin (N = 96)		3 (3,1)		0,1		3
Z015 (Subgruppe)						
Lispro (N = 15)		0 (0)	p = 1,000 ^b	0	–	0
Humaninsulin (N = 22)		0 (0)		0	–	0
a: Es trat laut Studienbericht nur eine schwere Hypoglykämie auf (nachmittags).						
b: Eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [26]).						
k. A.: keine Angaben; n: Anzahl der Patienten mit einem Ereignis; N: Anzahl der ausgewerteten Patienten.						
<i>kursiv</i> : Angaben laut jeweiligem Studienbericht.						

In beiden Studien zum Vergleich von Insulin Aspart bzw. Insulin Lispro gegenüber Humaninsulin lag weder für die schweren Hypoglykämien insgesamt noch für die schweren nächtlichen Hypoglykämien ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den jeweiligen Behandlungsgruppen vor. Schwere nächtliche Hypoglykämien traten in den Studien allerdings kaum auf. Für den Vergleich von Insulin Aspart mit Humaninsulin zeigte auch die meta-analytische Auswertung der Ergebnisse zu schweren Hypoglykämien keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen (Abbildung 8). Auf die Durchführung weiterer Meta-Analysen wurde verzichtet, da bei den sonstigen Endpunkten bzw. Vergleichen nur in jeweils einer Studie Ereignisse auftraten.



Heterogenität: $Q=0.98$, $df=1$, $p=0.323$, $I^2=0\%$
Gesamteffekt: Z Score=-0.84, $p=0.400$, Tau=0

Abbildung 8: Meta-Analyse zum Vergleich von Insulin Aspart mit Humaninsulin: schwere Hypoglykämien

Insgesamt ergab sich hinsichtlich der schweren und schweren nächtlichen Hypoglykämien kein Beleg für einen Unterschied zwischen den in den Studien untersuchten kurzwirksamen Insulinanaloga und Humaninsulin.

Insulinanaloga im Direktvergleich

Angaben zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse zu schweren (nächtlichen) Hypoglykämien für die Therapievergleiche von Insulin Aspart bzw. Insulin Glulisin gegenüber Insulin Lispro sind in der Tabelle 24 dargestellt.

Tabelle 24: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: schwere Hypoglykämien (inklusive nächtlicher) – Insulinanaloga im Direktvergleich

Vergleich Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisgesteuerte Berichterstattung unwahrscheinlich	Fehlen sonstiger Aspekte, die Verzerrungen verursachen können	Verzerrungspotenzial des Endpunkts
Aspart vs. Lispro						
2126	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch ^a
Glulisin vs. Lispro						
D3001	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch ^a
a: Da die Erfassung nicht ausschließlich auf objektiven Komponenten beruht.						
ITT: Intention-to-Treat.						

Für beide Studien 2126 und D3001 wurde das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu schweren (nächtlichen) Hypoglykämien als hoch eingestuft. Dies ergab sich aus den in den beiden Studien angewandten Definitionen einer schweren Hypoglykämie (siehe Tabelle 20), die Raum für subjektive Einflussnahme ließ. Dies kann in einer offenen Studie zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen.

Tabelle 25 und Tabelle 26 zeigen die Ergebnisse zu schweren bzw. schweren nächtlichen Hypoglykämien.

Tabelle 25: Schwere Hypoglykämien – Insulinanaloga im Direktvergleich

Vergleich Studie	Patienten mit mindestens einem Ereignis		Ereignisse/Patient/Jahr		Ereignisse insgesamt
	n (%)	Gruppen- unterschied	Mittelwert (SD)	Gruppen- unterschied	
Aspart vs. Lispro					
2126					
Aspart (N = 187)	11 (5,9)	p = 0,728 ^a	0,2	<i>k. A.</i>	17
Lispro (N = 95)	7 (7,4)		0,2		9
Glulisin vs. Lispro					
D3001					
Glulisin (N = 277)	45 (16,2)	p = 0,165	1,08 (4,06) ^b	p = 0,261	125
Lispro (N = 295)	57 (19,3)		0,96 (2,94) ^b		132
a: Eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [26]).					
b: Eigene Berechnung aus den Angaben pro Monat.					
k. A.: keine Angaben; n: Anzahl der Patienten mit einem Ereignis; N: Anzahl der ausgewerteten Patienten; SD: Standardabweichung.					
<i>kursiv</i> : Angaben laut jeweiligem Studienbericht.					

Tabelle 26: Schwere nächtliche Hypoglykämien – Insulinanaloga im Direktvergleich

Vergleich Studie	Tageszeit	Patienten mit mindestens einem Ereignis		Ereignisse/Patient/Jahr		Ereignisse insgesamt
		n (%)	Gruppen- unterschied	Mittelwert (SD)	Gruppen- unterschied	
Aspart vs. Lispro						
2126	23:00–					
Aspart (N = 187)	06:00 Uhr	4 (2,1)	p = 0,616 ^a	0,1	<i>k. A.</i>	5
Lispro (N = 95)		1 (1,1)		0		1
Glulisin vs. Lispro						
D3001	00:00 –					
Glulisin (N = 277)	06:00 Uhr	10 (3,6)	p = 0,554	0,12 (0,68) ^b	p = 0,651	13
Lispro (N = 295)		13 (4,4)		0,12 (0,64) ^b		17
a: Eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [26]).						
b: Eigene Berechnung aus den Angaben pro Monat.						
k. A.: keine Angaben; n: Anzahl der Patienten mit einem Ereignis; N: Anzahl der ausgewerteten Patienten; SD: Standardabweichung.						
<i>kursiv</i> : Angaben laut jeweiligem Studienbericht.						

In der Studie 2126 zum Vergleich von Insulin Aspart mit Insulin Lispro war der Anteil der Patienten mit schweren Hypoglykämien zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar. Schwere nächtliche Hypoglykämien traten in beiden Behandlungsgruppen nur selten auf. Weder für die schweren noch für die schweren nächtlichen Hypoglykämien lag ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen vor.

In der Studie D3001 erlitten ca. 16 % der Patienten aus der Insulin-Glulisin-Gruppe und ca. 19 % der Patienten aus der Insulin-Lispro-Gruppe mindestens ein schweres hypoglykämisches Ereignis. Der Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant. Schwere nächtliche Hypoglykämien traten in beiden Gruppen bei ca. 4 % der Patienten auf. Auch hier lag kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen vor.

Insgesamt ergab sich hinsichtlich der schweren und schweren nächtlichen Hypoglykämien kein Beleg für einen Unterschied zwischen den in den Studien untersuchten kurzwirksamen Insulinanaloga.

5.3.6.2.2 Nicht schwere (nächtliche) Hypoglykämien

Messsicherheit

Je nach Definition für nicht schwere Hypoglykämien in einer Studie ist die Messsicherheit der Ergebnisse eingeschränkt. So ist die Messsicherheit bspw. niedrig, wenn sich die Darstellung ausschließlich auf die Schilderung der hypoglykämischen Symptome seitens der Patienten oder auf die alleinige Erhebung der Blutzuckermessung ohne die gleichzeitige Erfassung typischer Symptome einer Hypoglykämie beschränkt. Am zuverlässigsten sind die Ergebnisse zu nicht schweren hypoglykämischen Ereignissen, wenn diese als Kombination aus erniedrigter Blutzuckermessung und begleitenden hypoglykämischen Symptomen dargestellt sind (= bestätigte Hypoglykämie). Diese Auffassung ist analog zu den Vorschlägen der „ADA Workgroup on Hypoglycemia“ [28].

Die in den 4 eingeschlossenen Studien angewandten Definitionen eines nicht schweren (nächtlichen) Ereignisses sind in Tabelle 20 aufgeführt. Die Messsicherheit war in allen Fällen niedrig. Für die Studie 1507 wurden im Studienbericht die Kategorien „nicht schwere“ und „symptomatische“ Hypoglykämien genannt, es lagen jedoch keine Angaben zur Definition dieser Hypoglykämien vor. In den Studien 2126 und Z015 entsprach die Definition einer nicht schweren Hypoglykämie nicht uneingeschränkt der einer bestätigten Hypoglykämie (Vorliegen von Symptomen und gleichzeitig niedrige Blutzuckermessungen); vielmehr waren unter der Kategorie „nicht schwere Hypoglykämien“ sowohl bestätigte Hypoglykämien als auch allein auf einer Blutzuckermessung beruhende hypoglykämische Ereignisse zusammengefasst. Für die Studie Z015 wurden von der Firma Lilly zwar für die Patientenpopulation der Jugendlichen zusätzlich Auswertungen zu „bestätigten“, „allein auf Blutzuckermessung beruhenden“ und „symptomatischen“ Hypoglykämien übermittelt, den erhaltenen Daten waren jedoch keine Angaben zur Anzahl der Patienten zu entnehmen, die über den gesamten Studienzeitraum mindestens ein solches Ereignis erlitten hatten bzw. zur Anzahl der Ereignisse insgesamt.

Für die Studie D3001 lag lediglich eine Definition für die symptomatischen hypoglykämischen Ereignisse vor.

Unabhängig davon, ob Definitionen zu den erhobenen Ereignissen genannt waren, wurden in den Studien jeweils nicht schwere hypoglykämische und / oder symptomatische Ereignisse berichtet. Sämtliche Ergebnisse aus den 4 Studien sind aus den oben genannten Gründen als nicht ausreichend messsicher anzusehen und daher ohne Aussagekraft. Die Ergebnisse sind jedoch ergänzend in Anhang D dargestellt.

5.3.6.3 Gemeinsame Betrachtung der langfristigen Blutzuckersenkung und der Hypoglykämien

Wie bereits zu Beginn des Abschnitts 5.3.6 dargestellt, lässt sich das Auftreten von Hypoglykämien nur unter Berücksichtigung der langfristigen Blutzuckersenkung sinnvoll beurteilen. Deshalb wird im Folgenden eine gemeinsame Bewertung des Auftretens von Hypoglykämien und der Änderung des HbA1c-Wertes vorgenommen (Tabelle 27).

Bei der Beurteilung der schweren Hypoglykämien ist zu berücksichtigen, dass in den 4 betrachteten Studien zu den verschiedenen Therapievergleichen wenige Ereignisse auftraten. Bei den in den Studien eingeschlossenen geringen Patientenzahlen ist das Auftreten von wenigen Ereignissen in den Behandlungsgruppen nicht als Beleg dafür anzusehen, dass zwischen den Therapieoptionen kein relevanter Unterschied im Schaden vorliegt. Zu den nicht schweren Hypoglykämien lagen keine ausreichend messsicheren Daten vor, weshalb auf diese Zielgröße nicht weiter eingegangen wird.

Insulinanaloga vs. Humaninsulin

Für die Vergleiche Insulin Aspart bzw. Insulin Lispro gegenüber Humaninsulin zeigte sich insgesamt eine vergleichbare Blutzuckersenkung zwischen den jeweils betrachteten Behandlungsgruppen, gemessen anhand des HbA1c-Werts. Auch hinsichtlich der schweren (nächtlichen) Hypoglykämien lagen keine auffälligen Unterschiede zwischen den jeweiligen Behandlungsgruppen vor, wobei schwere nächtliche Hypoglykämien in den Studien kaum auftraten.

Aus der gemeinsamen Betrachtung aus Blutzuckeränderung und schweren Hypoglykämien (inklusive nächtlichen) ergab sich damit kein Beleg für einen Unterschied zwischen den untersuchten kurzwirksamen Insulinanaloga gegenüber Humaninsulin.

Insulinanaloga im Direktvergleich

Hinsichtlich des Vergleichs der kurzwirksamen Insulinanaloga untereinander lag jeweils nur eine Studie für den Vergleich von Insulin Aspart bzw. Insulin Glulisin – jeweils gegenüber Insulin Lispro – vor.

Gemessen am HbA1c-Wert zeigte sich für die Vergleiche von Insulin Aspart bzw. Insulin Glulisin gegenüber Insulin Lispro insgesamt eine vergleichbare Blutzuckersenkung zwischen den jeweils betrachteten Behandlungsgruppen. Auch hinsichtlich der schweren (inklusive der

nächtlichen) Hypoglykämien lagen keine auffälligen Unterschiede zwischen den jeweiligen Behandlungsgruppen vor, wobei schwere nächtliche Hypoglykämien in den Studien kaum auftraten.

Aus der gemeinsamen Betrachtung aus Blutzuckeränderung und schweren Hypoglykämien (inklusive nächtlichen) ergab sich insgesamt kein Beleg für einen Unterschied zwischen den untersuchten kurzwirksamen Insulinanaloga.

Tabelle 27: Gemeinsame Betrachtung der langfristigen Blutzuckersenkung und der Hypoglykämien

Therapie- vergleich	Studien	Langfristige Blutzucker- senkung (HbA1c)	Schwere Hypoglykämien		Schwere nächtliche Hypoglykämien	
			Hypogly- kämien	Gemeinsame Betrachtung	Hypogly- kämien	Gemeinsame Betrachtung
Insulinanaloga vs. Humaninsulin						
Asp vs. HI	1507 2126	(Asp ~ HI)	(Asp ~ HI)	(↔)	(Asp ~ HI)	(↔)
Lis vs. HI	2126 Z015 (SG)	(Lis ~ HI)	(Lis ~ HI)	(↔)	(Lis ~ HI)	(↔)
Insulinanaloga im Direktvergleich						
Asp vs. Lis	2126	(Asp ~ Lis)	(Asp ~ Lis)	(↔)	(Asp ~ Lis)	(↔)
Glu vs. Lis	D3001	(Glu ~ Lis)	(Glu ~ Lis)	(↔)	(Glu ~ Lis)	(↔)
Kurzwirksames Insulinanalogon ~ Komparator: kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. ↔: Kein Beleg für einen Unterschied zwischen den Behandlungsoptionen. (): Bewertung beruht auf wenigen Daten (z. B. lediglich 1 Studie). Asp: Insulin Aspart; Glu: Insulin Glulisin; HI: Humaninsulin; Lis: Insulin Lispro; SG: Subgruppe.						

5.3.7 Sonstige unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Keine der Studien war darauf ausgelegt, primär generelle Sicherheitsaspekte der kurzwirksamen Insulinanaloga zu untersuchen. Die Bewertung der über die Hypoglykämien hinausgehenden unerwünschten Arzneimittelwirkungen erfolgte daher auf Basis der Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen.

Im Folgenden wird jeweils separat für den Vergleich der Insulinanaloga gegenüber Humaninsulin und der Insulinanaloga im Direktvergleich das Verzerrungspotenzial der berichteten Ergebnisse der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse dargestellt (Tabelle

28 und Tabelle 30). Diese Bewertung ist auch für die im Rahmen der unerwünschten Ereignisse berichteten Todesfälle, stationären Behandlungen und diabetischen Ketoazidosen gültig (siehe Abschnitt 5.3.1 bis 5.3.3).

Weiterhin werden mit dem Ziel einer zusammenfassenden Darstellung des Schadenpotenzials jeweils die folgenden Zielkriterien dargestellt: die Rate der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen, die Rate der Studienabbrecher wegen unerwünschter Ereignisse. Die Rate der Patienten mit unerwünschten Ereignissen wird der Vollständigkeit halber ebenfalls aufgeführt.

Insulinanaloga vs. Humaninsulin

Angaben zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen für die Therapievergleiche von Insulin Aspart bzw. Insulin Lispro gegenüber Humaninsulin sind in Tabelle 28 dargestellt.

Tabelle 28: Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen inklusive Todesfällen, stationärer Behandlungen und diabetischer Ketoazidosen – Insulinanaloga vs. Humaninsulin

Vergleich Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisgesteuerte Berichterstattung unwahrscheinlich	Fehlen sonstiger Aspekte, die Verzerrungen verursachen können	Verzerrungspotenzial des Endpunkts
Aspart vs. Humaninsulin						
1507	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch ^a
2126	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
Lispro vs. Humaninsulin						
2126	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
Z015 (Subgruppe)	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
a: Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials auf Studienebene.						
ITT: Intention-to-Treat.						

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen wurde für die Studie 1507 (Vergleich von Insulin Aspart mit Humaninsulin) als hoch

eingestuft. Dies ergab sich aus dem bereits auf Studienebene hohen Verzerrungspotenzial (siehe Tabelle 8). Für die in den Studien 2126 und Z015 präsentierten Ergebnisse zum Vergleich von Insulin Aspart bzw. Insulin Lispro gegenüber Humaninsulin lag dagegen jeweils ein niedriges Verzerrungspotenzial vor.

Tabelle 29 zeigt die Ergebnisse zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen und zu den Therapieabbrüchern wegen unerwünschter Ereignisse sowie zu unerwünschten Ereignissen insgesamt.

Tabelle 29: Sonstige unerwünschte Ereignisse – Insulinanaloga vs. Humaninsulin

Vergleich Studie	Schwerwiegende UEs ^a		Therapieabbrüche wegen UE		UE Gesamtrate	
	n (%); E	Gruppen- unter- schied	n (%)	Gruppen- unter- schied	n (%); E	Gruppen- unter- schied
Aspart vs. Humaninsulin						
1507						
Aspart (N=20)	1 (5,0); 1	p = 0,357 ^b	0 (0)	p = 1,000 ^b	10 (50); 48	p = 0,215 ^b
Humaninsulin (N=21)	0 (0); 0		0 (0)		15 (71); 66	
2126						
Aspart (N=187)	12 (6,4) ^c ; 22	p = 0,728 ^b	2 (1,1) ^c	p = 0,233 ^b	160 (85,6); 702	p = 0,300 ^b
Humaninsulin (N=96)	5 (5,2) ^c ; 6		3 (3,1) ^c		77 (80,2); 357	
Lispro vs. Humaninsulin						
2126						
Lispro (N=95)	4 (4,2) ^c ; 4	p = 0,824 ^b	0 (0)	p = 0,094 ^b	73 (76,8); 327	p = 0,661 ^b
Humaninsulin (N=96)	5 (5,2) ^c ; 6		3 (3,1) ^c		77 (80,2); 357	
Z015 (Subgruppe)						
Lispro (N=15)	1 (6,7); 2	p = 0,234 ^b	0 (0)	p = 1,000 ^b	– ^d	
Humaninsulin (N=22)	0 (0)		0 (0)		– ^d	
a: Außer Hypoglykämien. b: Eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [26]). c: Prozentangaben beruhen auf eigener Berechnung. d: Die Daten wurden trotz Anfrage nicht übermittelt.						
E: Anzahl der Ereignisse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der ausgewerteten Patienten; UE: unerwünschte Ereignisse. <i>kursiv</i> : Angaben laut jeweiligem Studienbericht.						

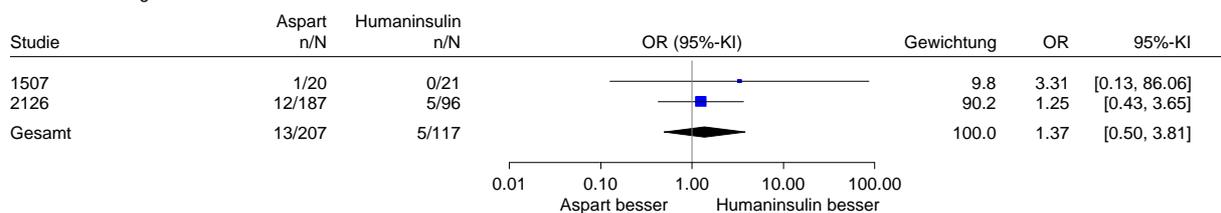
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse sowie Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse traten in den Studien zum Vergleich von Insulin Aspart bzw. Insulin Lispro gegenüber Humaninsulin kaum auf. Unerwünschte Ereignisse erlitten dagegen 50 bis ca. 85 % der in den Studien eingeschlossenen Kinder und Jugendlichen. Für die Subgruppe der Jugendlichen aus der Studie Z015 konnten dabei keine Aussagen zur Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse gemacht werden, da entsprechende Daten trotz Anfrage von der Firma Lilly nicht übermittelt wurden. Bezogen auf die Raten der schwerwiegenden

unerwünschten Ereignisse, die Studienabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse und die Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse zeigte sich – sofern vorhanden – kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den jeweiligen Behandlungsgruppen. Hinsichtlich der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse wurde dies für die Vergleiche von Insulin Aspart bzw. Insulin Lispro mit Humaninsulin durch die meta-analytischen Zusammenfassungen bestätigt (Abbildung 9 und Abbildung 10). Für die Studienabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse wurde auf die meta-analytischen Zusammenfassungen verzichtet, da zu den Therapievergleichen jeweils lediglich in einer Studie solche Ereignisse auftraten (Tabelle 29).

Aspart vs. Humaninsulin

Anzahl der Patienten mit SUEs

Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird



Heterogenität: $Q=0.31$, $df=1$, $p=0.577$, $I^2=0\%$

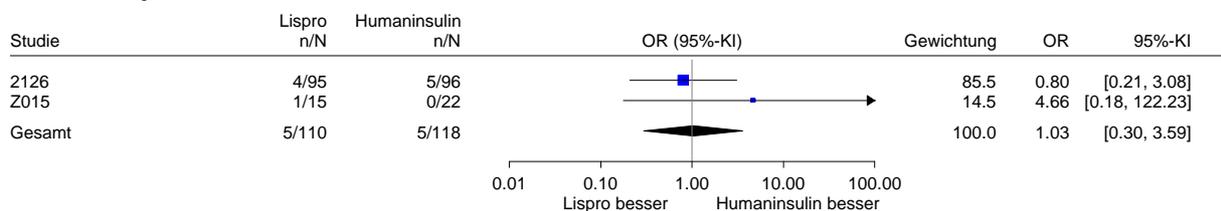
Gesamteffekt: Z Score=0.61, $p=0.542$, $\tau=0$

Abbildung 9: Meta-Analyse zum Vergleich von Insulin Aspart mit Humaninsulin: Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUEs)

Lispro vs. Humaninsulin

Anzahl der Patienten mit SUEs

Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird



Heterogenität: $Q=0.96$, $df=1$, $p=0.328$, $I^2=0\%$

Gesamteffekt: Z Score=0.05, $p=0.959$, $\tau=0$

Abbildung 10: Meta-Analyse zum Vergleich von Insulin Lispro mit Humaninsulin: Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUEs)

Insgesamt ergab sich hinsichtlich des Auftretens schwerwiegender unerwünschter Ereignisse sowie der Rate an Studienabbrüchern wegen unerwünschter Ereignisse kein Beleg für einen Unterschied zwischen Insulin Aspart bzw. Insulin Lispro und Humaninsulin.

Insulinanaloga im Direktvergleich

Angaben zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen für die Therapievergleiche von Insulin Aspart bzw. Insulin Glulisin gegenüber Insulin Lispro sind in Tabelle 30 dargestellt.

Tabelle 30: Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen inklusive Todesfällen, stationärer Behandlungen und diabetischer Ketoazidosen – Insulinanaloga im Direktvergleich

Vergleich Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisgesteuerte Berichterstattung unwahrscheinlich	Fehlen sonstiger Aspekte, die Verzerrungen verursachen können	Verzerrungspotenzial des Endpunkts
Aspart vs. Lispro						
2126	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
Glulisin vs. Lispro						
D3001	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Für beide Studien zum direkten Vergleich der kurzwirksamen Insulinanaloga wurde das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft. Die Ergebnisse aus diesen Studien sind daher als ausreichend ergebnissicher anzusehen.

Tabelle 31 zeigt die Ergebnisse zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen und zu den Therapieabbrüchern wegen unerwünschter Ereignisse sowie zu unerwünschten Ereignissen insgesamt.

Tabelle 31: Sonstige unerwünschte Ereignisse – Insulinanaloga im Direktvergleich

Vergleich Studie	Schwerwiegende UEs ^a		Therapieabbrüche wegen UE		UE Gesamtrate	
	n (%), E	Gruppen- unterschied	n (%)	Gruppen- unterschied	n (%), E	Gruppen- unterschied
Aspart vs. Lispro						
2126						
Aspart (N=187)	12 (6,4) ^b ; 22	p = 0,457 ^c	2 (1,1) ^b	p = 0,319 ^c	160 (85,6); 702	p = 0,071 ^c
Lispro (N=95)	4 (4,2) ^b ; 4		0 (0)		73 (76,8); 327	
Glulisin vs. Lispro						
D3001						
Glulisin (N=277)	11 (4,0); k. A.	p = 0,537 ^c	1 (0,4)	p = 0,337 ^c	148 (53,4); k. A.	p = 0,236 ^c
Lispro (N=295)	15 (5,1); k. A.		0 (0)		173 (58,6); k. A.	
a: Außer Hypoglykämien. b: Prozentangaben beruhen auf eigener Berechnung. c: Eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [26]). E: Anzahl der Ereignisse; k. A.: keine Angaben; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der ausgewerteten Patienten; UE: unerwünschte Ereignisse. <i>kursiv</i> : Angaben laut jeweiligem Studienbericht						

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse sowie Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse traten in den Studien zum Vergleich von Insulin Aspart bzw. Insulin Glulisin gegenüber Insulin Lispro kaum auf. Unerwünschte Ereignisse erlitten dagegen ca. 53 bis ca. 85 % der in den Studien eingeschlossenen Kinder und Jugendlichen. Bezogen auf die Raten der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, die Studienabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse und die Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den jeweiligen untersuchten Behandlungsoptionen.

Insgesamt ergab sich hinsichtlich des Auftretens schwerwiegender unerwünschter Ereignisse sowie der Rate an Studienabbrüchern wegen unerwünschter Ereignisse kein Beleg für einen Unterschied zwischen Insulin Aspart bzw. Insulin Glulisin und Insulin Lispro.

5.4 Sensitivitätsanalysen

Mit Ausnahme der Ergebnisse zur Anzahl der Patienten mit symptomatischen Hypoglykämien für den Vergleich von Insulin Aspart mit Humaninsulin (siehe Anhang D) wurde keine auffällige Heterogenität der Ergebnisse festgestellt. In dem genannten Fall handelte es sich um 2 Studien, die jeweils nicht statistisch signifikant und deren Ergebnisse unterschiedlich gerichtet waren. Wegen fehlender Konsequenz für die Gesamtaussage wurden daher keine Analysen zur Klärung statistischer Heterogenität durchgeführt. Damit ergab sich insgesamt keine Notwendigkeit zur Durchführung von Sensitivitätsanalysen.

5.5 Analysen zu Subgruppen und anderen Effektmodifikatoren

Die Studie 1507 untersuchte die spezielle Subgruppe der Kinder unter 7 Jahren. Es zeigte sich bei den einzelnen Ergebnissen keine Heterogenität zur Studie 2126. Daher ergab sich kein Hinweis darauf, dass sich die Effekte in dieser speziellen Subgruppe von denen in anderen Altersgruppen unterscheiden.

Darüber hinaus lagen Subgruppenanalysen für die Studien 2126 und D3001 vor. In der Studie 2126 wurden Subgruppenanalysen für die Altersgruppen 6 bis 11 Jahre und 12 bis 18 Jahre durchgeführt. Neben verschiedenen Zielgrößen der Studie waren diese Auswertungen für die in der vorliegenden Nutzenbewertung relevante Zielgröße HbA1c vordefiniert. Darüber hinaus wurden im Studienbericht zusätzlich auch Subgruppenauswertungen zu den schweren und nicht schweren Hypoglykämien (auch nächtliche) für die verschiedenen Altersgruppen präsentiert. Da laut Angaben im Studienbericht kein Test auf Interaktion zwischen Alter und Behandlung für diese Zielgrößen gerechnet worden war, wurde dieser jeweils nachträglich mittels Heterogenitätstests auf Basis der aggregierten Daten selbst berechnet. Es ergaben sich keine statistisch signifikanten Interaktionen zwischen Alter und Behandlung in Bezug auf den HbA1c-Wert oder die Hypoglykämien. Hinsichtlich der nicht schweren Hypoglykämien zeigte sich für den Vergleich von Insulin Lispro mit Humaninsulin zwar ein Hinweis auf unterschiedliche Effekte in beiden Subgruppen ($p = 0,179$), jedoch lag in beiden Subgruppen kein statistisch signifikanter Effekt vor. Daher hatte diese Subgruppenanalyse keinen Einfluss auf das Fazit.

In der Studie D3001 waren Subgruppenanalysen für das Geschlecht und für die Altersgruppen < 8 , ≥ 8 und < 12 Jahre sowie ≥ 12 Jahre prädefiniert. Für die Ergebnisse zu den Subgruppenauswertungen bezogen auf das Geschlecht wurde im Studienbericht auf die Appendices verwiesen. Diese wurden von der Firma Sanofi-Aventis auch nach spezieller Nachfrage nicht übermittelt. Die Ergebnisse der Subgruppenauswertungen konnten daher nicht in die Nutzenbewertung eingeschlossen werden.

Hinsichtlich der Subgruppenanalysen bezogen auf die verschiedenen Altersgruppen lagen Auswertungen zu den für die Nutzenbewertung relevanten Zielgrößen HbA1c-Wert und Hypoglykämien (auch nächtliche) vor. Zu beiden Zielgrößen war im Studienbericht angegeben, dass sich die Ergebnisse der Subgruppen nicht von denen für die Gesamtpopulation der eingeschlossenen Patienten unterschieden. Es ist daher nicht von einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Alter und Behandlung in Bezug auf den HbA1c-Wert oder die Hypoglykämien auszugehen.

Zu den weiteren in Abschnitt 4.5.5 aufgeführten Effektmodifikatoren fanden sich in den Studien keine Auswertungen.

5.6 Darstellung der Ergebnisse aus Kurzzeitstudien

Im vorliegenden Bericht wurden ergänzend Kurzzeitstudien dargestellt. Es sollte geprüft werden, ob sich aus den Kurzzeitstudien Anhaltspunkte für Effektunterschiede zwischen den kurzwirksamen Insulinanaloga und Humaninsulin hinsichtlich der Zielgrößen des Berichts ergaben. Die Ergebnisse aus diesen Studien sind in Anhang E dargestellt.

5.7 Zusammenfassung

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

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

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

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

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

Die Behandlungsdauer betrug in den Studien 24 bis 26 Wochen (ohne Run-in-Phase; 1507, 2126, D3001) bzw. 12 Monate (Z015). Die Aussagen des Berichts basieren daher ausschließlich auf Ergebnissen mit einer vergleichsweise kurzen Laufzeit. Eine zusammenfassende Übersicht über die Beleglage für die im Bericht genannten patientenrelevanten Zielgrößen findet sich in Tabelle 32. Die Übersicht zeigt, dass selbst zu denjenigen Zielgrößen, die in Studien kürzerer Laufzeit untersucht werden können, kaum belastbare Daten für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen vorliegen.

Informationen zu Zielgrößen

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

Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden lediglich in 1 Studie zum Vergleich von Insulin Lispro mit Humaninsulin (Z15) erhoben. Das verwendete Messinstrument war allerdings nicht für die Patientenpopulation der unter 18-Jährigen validiert. Aus den erhobenen Daten ließen sich daher keine verlässlichen Aussagen für den vorliegenden Bericht ableiten. Die Therapiezufriedenheit wurde in der Studie 1507 erhoben. Aufgrund der fehlenden Validierung des verwendeten Messinstruments für Kinder bis 7 Jahre bzw. deren Eltern waren die Ergebnisse aus dieser Studie jedoch ebenfalls nicht interpretierbar.

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

Hypoglykämien unter Berücksichtigung der langfristigen Blutzuckerkontrolle

Aus der gemeinsamen Betrachtung von Blutzuckeränderung und schweren Hypoglykämien (inklusive nächtlichen) ergab sich für die 3 kurzwirksamen Insulinanaloga im Vergleich zu Humaninsulin oder im Direktvergleich kein Beleg für einen Unterschied. Die Datenlage war jedoch zumeist unzureichend, da schwere Hypoglykämien nicht häufig auftraten. Zudem lagen für diese Beurteilungen jeweils nur wenige Daten vor.

Nicht schwere, bestätigte Hypoglykämien, die eine Kombination aus erniedrigter Blutzuckermessung und hypoglykämischen Symptomen darstellen, wurden in keiner Studie

separat berichtet. Den für die Studie Z015 (Vergleich von Insulin Lispro mit Humaninsulin) übermittelten Analysen zu nicht schweren, bestätigten Hypoglykämien waren keine ausreichend auswertbaren Informationen zu entnehmen. Zu nicht schweren Hypoglykämien lagen daher für keine der 4 Studien ausreichend ergebnissichere Daten vor.

Schadenpotenzial

Keine der relevanten Studien hatte das Ziel, die Langzeitsicherheit der kurzwirksamen Insulinanaloga für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen zu untersuchen. Zur übergeordneten Bewertung des Schadenpotenzials wurden die Daten zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen und zu Studienabbruchern wegen unerwünschter Ereignisse aus den identifizierten Studien herangezogen. Die Auswertung dieser Ereignisse zeigte jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den kurzwirksamen Insulinanaloga und Humaninsulin bzw. zwischen den Insulinanaloga untereinander. Die Ergebnisse sind aufgrund der Größe und Dauer der Studien allerdings nur von begrenzter Aussagekraft.

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

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

Ergänzende Darstellung der Kurzeffekte

In Ergänzung zur Bewertung des Nutzens der kurzwirksamen Insulinanaloga bei einer langfristigen Anwendung wurden zusätzlich Ergebnisse aus Studien mit einer Mindestlaufzeit von 12 Wochen dargestellt, um zu prüfen, ob sich aus den Kurzeffekten Anhaltspunkte für Effektunterschiede zwischen den kurzwirksamen Insulin und Humaninsulin ergeben. Es wurden 9 Studien (davon 1 Subgruppe einer Studie mit Erwachsenen und Jugendlichen) zu der interessierenden Gruppe der Kinder und Jugendlichen identifiziert. Sämtliche Studien waren zum Vergleich von Insulin Aspart oder Insulin Lispro jeweils gegenüber Humaninsulin. Aus diesen ergab sich für die präprandiale Gabe im Rahmen einer Basis-Bolus-Therapie kein Nachweis für einen Vorteil der kurzwirksamen Insulinanaloga gegenüber Humaninsulin. Hinsichtlich der postprandialen Gabe ließ sich bei gemeinsamer Betrachtung der Blutzuckersenkung und der schwerwiegenden Hypoglykämien nicht ausschließen, dass

die kurzwirksamen Insulinanaloga für bestimmte Patientensubpopulationen einen Nachteil gegenüber der präprandialen Humaninsulingabe haben.

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

Tabelle 32: Landkarte der Beleglage

Vergleich	Studien	HbA1c / Hypoglykämierate											Sonstige unerwünschte Ereignisse			
		Erblindung / Visusverschlechterung	Terminale Niereninsuffizienzen mit Dialysenotwendigkeit	Amputationen	Schwere	Schwere nächtliche	Nicht schwere	Nicht schwere nächtliche	Morbidität ^a	Entwicklungsstörungen ^b	Lebensqualität	Therapiezufriedenheit	Schadenpotenzial (SUE, Studienabbrücher wegen UE)	Todesfälle	Stationäre Behandlungen	Diabetische Ketoazidosen
Aspart vs. Humaninsulin	1507 2126	-	-	-	(↔)	(↔)	?	?	-	-	-	?	(↔)	0	(↔)	(↔)
Lispro vs. Humaninsulin	2126 Z015 (SG)	-	-	-	(↔)	(↔)	?	?	-	-	?	-	(↔)	0	(↔)	(↔)
Aspart vs. Lispro	2126	-	-	-	(↔)	(↔)	?	?	-	-	-	-	(↔)	0	(↔)	(↔)
Glulisin vs. Lispro	D3001	-	-	-	(↔)	(↔)	?	?	-	-	-	-	(↔)	0	(↔)	(↔)

↔: Kein Beleg für einen Unterschied zwischen den Behandlungsoptionen.
 (): Bewertung beruht auf wenigen Daten (z. B. lediglich 1 Studie).
 -: Es lagen keine Daten vor.
 ?: Keine ausreichend messsicheren Daten vorhanden.
 0: Es traten keine Ereignisse auf.

a: Kardiovaskuläre, zerebrovaskuläre oder gefäßbedingte nicht kardiovaskuläre und nicht zerebrovaskuläre Morbidität.
 b: Körperliche oder psychosoziale Entwicklungsstörungen.
 SG: Subgruppe; SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: unerwünschte Ereignisse.

6 Diskussion

Im vorliegenden Bericht wurde die langfristige Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1 mit kurzwirksamen Insulinanaloga bei Kindern und Jugendlichen untersucht. Derzeit sind die 3 Insulinanaloga Insulin Aspart, Insulin Lispro und Insulin Glulisin für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen zugelassen. Insbesondere sollte in der Nutzenbewertung geklärt werden, ob die kurzwirksamen Insulinanaloga einen Zusatznutzen im Vergleich zu Humaninsulin haben und ob eines der Insulinanaloga gegenüber den anderen einen Vorteil aufweist.

Im Folgenden werden die Ergebnisse der vorliegenden Nutzenbewertung diskutiert. Dabei werden auch Argumente aufgegriffen und gewürdigt, die im Rahmen der Anhörung zum Vorbericht vorgebracht wurden. Der sich daran anschließende Abschnitt 6.7 stellt die wesentlichen Themenkomplexe der Anhörung zusammen. Dabei werden zunächst die bereits in der Diskussion aufgegriffenen Punkte aus den Stellungnahmen aufgeführt und weitere Themenkomplexe, die in der Anhörung zum Vorbericht ebenfalls adressiert wurden, ausführlich diskutiert.

6.1 Informationsbasis für die Nutzenbewertung

Es fanden sich nur wenige Studien, die die Fragestellungen der vorliegenden Nutzenbewertung untersuchten: Insgesamt wurden lediglich 3 Studien mit einer Laufzeit von mindestens 24 Wochen identifiziert, in denen ausschließlich Kinder und / oder Jugendliche eingeschlossen waren. Darüber hinaus fand sich eine 12-monatige Studie, in die neben Erwachsenen auch Jugendliche eingeschlossen waren.

In sämtlichen identifizierten Studien wurde die Anwendung der Insulinanaloga in der intensivierten Insulintherapie mittels multipler Injektionen untersucht. Eine dieser Studie war als dreiarmlige Studie angelegt. Insgesamt lagen für die Vergleiche von Insulin Aspart gegenüber Humaninsulin und Insulin Lispro gegenüber Humaninsulin jeweils Daten aus 2 Studien vor; für die Direktvergleiche von Insulin Aspart bzw. Insulin Glulisin jeweils mit Insulin Lispro fand sich jeweils lediglich eine Studie. Zu den Therapievergleichen von Insulin Glulisin gegenüber Humaninsulin oder gegenüber Insulin Aspart wurden keine relevanten Studien identifiziert. Die Studiendauer der eingeschlossenen Studien betrug 24 bis 26 Wochen bzw. 12 Monate (Subgruppe der Studie Z015). Für die Bewertung der kurzwirksamen Insulinanaloga standen keine Langzeitstudien mit mehrjähriger Beobachtungsdauer zur Verfügung. Somit war keine der eingeschlossenen Studien auf die Untersuchung des Nutzens der Insulinanaloga hinsichtlich mikro- oder makrovaskulärer Folgekomplikationen ausgerichtet. Das Auftreten solcher Ereignisse war bei der kurzen Beobachtungsdauer der eingeschlossenen Studien allerdings auch nicht zu erwarten.

Die Tatsache, dass insgesamt nur wenige Daten für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit kurzwirksamen Insulinanaloga vorhanden sind, ist bemerkenswert. Diabetes

mellitus Typ 1 ist eine Stoffwechselerkrankung, die sich häufig bereits im Kindes- und Jugendalter manifestiert. Gerade für die Patientenpopulation der Kinder und Jugendlichen sollten daher zahlreiche Studien zur Verfügung stehen, in denen die Nutzen- und Schadaspekte der Insulinanaloga untersucht wurden. Auch das Fehlen von Studien mit mehrjähriger Behandlungsdauer ist unverständlich. Aufgrund des chronischen Verlaufs der Erkrankung sind Studien unerlässlich, die den Nutzen und die Sicherheitsaspekte der Insulinanaloga bei einer langfristigen Behandlung untersuchen. Dies ist vor allem unter dem Aspekt zu fordern, dass Kinder bzw. Jugendliche körperliche Entwicklungsstadien durchlaufen und sich die Stoffwechsellage der Patienten verändern kann. Es ist nicht auszuschließen, dass die Veränderungen der Stoffwechsellage unterschiedliche Effekte der Insulinanaloga hervorrufen. Auch die EMA weist in der ICH-E11-Leitlinie [10] auf die Notwendigkeit hin, speziell bei pädiatrischen Arzneimitteln die Sicherheitsaspekte in Langzeitstudien zu untersuchen, und zwar sowohl für die pädiatrische Population insgesamt als auch für unterschiedliche Altersgruppen innerhalb der pädiatrischen Population. Dass die Durchführung von Langzeitstudien mit Jugendlichen möglich ist, zeigt bspw. die DCCT-Studie [29].

Bei einer Marktpräsenz von bereits ca. 10 bzw. ca. 13 Jahren von Insulin Aspart bzw. Insulin Lispro sind die unzureichende Datenlage und das Fehlen von adäquaten mehrjährigen Studien nicht zu begründen. Für Insulin Lispro wies ein Stellungnehmender darauf hin, dass dieses erst im Jahr 2000 für Kinder zugelassen wurde. Dieses Argument kann allerdings nicht als Grund für das Fehlen von Langzeitstudien in diesem Patientensegment angeführt werden. So ist die Initiierung und Durchführung von Studien – auch von mehrjährigen Studien – zur Wirksamkeit und Sicherheit der Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unabhängig vom Zeitpunkt der Zulassung möglich. Abgesehen davon bietet auch die mittlerweile 9-jährige Zulassung für Kinder und Jugendliche einen ausreichenden Zeitraum zur Durchführung von adäquaten Langzeitstudien. Diese sind gemäß den oben diskutierten Punkten dringend erforderlich.

6.2 Anwendung in der Pumpentherapie

Die Anwendung von Insulin im Rahmen einer Pumpentherapie und deren potenzielle Vor- und Nachteile gegenüber der Gabe mittels multipler Injektionen werden in der Fachwelt vielfach diskutiert [30]. Für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen wird diese Applikationsmöglichkeit oft als Alternative zur intensivierten Spritzen Therapie angesehen. Dementsprechend ergab eine Auswertung des DPV-Wiss-Datenbestands, dass die Anwendung einer Pumpentherapie in der Behandlung von Klein- und Schulkindern sowie Jugendlichen mit Diabetes mellitus Typ 1 in den letzten Jahren rapide angestiegen ist [31]. Alle 3 untersuchten kurzwirksamen Insulinanaloga sind neben der Anwendung mittels multipler Injektion für die Insulinpumpentherapie zugelassen. Dennoch wurde für die vorliegende Nutzenbewertung keine einzige randomisierte Studie mit einer Laufzeit von mindestens 24 Wochen identifiziert, in der die Gabe der Insulinanaloga im Vergleich zu

Humaninsulin in der Pumpentherapie bei Kindern und Jugendlichen untersucht wurde. Im Rahmen der Anhörung wurde von einem Stellungnehmenden allerdings angemerkt, dass von der dreiarmligen Studie 1507 neben den 2 in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Armen zur Spritzen Therapie auch der dritte Arm zur Insulinpumpentherapie in die Nutzenbewertung eingehen müsse, obwohl dieser nicht randomisiert war. Als Grund wurde dabei angeführt, dass die Entscheidung über die Therapie- bzw. Applikationsform für einen Patienten nicht dem Zufall überlassen werden könne. Diese Argumentation kann nicht nachvollzogen werden. So sind mehrere randomisierte Studien bekannt, in denen bspw. die Anwendung von Insulinen in der Insulinpumpentherapie mit der Anwendung in der Spritzen Therapie verglichen wird [32-35]. Das Ziel solcher Studien ist es jedoch, den potenziellen Vorteil einer bestimmten Applikationsweise (Insulinpumpentherapie vs. Spritzen Therapie) für ein Arzneimittel zu untersuchen. Dies ist nicht Gegenstand des vorliegenden Berichts. Daher war – neben der fehlenden Randomisierung – vor allem die unterschiedliche Applikationsform des Insulinpumpenarms im Vergleich zu den beiden anderen Studienarmen ein Grund für die Nichtberücksichtigung. Bei dem Vergleich zum Studienarm mit Humaninsulin in der Spritzen Therapie hätte ein potenziell beobachteter Unterschied nicht eindeutig auf den Applikationsmodus oder das verwendete Insulin zurückgeführt werden können.

Von einem weiteren Stellungnehmenden wurde die fehlende Berücksichtigung der Meta-Analyse von Colquitt et al. 2003 [36] zur Insulinpumpentherapie hinterfragt. In dieser Meta-Analyse wurden 6 Studien zum Vergleich von kurzwirksamen Insulinanaloga mit Humaninsulin in der Pumpentherapie zusammenfassend dargestellt. In der Studie zeigte sich hinsichtlich des HbA1c-Werts ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin Lispro und Humaninsulin; für die Zielgröße „schwere Hypoglykämien“ zeigten sich keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. In sämtlichen 6 Studien waren allerdings fast* ausschließlich Erwachsene eingeschlossen. Inwieweit die Ergebnisse auf das Patientenkollektiv der Kinder und Jugendlichen übertragen werden können, ist unklar. Dies wird auch daran deutlich, dass die in der Nutzenbewertung ergänzend dargestellte Studie Tubiana-Rufi 2004 zur Pumpentherapie bei Kindern weder für den HbA1c-Wert noch für die Anzahl der Hypoglykämien ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Insulin-Lispro- und der Humaninsulin-Gruppe beobachtet wurde. Diese (einzige) randomisierte Studie zur Insulinpumpentherapie bei Kindern wurde in der Meta-Analyse Colquitt 2003 aufgrund des weit zurückliegenden Recherchezeitpunkts nicht berücksichtigt.

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

Es stehen derzeit somit keine Daten zur Verfügung, aus denen ein Beleg für einen Vorteil der kurzwirksamen Insulinanaloga in der Pumpentherapie abgeleitet werden könnte. In

* In lediglich einer Studie waren Patienten von 13 bis 60 Jahren eingeschlossen. In der Publikation zur Studie fanden sich keine Angaben dazu, wie hoch der Anteil der Jugendlichen war. Für eine weitere Studie fanden sich keine Angaben zum Mindestalter der eingeschlossenen Patienten.

Anbetracht des zunehmenden Stellenwerts der Insulinpumpentherapie in der Behandlung von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 im Kindes- und Jugendalter erscheint auch hier die Durchführung von adäquaten Langzeitstudien dringend erforderlich.

6.3 Publierte Daten

Für sämtliche eingeschlossenen Studien lagen keine vollständigen Veröffentlichungen der Studienergebnisse vor. Dies galt auch für die Subgruppenanalyse der Jugendlichen aus der Studie Z015, in die 12- bis 70-jährige Patienten eingeschlossen waren. Unter dem Aspekt, dass die Studien bereits seit 3 bis 5 Jahren abgeschlossen sind (bzw. die Studie Z015 seit bereits 15 Jahren), ist der fehlende Zugang zu den Daten für die Öffentlichkeit nicht verständlich. Für das Projekt A05-02 hat die fehlende Veröffentlichung der Studien dazu geführt, dass keine Aussagen zur Anwendung der Insulinanaloga bei Kindern und Jugendlichen gemacht werden konnten, da auch vom Sponsor dieser Studien (Novo Nordisk) keine Studiendaten zur Verfügung gestellt wurden. Für das vorliegende Projekt wurde mit allen beteiligten Herstellerfirmen eine Vereinbarung zur vollständigen und geregelten Informationsübermittlung abgeschlossen und somit die vollständige Übermittlung der für die Bewertung notwendigen Unterlagen zugesichert. Ohne diese Vereinbarungen wäre aufgrund der fehlenden Publikation der Studienergebnisse auch in der vorliegenden Nutzenbewertung eine Bewertung der kurzwirksamen Insulinanaloga für Kinder und Jugendliche nicht möglich gewesen. Dies verdeutlicht erneut, dass dringend gesetzliche Regelungen zu fordern sind, damit alle Studien vollständig veröffentlicht werden.

In den eingeschlossenen Studien zeigte sich hinsichtlich der patientenrelevanten Zielgrößen jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den kurzwirksamen Insulinanaloga und Humaninsulin. Allerdings wurde in einer der beiden von Novo Nordisk für das Projekt A05-02 zurückgehaltenen Studien die Nichtunterlegenheit von Insulin Aspart gegenüber Insulin Lispro hinsichtlich der Senkung des HbA1c-Werts nicht gezeigt (das 95 %-Konfidenzintervall reichte über die Irrelevanzgrenze von 0,4 % hinaus). Trotz tendenziell stärkerer Blutzuckersenkung durch Insulin Lispro (gemessen anhand des HbA1c-Werts) traten unter Insulin Lispro Hypoglykämien nicht vermehrt auf. Diese Tendenz aus lediglich einer Studie mit einer vergleichsweise kurzen Behandlungsdauer sollte Anlass sein, die Vor- und Nachteile der kurzwirksamen Insulinanaloga auch im Direktvergleich untereinander in hochwertigen Langzeitstudien zu untersuchen.

6.4 Studien zu diabetischen Ketoazidosen

Diabetische Ketoazidosen stellen eine schwerwiegende Komplikation des Insulinmangeldiabetes dar. Die Gefahr ein solches Ereignis zu erleiden, besteht bei zu geringer Insulinierung. Aufgrund der kürzeren Wirkdauer ist diese Gefahr bei kurzwirksamen Insulinanaloga theoretisch größer als bei Humaninsulin, insbesondere dann, wenn die applizierte Insulindosis niedrig ist, da durch niedrigere Insulindosen die Insulinwirkdauer zusätzlich verkürzt wird. Dies ist vor allem bei der Therapie von Kindern und Jugendlichen zu

berücksichtigen. Der Insulinbedarf ist für diese Patientengruppe in Relation zu Erwachsenen (bezogen auf das Körpergewicht) zwar vergleichbar, die absolut verabreichten Insulineinheiten sind jedoch vergleichsweise niedrig. Das Auftreten von diabetischen Ketoazidosen ist daher eine wesentliche Zielgröße bei der Nutzenbewertung von Insulinen. Dies zeigt sich auch darin, dass in der direkten Vergleichsstudie zwischen Insulin Glulisin und Insulin Lispro (D3001) diabetische Ketoazidosen eine eigenständige Zielgröße darstellten. Für alle anderen eingeschlossenen Studien waren Angaben zum Auftreten diabetischer Ketoazidosen im Rahmen der allgemeinen Erhebung unerwünschter Ereignisse vorhanden. In der zusammenfassenden Auswertung zeigte sich in der Studie 2126 ein numerisch auffälliger Unterschied zuungunsten von Insulin Aspart gegenüber Humaninsulin. Dieser Unterschied war nicht statistisch signifikant.

Hinsichtlich der Ergebnisdarstellung zu Ketoazidosen und ketoazidotischen Komata in den Studien wies ein Stellungnehmender darauf hin, dass gerade bei Studien mit unterschiedlicher Laufzeit die Angabe der „Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis“ eine grobe Vereinfachung der Datenlage darstelle. Er forderte die Angabe als „Anteil der Patienten mit mindestens einem Ereignis bezogen auf Patientenjahre“ sowie die Angabe der „Häufigkeiten von Ereignissen pro Patient und Jahr“. Es kann zwar durchaus sinnvoll sein, sowohl unterschiedliche Beobachtungszeiträume als auch mehrfach auftretende Ereignisse pro Patient zu betrachten [37]. Entsprechend wurden bspw. in anderen Berichten des IQWiG (A05-01 und A05-03) Ergebnisse zu verschiedenen Zielgrößen wie z. B. Hypoglykämien in den unterschiedlichen Operationalisierungen dargestellt. Die Schlussfolgerung wurde dann aus der gemeinsamen Betrachtung dieser Ergebnisse gezogen. Für die Ergebnisse zu Ketoazidosen in den vorliegenden Studien sind diese Überlegungen allerdings irrelevant, da bei vergleichbarer Studiendauer von 24 Wochen – lediglich die Studie Z015 umfasste 1 Jahr – jeder Patient jeweils nur ein Ereignis erlitt bzw. die Information hierüber gar nicht vorlag (Studie D3001). Der Bezug auf ein Patientenjahr würde die Aussage der Ergebnisse daher nicht nennenswert verändern.

Unabhängig von der Darstellung der Ergebnisse waren die Patientenzahlen vergleichsweise gering und die Studien wiesen zudem eine kurze Behandlungsdauer auf, sodass Ketoazidosen insgesamt selten auftraten. Insofern können die vorliegenden Daten die Frage, ob bei Kindern und Jugendlichen unter kurzwirksamen Insulinanaloga häufiger Ketoazidosen auftreten als unter Humaninsulin, nicht abschließend beantworten. Der numerisch auffällige Unterschied sollte allerdings Anlass sein, diese wichtige Frage in Studien adäquater Größe und Dauer kurzfristig zu klären.

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

6.5 Lebensqualität und Therapiezufriedenheit

Untersuchung in den eingeschlossenen Studien

Die Erhebungen von gesundheitsbezogener Lebensqualität und Therapiezufriedenheit sind für die Nutzenbewertung der kurzwirksamen Insulinanaloga bei Kindern und Jugendlichen mit Diabetes mellitus Typ 1 relevante Zielgrößen. Gerade für diese Patientenpopulation haben das körperliche und psychische Wohlbefinden, die Integration in die soziale Gemeinschaft und die Möglichkeit, ein „normales“ Alltagsleben zu führen, einen hohen Stellenwert. Für Jugendliche kommt hinzu, dass sie im Laufe des Älterwerdens zunehmend Eigenverantwortung für die Ernährungsgewohnheiten und das Anpassen der jeweils notwendigen Insulindosis übernehmen müssen. Zufriedenheit mit der Behandlung und das Empfinden einer hohen Lebensqualität im Alltagsleben sind daher von großer Bedeutung für die Patienten. Auf die Wichtigkeit der Betrachtung von Daten zur Lebensqualität wurde auch seitens der Stellungnehmenden zum Vorbericht hingewiesen. Umso erstaunlicher ist es, dass entsprechende Daten in den 4 eingeschlossenen Studien entweder nicht erhoben wurden oder nicht interpretierbar waren. So stellte die Lebensqualität lediglich in der Studie Z015 eine Zielgröße dar. Diese Studie untersuchte Insulin Lispro im Vergleich zu Humaninsulin. Das in dieser Studie verwendete Erhebungsinstrument zur Lebensqualität war gemäß den Angaben in der PROQOLID-Datenbank (Patient-Reported Outcome and Quality of Life Instruments Database) [27] und den Aussagen der Studienverantwortlichen im Rahmen der Anhörung zwar für Erwachsene, jedoch nicht für die interessierende Patientenpopulation der Jugendlichen validiert. Im Studienbericht zur Studie 1507, in der Insulin Aspart mit Humaninsulin bei 40 Kinder unter 7 Jahren verglichen wird, wurden zwar auch Ergebnisse zur „Lebensqualität“ berichtet, seitens der Studienverantwortlichen wurde im Rahmen der Anhörung aber klargestellt, dass es sich bei dem verwendeten Instrument um den Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire (DTSQ) handelt. Dieser misst nicht die Lebensqualität, sondern die Therapiezufriedenheit. Dieses Instrument ist – nach Angaben der Stellungnehmenden – für die Anwendung bei Eltern von 2- bis 6-jährigen Kindern zwar angepasst, aber nicht validiert.

Der Bericht wurde dahin gehend geändert, dass die Angaben zur „Lebensqualität“ aus der Studie 1507 der Therapiezufriedenheit zugeordnet wurden.

Validität der Ergebnisse

Aufgrund der fehlenden Validierung der Messinstrumente in den Studien Z015 und 1507 wurden die Ergebnisse zur Lebensqualität und Therapiezufriedenheit aus diesen Studien nicht in die Nutzenbewertung eingeschlossen. Aus Sicht der meisten Stellungnehmenden ist dieses Vorgehen nicht korrekt bzw. willkürlich. Es wurde gefordert, diese Daten zumindest informativ zu berücksichtigen.

Bei der Auswertung von Daten zur Lebensqualität bzw. Therapiezufriedenheit ist zu beachten, dass dies patientenberichtete (bzw. angehörigenerberichtete) Zielgrößen sind, die auf subjektiven Bewertungen der Patienten bzw. Erziehungsberechtigten beruhen. Zusätzlich ist die Validierung der verwendeten Messinstrumente eine wichtige Voraussetzung für eine adäquate Datenerhebung. Für die vorliegende Nutzenbewertung bedeutet dies, dass das verwendete Instrument speziell für die interessierende Population der Kinder bzw. Jugendlichen validiert sein muss, da die Bewertung speziell auf Kinder und Jugendliche und nicht auf Erwachsene ausgerichtet ist. Anders als bei Zielgrößen wie dem HbA1c-Wert oder der Mortalität – deren Art der Erhebung sich zwischen Kindern/Jugendlichen und Erwachsenen nicht relevant unterscheidet – muss für die Zielgrößen „Lebensqualität“ und „Therapiezufriedenheit“ die besondere Situation der Kinder bzw. Jugendlichen berücksichtigt und somit altersspezifisch operationalisiert werden. Dies ist notwendig, da sich die Sichtweise von Kindern und Heranwachsenden bezüglich dieser beiden Zielgrößen deutlich von derjenigen der Erwachsenen unterscheiden kann. Dementsprechend müssen Inhalte sowie die Ausgestaltung und Präsentation der Fragen an die Bedürfnisse der Kinder bzw. Jugendlichen angepasst und validiert sein. Die in den Studien Z015 und 1507 für das spezielle Patientenkollektiv erhaltenen Ergebnisse sind aufgrund der fehlenden Validierung der Messinstrumente als unzuverlässig anzusehen.

Unabhängig von der fehlenden Validierung der verwendeten Messinstrumente in den beiden Studien zeigte sich hinsichtlich der 3 in der Studie 1507 untersuchten Parameter – Veränderung des Gesamtscores ($p = 0,25$), empfundene Häufigkeit von Hypoglykämien ($p = 0,263$) und Hyperglykämien ($p = 0,839$) – jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin Aspart und Humaninsulin.

Insgesamt ist es unverständlich, dass in den Studien nicht auf validierte Instrumente zurückgegriffen wurde. So findet sich in der PROQOLID-Datenbank bspw. ein validierter Lebensqualitäts-Fragebogen für Kinder und Jugendliche zwischen 10 und 20 Jahren (DQOLY) [38,39]. In der Publikation Matza 2004 [40] werden weitere Fragebögen zur Erhebung von Lebensqualitätsdaten von Kindern genannt. Ein Stellungnehmender wies auf einen weiteren validierten und reliablen Lebensqualitätsfragebogen für Kinder hin – den KINDL-R. Dieser Fragebogen liegt in unterschiedlichen Versionen für 3 verschiedene Altersgruppen der 4- bis 16-jährigen Patienten vor und berücksichtigt somit auch die Entwicklungsschritte von Kindern und Jugendlichen. Aus Sicht des Stellungnehmenden kann dieser Fragebogen auch in nichtrandomisierten Studien Anwendung finden. Es steht außer Frage, dass Daten zur Lebensqualität und Therapiezufriedenheit generell in Studien jeglicher Art erhoben werden können. Die Frage ist jedoch, wie verlässlich die beobachteten Ergebnisse sind. Einfluss auf die Verlässlichkeit der Ergebnisse zur Lebensqualität und Therapiezufriedenheit hat neben der Validität der verwendeten Messinstrumente auch das Studiendesign; das heißt, das Design der Studie selbst muss eine weitgehend unverzerrte Schätzung der tatsächlichen Ergebnisse innerhalb der untersuchten Patientenpopulation gewährleisten. Ist dies in einer Studie nicht gegeben, so sind die Ergebnisse trotz Verwendung

eines validierten Instruments mit einer hohen Ergebnisunsicherheit behaftet. Bei der Untersuchung der Lebensqualität sind an die Ergebnissicherheit die gleichen Anforderungen zu stellen wie bei anderen Zielgrößen, was konsequenterweise zur Forderung nach Daten aus RCTs führt [41].

Hinsichtlich der Erhebung von Lebensqualitätsdaten wurde von einem Stellungnehmenden darauf hingewiesen, dass für Untersuchungen wie die Studie Z015, in der Jugendliche und Erwachsene eingeschlossen sind, entweder ein für beide Altersgruppen validierter Fragebogen verwendet werden müsse oder 2 Fragebögen für die unterschiedlichen Altersstufen erforderlich seien. Letzteres Vorgehen sei methodisch als grob mangelhaft anzusehen. Dieses Argument kann nicht nachvollzogen werden. So ist es für Studien, in denen Patienten unterschiedlicher Altersgruppen betrachtet werden, nicht nur möglich, sondern auch sinnvoll, die Therapieeffekte des Arzneimittels getrennt für altersspezifische Subgruppen zu untersuchen. Auch in der genannten Studie Z015 waren a priori Subgruppenanalysen für Jugendliche und Erwachsene definiert. Eine Auswertung der Ergebnisse zur Lebensqualität in diesen beiden Subpopulationen erfolgte gemäß den Angaben im Studienbericht aber nicht. Selbstverständlich wäre es sinnvoll und möglich gewesen, in der offen durchgeführten Studie Z015 2 verschiedene Instrumente für die beiden unterschiedlichen Altersgruppen zu verwenden. Diese Auffassung wurde im Rahmen der wissenschaftlichen Erörterung auch von anderen Stellungnehmenden geteilt. Es wurde in diesem Zusammenhang jedoch darauf hingewiesen, dass die Patientenzahl in den Subgruppen der Studie Z015 für die adäquate Betrachtung von Lebensqualitätsdaten zu klein sei. Dies ist jedoch ein generelles Problem – so war die Power in der Gesamtstudie ebenfalls nicht auf Unterschiede in der Lebensqualität ausgerichtet – und kann keine Begründung dafür sein, lediglich *einen* Fragebogen zu verwenden. Entgegen der Aussage in der wissenschaftlichen Erörterung weist der Stellungnehmende in seiner schriftlichen Stellungnahme zudem selbst darauf hin, dass Analysen von Subgruppen auch bei kleinen Patientenzahlen sinnvoll sein können, speziell wenn die Zielgrößen „Therapiezufriedenheit“ und „Lebensqualität“ bewertet würden. Dieser Aussage kann zugestimmt werden, da auch Ergebnisse aus kleinen Studien durch die Einbeziehung in eine Meta-Analyse zu einer Steigerung der Aussagekraft des Gesamtergebnisses beitragen können. Es ist lediglich darauf zu achten, dass aus statistisch nicht signifikanten Unterschieden nicht der Schluss gezogen wird, dass es keinen Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen gibt. Dies wird im vorliegenden Bericht aber auch nicht getan.

Hinsichtlich der vorgebrachten Argumente zur Validität der Ergebnisse zur Lebensqualität und Therapiezufriedenheit ergab sich für die vorliegende Bewertung kein Änderungsbedarf.

Insgesamt ist die Datengrundlage zur Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Therapiezufriedenheit unzureichend. Ein Vorteil der kurzwirksamen Insulinanaloga gegenüber Humaninsulin in der Anwendung bei Kindern und Jugendlichen ist aus den vorliegenden Daten nicht ersichtlich.

6.6 Kurzzeitstudien (Behandlungsdauer 12 bis 24 Wochen)

In Ergänzung zur Bewertung des Nutzens der kurzwirksamen Insulinanaloga bei einer langfristigen Anwendung wurden zusätzlich die Ergebnisse aus Studien mit einer Behandlungsdauer von weniger als 24 Wochen dargestellt, um zu prüfen, ob sich aus den Kurzeffekten Anhaltspunkte für Effektunterschiede zwischen den kurzwirksamen Insulinanaloga und Humaninsulin ergeben. Um eine sinnvolle Bewertung des HbA1c-Werts zu gewährleisten, wurde für diese Studien eine Mindestdauer von 12 Wochen festgelegt.

Insgesamt wurden 9 Studien (davon 1 Subgruppe einer Studie mit Erwachsenen und Jugendlichen) zu der interessierenden Gruppe der Kinder und Jugendlichen identifiziert. Aus der Betrachtung der eingeschlossenen 9 Studien ergab sich hinsichtlich der patientenrelevanten Zielgrößen kein Hinweis auf einen Vorteil der Insulinanaloga gegenüber Humaninsulin. Allerdings unterscheiden sich die Ergebnisse der prä- und postprandialen Anwendung der Insulinanaloga. Während die Ergebnisse der jeweils präprandialen Insulingabe zwischen den Insulinanaloga und Humaninsulin vergleichbar waren, konnte bei der postprandialen Gabe der Insulinanaloga im Vergleich zur präprandialen Humaninsulingabe für bestimmte Patientensubpopulationen ein relevanter Unterschied zuungunsten der kurzwirksamen Insulinanaloga hinsichtlich der HbA1c-Senkung nicht ausgeschlossen werden. Zu dieser Aussage trug vor allem das Ergebnis der Studie Tupola 2001 bei. In dieser Kurzzeitstudie fand sich für die Veränderung des HbA1c-Werts ein deutlicher Effekt zugunsten von Humaninsulin (Effektschätzer: 0,60; 95 %-Konfidenzintervall: [0,37; 0,83], siehe Abbildung 12. Dieses Ergebnis beruht auf einer parametrischen Eigenberechnung durch das Institut. Die Stellungnehmenden bezeichneten dieses Vorgehen als willkürlich, da für diese Studie eine nichtparametrische Auswertung geplant und durchgeführt worden sei und der daraus resultierende p-Wert von 0,1 ein nicht statistisch signifikantes Ergebnis aufzeige.

Es ist international üblich, Ergebnisse zum HbA1c im Rahmen von klinischen Studien und Meta-Analysen mithilfe parametrischer Verfahren auszuwerten. So werden auch in einem Bericht der kanadischen HTA-Agentur CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health) [42] die Ergebnisse der Studie Tupola 2001 nachträglich parametrisch ausgewertet und ein statistisch signifikantes Ergebnis bezüglich des HbA1c-Werts präsentiert. Selbst in der Ergebnispublikation zu dieser Studie [43] werden die Ergebnisse zum HbA1c ausschließlich durch Mittelwerte und Standardabweichungen dargestellt. Eine solche Darstellung setzt jedoch für eine sinnhafte Interpretation voraus, dass die Verteilung der Ergebnisse nicht sehr unsymmetrisch ist. In diesem Fall liegen keine Gegenanzeigen für ein parametrisches Vorgehen vor. Zusätzlich ist anzumerken, dass durch die Betrachtung der Veränderung zur Baseline auf der einen Seite und aufgrund des Cross-over-Designs auf der anderen Seite eine 2-fache Differenzbildung von HbA1c-Werten erfolgte. Solche Differenzbildungen tragen zu einer Symmetrisierung von ggf. schiefen Verteilungen bei. Aus diesem Grund werden Cross-over-Studien in aller Regel parametrisch

ausgewertet. Dennoch ist es auffällig, dass sich der p-Wert der parametrischen Auswertung von denen der nichtparametrischen so deutlich unterscheidet.

Das Institut hat daher eine Autorenanfrage gestellt (siehe Anhang E1). Darin bat das Institut um die Nennung der Begründung für das geplante nichtparametrische Vorgehen innerhalb der Studie. Die Antwort lieferte die Information, dass aufgrund der geringen angestrebten Fallzahl (nicht genannt, 24 Patienten in die Studie eingeschlossen) alle Endpunkte nichtparametrisch ausgewertet werden sollten. Demnach lag keine HbA1c-spezifische Begründung vor. Die Wahl nichtparametrischer Verfahren aufgrund kleiner Fallzahlen wird kontrovers diskutiert [44,45].

Um zu eruieren, worin die Gründe für die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis aus parametrischer und nichtparametrischer Berechnung liegen könnten, bemühte sich das Institut um den Erhalt der Rohdaten für diesen Endpunkt. In der Erörterung wurde dem Institut vonseiten der Vertreter der Firma Lilly mitgeteilt, dass die Studie nicht von der Firma Lilly ausgewertet wurde. In der Antwort auf eine weitere Autorenanfrage wurde dem Institut durch den Autor mitgeteilt, dass die Daten im Besitz der Firma Lilly seien und der Autor bei der Firma Lilly hinsichtlich der Übermittlung der Daten anfragen werde. Bis zur Fertigstellung dieses Abschlussberichts wurden dem Institut keine Rohdaten der Studie Tupola 2001 übermittelt, sodass die Diskrepanz nicht geklärt werden konnte.

Insgesamt erscheint die parametrische Auswertung durch das Institut gerechtfertigt und damit auch die ursprüngliche vorsichtige Aussage, dass sich ein Nachteil bei postprandialer Gabe der kurzwirksamen Insulinanaloga gegenüber der präprandialen Humaninsulingabe bezüglich der HbA1c-Senkung für bestimmte Patientensubpopulationen nicht ausschließen lässt.

Zur Klärung der Frage, ob bei langfristiger postprandialer Anwendung der Insulinanaloga tatsächlich ein klinisch relevanter Unterschied zuungunsten der Insulinanaloga besteht, ist die Durchführung qualitativ hochwertiger Langzeitstudien zwingend erforderlich. Dies erscheint umso wichtiger, als der postprandialen Gabe der kurzwirksamen Insulinanaloga aufgrund der höheren Flexibilität und der Möglichkeit der Dosisanpassung nach erfolgter Nahrungsaufnahme häufig ein Vorteil gegenüber der Humaninsulingabe zugeschrieben wird. Solche Aussagen fanden sich auch in den Stellungnahmen zum vorläufigen Berichtsplan der vorliegenden Bewertung.

Zur Anwendung der kurzwirksamen Insulinanaloga in der Insulinpumpentherapie fand sich lediglich eine Studie. In dieser zeigte sich hinsichtlich der patientenrelevanten Zielgrößen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Insulinanaloga und Humaninsulin. Trotz der steigenden Akzeptanz der Insulinpumpentherapie in der Behandlung von Kindern und Jugendlichen ist die Anwendung kurzwirksamer Insulinanaloga erstaunlicherweise auch in Kurzzeitstudien kaum untersucht.

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

6.7 Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht

Insgesamt wurden 7 Stellungnahmen zum Vorbericht frist- und formgerecht eingereicht. In diesen Stellungnahmen wurden u. a. folgende Themenkomplexe angesprochen, die bereits in der vorhergehenden Diskussion adressiert wurden:

- Einschluss des nichtrandomisierten Studienarms zur Insulinpumpentherapie (Studie 1507)
- Randomisierte Studien zum Vergleich der Insuline in der Spritzen- und der Insulinpumpentherapie
- Berücksichtigung der Meta-Analyse Colquitt 2003 [36] in der Nutzenbewertung
- Ergebnisdarstellung der diabetischen Ketoazidosen in den Studien
- Validierung der Instrumente zur Messung von Lebensqualität und Therapiezufriedenheit und Bewertung der Ergebnisse
- Darstellung der Ergebnisse zur Lebensqualität und Therapiezufriedenheit
- Darstellung der Studie Tupola 2001 [43]

Die Stellungnahmen zu anderen Themenkomplexen werden in den nachfolgenden Abschnitten 6.7.1 bis 6.7.10 gewürdigt. Weitere Änderungen, die sich durch die Anhörung zum Vorbericht ergeben haben, sind in Abschnitt 3.2 beschrieben.

6.7.1 Körperliche und psychosoziale Entwicklung

Von einem Stellungnehmenden wurde auf die in internationalen Leitlinien genannten Empfehlungen und Therapieziele hingewiesen. Dabei wurde Bezug genommen auf die Leitlinie der Deutschen Diabetes Gesellschaft [46], die „Clinical Practice Guidelines“ der australischen Gruppe pädiatrischer Endokrinologen [47] und die Leitlinien der Internationalen Gesellschaft für Kinder- und Jugenddiabetologie (International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes, ISPAD) [48-65]. Basierend auf diesen Leitlinien wurde – neben anderen im Bericht bereits genannten Zielgrößen – unter anderem die normale körperliche und psychosoziale Entwicklung der Kinder und Jugendlichen als sinnvolle Zielgröße angesehen.

Die Vermeidung von Entwicklungsstörungen wird auch vom Institut als relevante Zielgröße gesehen. Entwicklungsstörungen stellen langfristige Folgekomplikationen dar (z. B. durch fortgesetzten Insulinmangel). Das Auftreten von Entwicklungsstörungen wurde in der vorliegenden Nutzenbewertung daher unter dem Aspekt der langfristigen Folgekomplikationen subsumiert. Da das Fehlen einer expliziten Benennung dieser Zielgrößen offenbar zu Missverständnissen geführt hat, wurden die körperlichen und psychosozialen Entwicklungsstörungen im Abschlussbericht als separate Zielgrößen

dargestellt. In den verschiedenen Suchprozessen des Berichts wurden allerdings keine Studien identifiziert, die auf die Untersuchung dieser beiden Parameter ausgerichtet waren. Auch von den Stellungnehmenden wurden keine entsprechenden Studien – randomisierte oder adäquate nichtrandomisierte – genannt. Das Fazit des Berichts wurde um die Information der fehlenden Datenbasis zur Bewertung von Entwicklungsstörungen ergänzt.

6.7.2 Konsequenzen der Umstellung von Insulinanaloga auf Humaninsulin

Von einigen Stellungnehmenden wurde angemerkt, dass die Konsequenzen, die sich aus der Umstellung der Insulintherapie ergeben, in der Nutzenbewertung nicht untersucht worden seien. Die Notwendigkeit der Untersuchung dieses Aspekts wurde mit Bezug auf eine Auswertung patientenbezogener Verordnungsdaten betont, die zeigen würden, dass im Falle eines Verordnungsausschlusses der kurzwirksamen Insulinanaloga die Therapie von ca. 50 000 Kindern und Jugendlichen umgestellt werden müsse.

In der vorliegenden Untersuchung wurden keine adäquaten Studien identifiziert, in denen die Umstellung von kurzwirksamen Insulinanaloga auf Humaninsulin untersucht wurde. Auch wurden seitens der Stellungnehmenden im Rahmen der Anhörungsverfahren keine entsprechenden Studien genannt. Die Durchführung solcher Studien ist aber grundsätzlich möglich, wie z. B. eine randomisierte Studie zeigt, die die Umstellung von NPH (Neutrales Protamin Hagedorn)-Insulin auf Insulin Glargin untersucht [66]. Für die vorliegende Nutzenbewertung müssten solche Studien Kinder und Jugendliche mit einer stabilen Insulintherapie – unter Insulinanalogagabe – einschließen. Nach der Randomisierung würden diese Kinder entweder weiterhin Insulinanaloga erhalten oder auf Humaninsulin sozusagen „umgestellt“ werden. Wie in Tabelle 33 veranschaulicht war dies bei den in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien teilweise der Fall. Die Patienten wurden zum Teil mit Insulinanaloga vorbehandelt und nach Studieneintritt entweder dem Humaninsulinarm zugeteilt (2126) oder von der Vorbehandlung mit Humaninsulin auf die Gabe von Insulinanaloga umgestellt (1507, Z015, D3001). In keiner Studie fand sich jedoch eine auf die Vorbehandlung der Patienten ausgerichtete Subgruppenauswertung. In der Studie 2126 wurde der Umstellung zumindest insofern Rechnung getragen, als die ersten 8 Wochen der Studie als Dosisanpassungsphase für die Patienten, deren Vorbehandlung nicht der Studienmedikation entsprach, angesehen wurde. Die Auswertung dieses Zeitraums ergab zwar insgesamt eine höhere Rate an Hypoglykämien, statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen zeigten sich jedoch nicht (p jeweils $> 0,1$).

Tabelle 33: Vorbehandlung der Patienten mit kurzwirksamen Insulinen in den eingeschlossenen Studien

Vergleich Studie	Vorbehandlung		Kombination aus Insulinanaloga und Humaninsulin n (%)
	Insulinanaloga n (%)	Humaninsulin n (%)	
Aspart vs. Humaninsulin			
1507	0	41 (100 %)	0
Lispro vs. Humaninsulin			
Z015 (Subgruppe)	0	37 (100 %)	0
Aspart vs. Humaninsulin vs. Lispro			
2126	303 (80 %) ^a	96 (25 %) ^a	k. A. ^a
Glulisin vs. Lispro			
D3001	381 (67 %) ^b	132 (23 %) ^b	49 (9 %) ^b
<p>a: Die Prozentwerte summieren sich zu 105 % auf, da von den 378 eingeschlossenen Patienten einige sowohl kurzwirksame Insulinanaloga als auch kurzwirksames Humaninsulin erhalten haben. Es fanden sich diesbezüglich keine detaillierten Angaben.</p> <p>b: Eindeutige Angaben zur Vorbehandlung mit kurzwirksamen Insulinen lagen für 562 der 572 Patienten vor. Die Prozentangaben (eigene Berechnung) beziehen sich auf die 572 in die Studie eingeschlossenen Patienten.</p>			

Dies zeigt, dass die Untersuchung zur Umstellung von Kindern und Jugendlichen auf eine alternative Insulinart in Studien generell möglich ist und solche Studien auch von Ethikkommissionen genehmigt werden. Entsprechend durchgeführte, explizit auf die Umstellung von kurzwirksamen Insulinanaloga auf Humaninsulin ausgerichtete Studien wären in die Nutzenbewertung eingeschlossen worden.

In der von dem Stellungnehmenden beigebrachten Auswertung patientenbezogener Versorgungsdaten ist ergänzend zu erwähnen, dass diese sich auf Patienten mit einem Geburtsjahr ab 1980 bezieht; das heißt, dass auch über 18-Jährige in dieser Darstellung in einem möglicherweise relevanten Ausmaß enthalten sind. Diese Analyse kann daher nicht als repräsentativ für Kinder und Jugendliche angesehen werden.

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

6.7.3 Flexible Therapigestaltung

In einigen Stellungnahmen wurde von den Erfahrungen mit dem ergänzenden Einsatz mehrerer Insulinarten mit unterschiedlicher Kinetik berichtet. Aus Sicht der Stellungnehmenden ermöglicht die flexible Gabe dieser Insulinarten eine individuelle Therapigestaltung, die an die aktuellen Tagesgegebenheiten der Kinder und Jugendlichen angepasst ist.

Neben den geschilderten positiven Erfahrungen könnte die ergänzende Anwendung verschiedener Insulinarten aber auch Gefahren bergen. So wäre bspw. eine erhöhte Verwechslungsgefahr der Insuline untereinander denkbar. Letztlich ist eine adäquate, randomisierte Interventionsstudie zu fordern, die den offenen Fragen hinsichtlich der Vor- und Nachteile einer solchen Therapiestrategie im Versorgungsalltag Rechnung trägt. Dies könnte eine „Real World“-Studie mit randomisierter Zuordnung zu 2 Behandlungsgruppen sein, in der z. B. auf Ebene des Arztes zu einer „Welt“ mit und einer „Welt“ ohne Insulinanaloga randomisiert zugeordnet wird. Eine entsprechende „Real-World“-Studie ist z. B. für die Anwendung des inhalativen Insulins (Exubera®) durchgeführt worden und kann von ihrem Grundsatz her als Beispiel dienen [67,68].

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

6.7.4 Empfehlungen in Leitlinien

Aus Sicht der Stellungnehmenden widerspricht das Fazit der Nutzenbewertung den Empfehlungen von nationalen und internationalen evidenzbasierten Leitlinien. Beispielhaft wurde die S3-Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Diabetologie / Deutsche Diabetes Gesellschaft [69] bzw. die Leitlinie des National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) [70] genannt.

Die Methodik, die der Entwicklung von Leitlinien zugrunde liegt, entspricht nicht zwingend der einer Nutzenbewertung eines Arzneimittels, da Leitlinien ein anderes Ziel verfolgen. Ein ganz wesentlicher Unterschied ergibt sich schon dadurch, dass in die Leitlinienerstellung nicht regelhaft unpublizierte Daten einbezogen werden. Auch in der S3-Leitlinie wurden – nach Angaben der Stellungnehmenden – keine unpublizierten Daten berücksichtigt. Dies ist problematisch, da alle Studien mit Kindern und Jugendlichen über mindestens 24 Wochen unpubliziert sind. Davon unabhängig empfehlen beide Leitlinien, dass die Insulintherapie für Kinder und Jugendliche individuell ausgerichtet sein soll und dafür kurzwirksame Insulinanaloga oder Humaninsulin verwendet werden soll. Ein Widerspruch zu diesen Aussagen ist in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht zu erkennen. So kommt auch die Nutzenbewertung zu dem Ergebnis, dass es hinsichtlich Nutzen- und Schadenaspekten keinen Beleg für Unterschiede zwischen Insulinanaloga und Humaninsulin gibt. Dessen ungeachtet können die Kosten eines Arzneimittels ein Entscheidungskriterium für den Gemeinsamen Bundesausschuss hinsichtlich der Erstattungsfähigkeit sein. Angaben zu unterschiedlichen Kostenaufwendungen bei einer Therapie mit Insulinanaloga oder Humaninsulin fanden sich in der S3-Leitlinie allerdings nicht. In Bezug auf die Insulinpumpentherapie empfiehlt die S3-Leitlinie die Verwendung von kurzwirksamen Insulinanaloga. Die wissenschaftliche Aussagekraft der publizierten Literatur, die dieser Empfehlung zugrunde liegt, wurde gemäß den Angaben in der Leitlinie in die Klasse „IV“ eingeordnet; das heißt, die Evidenz beruht auf Berichten von Expertenausschüssen, Expertenmeinungen und / oder klinischer Erfahrung anerkannter Autoritäten. Aus dieser Evidenz wurde ein mittlerer Empfehlungsgrad abgeleitet.

Diese Evidenzlage – nämlich das Fehlen adäquater verblindeter Langzeitstudien zur Insulinpumpentherapie – spiegelt sich auch in der vorliegenden Nutzenbewertung wider und sollte Anlass sein, entsprechende Studien durchzuführen.

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

6.7.5 Berücksichtigung niedrigerer Evidenz

Von den Stellungnehmenden wurde kritisiert, dass von den 491 Arbeiten insgesamt sowie den 18 potenziell relevanten Publikationen keine in die Nutzenbewertung einging.

Durch die bibliografische Literaturrecherche wurde keine für die Nutzenbewertung relevante Studie identifiziert. Dabei ist aber zu beachten, dass von den 717 durch die Suchstrategie identifizierten Treffern (inklusive der Nachrecherche) 692 Dokumente nicht themenrelevant waren; das heißt, diese Studien schlossen keine Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 ein, es wurde nicht die Gabe kurzwirksamer Insulinanaloga untersucht oder es handelte sich nicht um Humanstudien. Mehr als 96 % der identifizierten Treffer wurden folglich nicht eingeschlossen, weil diese Dokumente keine Aussage zur Anwendung von kurzwirksamen Insulinanaloga bei Kindern und Jugendlichen mit Diabetes mellitus Typ 1 machten. Unter den verbleibenden 25 Dokumenten zum Thema befanden sich – neben 10 systematischen Übersichtsarbeiten – lediglich 15 Humanstudien zu kurzwirksamen Insulinanaloga bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1. Diese waren entweder keine Studien mit Kindern und Jugendlichen (7 Studien), die Kriterien für die Vergleichs- oder Prüfintervention waren verletzt (3 Studien), die zusätzliche Blutzucker senkende Behandlung war in den Behandlungsgruppen nicht vergleichbar (1 Studie) oder die Studien waren kürzer als 24 Wochen (4 Studien). Die Informationen aus den themenrelevanten Untersuchungen ließen somit keine Aussage zum Vergleich der kurzwirksamen Insulinanaloga mit Humaninsulin für die langfristige Behandlung von Kindern und Jugendlichen zu. Dass aus der bibliografischen Recherche keine relevanten Studien identifiziert wurden, ist nicht auf die angelegten Kriterien zurückzuführen, sondern darauf, dass Studien zur Untersuchung der kurzwirksamen Insulinanaloga bei Kindern und Jugendlichen entweder nicht durchgeführt wurden oder nicht publiziert sind. So wurden bspw. sämtliche in die Nutzenbewertung eingeschlossene Studien aufgrund fehlender Publikation nicht durch die bibliografische Suche, sondern allein durch die Anfrage bei den Herstellern und die Suche in Studienregistern identifiziert.

Weiterhin wurde von den Stellungnehmenden befürchtet, dass Informationen zur Lebensqualität in Studien enthalten sein könnten, die mit der angewandten Recherchestrategie nicht erfasst wurden. Auch wurde auf die Bedeutung der Evidenz aus nichtkontrollierten Beobachtungsstudien hingewiesen. Für die Erfassung von Hypoglykämien seien bspw. die Daten aus der Spontanberichterstattung und aus nichtinterventionellen Studien besser zur Beschreibung der tatsächlichen Hypoglykämiehäufigkeit geeignet als randomisierte kontrollierte Studien. Entsprechende Studien zur Lebensqualität bzw. zu Hypoglykämien wurden von den Stellungnehmenden nicht genannt.

Die Suchstrategie der vorliegenden Nutzenbewertung wurde entsprechend der allgemein üblichen Herangehensweise gemäß dem PICO-Schema erstellt. Diese identifiziert alle Studien zur Fragestellung, und zwar unabhängig davon, ob die in diesen Studien verwendeten Messinstrumente validiert oder nicht validiert sind. Die Validierung der verwendeten Messinstrumente bzw. der erhobenen Zielgrößen wird in einem zweiten Bearbeitungsschritt geprüft. Die Rationale für die ausschließliche Einbeziehung von randomisierten kontrollierten Studien zur Bewertung der Insulinanaloga für Kinder und Jugendliche wurde bereits in der Würdigung der Stellungnahmen zum Berichtsplan ausführlich diskutiert [71]. Eine Aussage zum Unterschied zweier Therapiealternativen hinsichtlich des Auftretens von Hypoglykämien anhand von nichtinterventionellen Studien oder Spontanberichterstattungen ist aus Sicht des IQWiG aufgrund der hohen Verzerrungsanfälligkeit nicht sinnvoll. Zudem liegen zu solchen Fragestellungen Daten aus randomisierten Studien vor.

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

6.7.6 Untersuchung schwerer Hypoglykämien

Von einem Stellungnehmenden wurde angemerkt, dass schwere Hypoglykämien bei Kindern unter 7 Jahren nicht als Zielgröße verwendet werden dürften. Als Grund wurde genannt, dass dies ein Studiendesign erfordere, welches die Entstehung schwerer Hypoglykämien mit einer ausreichend hohen Wahrscheinlichkeit einer Anzahl von Fällen begünstige, um statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen aufzudecken.

In Anbetracht des vorgebrachten Arguments ist es verwunderlich, dass vom Stellungnehmenden selbst Studien durchgeführt wurden (z. B. 2126 und 1507), in denen schwere Hypoglykämien eine Zielgröße im Rahmen der Sicherheitsauswertungen darstellen. Es wird vom IQWiG nicht angezweifelt, dass das Erleiden von schweren Hypoglykämien ein großes Risiko für Kinder und Jugendliche darstellt und der Vermeidung solcher Ereignisse daher ein großer Stellenwert zukommt. Umso notwendiger ist es aber, sich bei der Bewertung dieser Zielgröße und der Auswahl der Medikamente diesbezüglich auf verlässliche Daten zu stützen. Wenn eine Behauptung hinsichtlich eines Vorteils einer Behandlung belegt werden soll, sind dazu entsprechend gepowerte Studien erforderlich. Die Stärke einer systematischen Analyse wie des vorliegenden Berichts ist es, die Ergebnisse mehrerer – auch kleinerer – Studien zusammenzufassen. Durch die Stellungnahme ergab sich daher kein Änderungsbedarf.

6.7.7 Nennung zusätzlicher Daten für die Nutzenbewertung

Von einem Stellungnehmenden wurde auf die Studie Chase 2001 [72] hingewiesen. Nach Meinung der Stellungnehmenden zeige sich in dieser Studie nach der Markteinführung von Insulin Lispro eine Verbesserung der Stoffwechselkontrolle ohne eine gleichzeitige Zunahme der Anzahl schwerer Hypoglykämien. Es wurde gefordert, diese Daten in die Nutzenbewertung einzubeziehen.

Die Interpretation der Ergebnisse der Studie Chase 2001 kann nicht nachvollzogen werden. Ein Ziel dieser Beobachtungsstudie war es, den Einfluss der Markteinführung von Insulin Lispro im Jahr 1996 auf die Blutzuckerkontrolle und die Hypoglykämiehäufigkeit von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 – eingeteilt in 3 Altersgruppen der unter 18-Jährigen und 1 Altersgruppe der über 18-Jährigen – zu untersuchen. In keiner Altersgruppe der unter 18-Jährigen zeigte sich hinsichtlich des HbA1c-Werts nach 1 bzw. 2 Jahren ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin Lispro und Humaninsulin. Der in der Altersgruppe der über 18-Jährigen beobachtete Unterschied im HbA1c-Wert beruhte auf einem absoluten Unterschied von 0,16 Prozentpunkten zugunsten von Insulin Lispro. Die Relevanz dieses Unterschieds ist allerdings fraglich. Hinsichtlich des Auftretens schwerer Hypoglykämien werden in der Publikation lediglich die Ergebnisse für beide Behandlungsgruppen (Insulin Lispro und Humaninsulin) gemeinsam berichtet. Aus diesen Daten ist nicht ersichtlich, ob die gleichbleibende Hypoglykämierate ausschließlich auf Insulin Lispro zurückzuführen ist. Eine Untersuchung mit 7266 Patienten aus dem DPV-WISS-Datenbestand zeigte unter Alltagsbedingungen über den Zeitraum der Jahre 2000 bis 2005 diesbezüglich keinen Unterschied zwischen kurzwirksamen Insulinanaloga und Humaninsulin [73]. Unabhängig davon, dass der Studie keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen der Anwendung von Insulin Lispro und Humaninsulin zu entnehmen sind, kann auch allein vom Design der Studie her kein kausaler Zusammenhang zwischen der Markteinführung und der Verbesserung der Blutzuckerkontrolle hergestellt werden. Dies wird von den Autoren der Publikation explizit so benannt [72]. In der Diskussion der Studienergebnisse weisen sie darauf hin, dass neben der Markteinführung von Insulin Lispro alternative Erklärungen für die beobachteten Ergebnisse auch die Veränderung der Kohorte im Studienverlauf, die Fortschritte im Glukosemonitoring, die Insulinadministration, die gesteigerte Gewöhnung an das intensive Diabetesmanagement und Schulungsmaßnahmen sein können. Es ergab sich daher kein Änderungsbedarf für den vorliegenden Bericht.

In einer weiteren Stellungnahme wurde auf 2 Studien verwiesen [74,75], in denen unter Insulinanaloga die Anzahl nächtlicher Hypoglykämien geringer als unter Humaninsulin sei. Der Stellungnehmende hinterfragte, warum diese Daten nicht zumindest hinweisend herangezogen werden.

Das selektive Herausgreifen von Ergebnissen aus 2 vermeintlich „positiven“ Studien kann nicht als valide und vollständige Datenbasis angesehen werden. Zu diesem Zweck ist die systematische Suche nach publizierten und unpublizierten Studien notwendig. So wurden im Rahmen der Nutzenbewertung zu den kurzwirksamen Insulinanaloga zum Projekt A05-02 [7] weitere Studien zur Untersuchung dieser Fragestellung identifiziert. Davon unabhängig sind in beiden genannten Studien ausschließlich erwachsene Patienten eingeschlossen. Es ist somit nicht ohne Weiteres möglich, die beobachteten Ergebnisse auf Kinder und Jugendliche zu übertragen, zumal in den in die vorliegende Bewertung eingeschlossenen Studien mit Kindern und Jugendlichen hinsichtlich des Auftretens schwerer nächtlicher Hypoglykämien jeweils

kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen beobachtet wurde. Solche Ereignisse traten in den Studien allerdings sehr selten auf.

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

6.7.8 Studiendesign

Die Zulässigkeit von klinischen Studien mit Kindern zur Anwendung von kurzwirksamen Insulinanaloga wurde seitens der Stellungnehmenden angezweifelt. Als Grund wurde die randomisierte Zuteilung zu einem Therapieschema ohne Berücksichtigung der individuellen Therapiebedürfnisse genannt. Auch hinsichtlich der Verblindung von Studien wurde von den Stellungnehmenden die Forderung eines doppelblinden Studiendesigns zur Untersuchung von Lebensqualität und Folgekomplikationen als nicht erfüllbar angesehen. Dabei wurde auch auf die Notwendigkeit von Doppelinjektionen im Rahmen eines Double-Dummy-Designs und den damit verletzten Grundsatz der minimalen Belastung der eingeschlossenen Patienten hingewiesen. Auch sei in einem verblindeten Studiendesign die Anpassung der postprandialen Insulindosis an das Essverhalten nicht möglich, da die Unkenntnis des angewandten Insulins zu fehlgeleiteten Dosisanpassungen und nachfolgend zu einem erhöhten Hypoglykämierisiko führen könne.

Es ist unverständlich, inwiefern die Stellungnehmenden aus dem vorliegenden Bericht die Forderung nach Double-Dummy-Studien ableiten. Das Einschlusskriterium E6 des Berichts (siehe 4.1.6) legt eindeutig fest, dass sowohl verblindete als auch unverblindete randomisierte Studien in die Nutzenbewertung eingeschlossen wurden. Auch die vorgebrachten Argumente zur fehlenden Berücksichtigung der individuellen Therapiebedürfnisse bzw. des Grundsatzes der minimalen Belastung in randomisierten Studien können nicht nachvollzogen werden. Es ist durchaus möglich, randomisierte Studien zum Vergleich der kurzwirksamen Insulinanaloga mit Humaninsulin durchzuführen, in denen beide Insulinarten jeweils ohne vorgegebenen Spritz-Ess-Abstand angewendet werden. Nicht die Randomisierung, sondern die Vorgabe eines festen Spritz-Ess-Abstands für Humaninsulin ist in den eingeschlossenen Studien als ein Kritikpunkt anzusehen und schränkt die individuellen Therapiemöglichkeiten der Patienten in der Humaninsulin-Gruppe ein. Auch für Humaninsulin richtet sich der Injektionszeitpunkt u. a. nach den Ernährungsgewohnheiten, der körperlichen Aktivität und den allgemeinen Lebensumständen und kann somit individuell unterschiedlich sein. Auch die Fachinformationen zu Humaninsulin geben keinen festen SEA vor, sondern weisen darauf hin, dass innerhalb von 30 Minuten nach der Gabe eine Mahlzeit eingenommen werden soll [76,77]. Diese Möglichkeit eines flexiblen Anwendungszeitraums blieb in den eingeschlossenen Studien allerdings unberücksichtigt. Problematisch ist demnach nicht das Kriterium „Randomisierung“, sondern die Art und Weise, dass in den (primär herstellergesponserten) Studien die Patienten in der Humaninsulin-Gruppe in der Regel unnötig in ihrer Therapiefreiheit eingeschränkt wurden.

Die Frage nach der Möglichkeit einer Verblindung von Studien zur postprandialen Gabe der Insulinaloga bzw. von Humaninsulin stellt sich für den vorliegenden Bericht nicht, da Humaninsulin für diese Art der Anwendung nicht zugelassen ist. Eine verblindete randomisierte Studie zur postprandialen Anwendung wäre aber zum Vergleich der Insulinaloga untereinander durchführbar. Unabhängig von der postprandialen Gabe ist es im Übrigen unerklärlich, weshalb für die Studie D3001 zum Vergleich von Insulin Glulisin mit Insulin Lispro ein offenes Design gewählt wurde.

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

6.7.9 Übermittlung von Daten seitens der Firma Lilly

Die Firma Lilly weist in ihrer Stellungnahme darauf hin, dass die zur Verfügung gestellten Subgruppenanalysen entgegen den Angaben im Bericht vollständig und transparent seien, und fordert die Berichtigung dieser Angaben.

Dieser Forderung kann nicht entsprochen werden. Für die Studie Z015 wurden u. a. die Auswertungen zu Hypoglykämien für die 3 Kategorien „bestätigte“, „allein auf Blutzuckermessung beruhende“ und „symptomatische“ Hypoglykämien sowie zu sonstigen unerwünschten Ereignissen angefragt. Dabei wurde jeweils um die Angabe der Patientenanzahl, die über den gesamten Studienzeitraum mindestens ein solches Ereignis erlitten hat, sowie die Anzahl der Ereignisse insgesamt gebeten.

Die zu den Hypoglykämien übermittelten Auswertungen enthielten Angaben zur Anzahl der Patienten mit Ereignissen zu verschiedenen Zeitpunkten im Studienverlauf. Zusätzlich war angegeben, ob die beobachteten Ereignisse „immer“, „mindestens einmal“ oder „nie“ die Kriterien einer Hypoglykämie (gemäß den jeweiligen genannten 3 Kategorien) erfüllen. Die übermittelten Daten waren allerdings nicht konsistent, weil die Anzahl der Patienten mit Ereignissen in einem bestimmten Studienzeitraum nicht mit der Anzahl über den gesamten Zeitraum konsistent war. Die Anzahl der Patienten mit Ereignissen über den gesamten Studienverlauf konnte daher nicht dargestellt werden.

Hinsichtlich der sonstigen unerwünschten Ereignisse enthielten die übermittelten Dokumente lediglich eine Auflistung der einzelnen Ereignisse (Problem der Mehrfachnennung). Die angefragten Informationen zur Anzahl der Patienten, die über den gesamten Studienzeitraum ein Ereignis erlitten, waren den Unterlagen somit nicht zu entnehmen. Die unvollständige Übermittlung ist in diesem Fall allerdings nicht als gravierend anzusehen. Zum einen zeigte sich in der anderen Studie zum Vergleich von Insulin Lispro mit Humaninsulin (2126; 191 Patienten) kein Unterschied hinsichtlich der Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse, zum anderen lag in beiden Studien kein Unterschied hinsichtlich des Auftretens von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen vor. Es ist somit nicht davon auszugehen, dass

die fehlenden Daten der Firma Lilly die Gesamtaussage des Berichts zu den unerwünschten Ereignissen geändert hätten.

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

6.7.10 Sonstige Stellungnahmen zur Berichtsmethodik

Ergebnisse aus Subgruppen

Ein Stellungnehmender beurteilte das methodische Vorgehen, Ergebnisse von Subgruppen zu berücksichtigen, in denen mindestens 10 Kinder/Jugendliche pro Behandlungsarm eingeschlossen waren, als wenig aussagekräftig. Er wies darauf hin, dass es sich bei den meisten Zielgrößen des Berichts um seltene Ereignisse handele, die größere Stichproben erforderten.

Es ist richtig, dass die Anzahl der Patienten und die Häufigkeit der zu beobachtenden Ereignisse in einer Studie einen entscheidenden Einfluss auf die Aussagekraft der Studie haben. Dennoch ist es sinnvoll, auch Studien mit einer geringen Anzahl an Patienten in die Nutzenbewertung einzuschließen. Diese können in einer Meta-Analyse zusammengefasst ausgewertet werden und damit zum Erkenntnisgewinn beitragen.

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

Sensitivitätsanalysen

Von einem Stellungnehmenden wurde angemerkt, dass die vorab geplanten Sensitivitätsanalysen zur Bedeutung des Verzerrungspotenzials in der Nutzenbewertung fehlten.

Die Durchführung entsprechender Sensitivitätsanalysen wurde als nicht erforderlich angesehen, da anhand der Betrachtung der Einzeldaten kein Informationszugewinn durch eine Sensitivitätsanalyse zu erwarten war. Dies wurde in Abschnitt 5.4 deutlicher dargestellt.

Darstellung numerischer Auffälligkeiten

Von einem Stellungnehmenden wurde angemerkt, dass die Bezeichnung „numerische Auffälligkeit“ bei fehlender statistischer Signifikanz wissenschaftlich ungewöhnlich sei und zudem im Bericht unausgewogen verwendet werde.

Die Verwendung dieser Bezeichnung wurde im vorliegenden Bericht von der Gesamtschau der absoluten und relativen Werte der Ergebnisse sowie dem p-Wert des beobachteten Gruppenunterschieds abhängig gemacht. Lediglich für die Ergebnisse zu diabetischen Ketoazidosen wurde demnach ein auffälliger numerischer Unterschied konstatiert. Dieser

ergab sich aus der Studie 2126, nicht aber der Studie 1507. Dies wurde in der vorliegenden Nutzenbewertung klargestellt. Der Vorwurf einer unausgewogenen Verwendung kann nicht nachvollzogen werden. Davon unabhängig ist die Deklaration eines Unterschieds zwischen 2 Behandlungsgruppen als „numerisch auffällig“ eine Bewertungssache, aus der für die Formulierung des Fazits keine Schlussfolgerungen hinsichtlich der Festlegung eines Belegs oder Hinweises gezogen wurden.

7 Fazit

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

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

8 Liste der eingeschlossenen Studien

Studie 1507 (Insulin Aspart vs. Humaninsulin)

Novo Nordisk. A multicentre open label 29 weeks three armed efficacy and safety study with two arms randomised and one arm with fixed allocation to CSII comparing insulin NovoRapid multiple injection or CSII with Actrapid multiple injection in diabetes type 1 children below 7 years of age; a phase III trial; trial ID ANA-1507; integrated clinical trial report amendment no. 1 [unveröffentlicht]. 2005.

Novo Nordisk. A multicentre open label 29 weeks three armed efficacy and safety study with two arms randomised and one arm with fixed allocation to CSII comparing insulin NovoRapid multiple injection or CSII with Actrapid multiple injection in diabetes type 1 children below 7 years of age: trial ID ANA-1507; integrated clinical trial report [online]. In: Novo Nordisk Clinical Trial Registry. 27.12.2005 [Zugriff: 10.06.2009]. URL: http://www.novonordisk-trials.com/website/pdf/registry/bin_20070629-112035-622.pdf.

Studie 2126 (Insulin Aspart vs. Humaninsulin vs. Insulin Lispro)

Novo Nordisk. Basal/bolus therapy with insulin aspart (NovoLog) versus regular human insulin (Novolin R) or insulin lispro (Humalog) in combination with NPH: an open-label, randomized, parallel-group, multicenter study in children and adolescents with type 1 diabetes; a phase IIIB trial; trial ID ANA-2126; integrated clinical trial report [unveröffentlicht]. 2005.

Novo Nordisk. Basal/bolus therapy with insulin aspart (NovoLog) versus regular human insulin (Novolin) or insulin lispro (Humalog) in combination with NPH: an open-label, randomized, parallel-group, multicenter study in children and adolescents with type 1 diabetes: trial ID ANA-2126; synopsis [online]. In: Novo Nordisk Clinical Trial Registry. 29.06.2006 [Zugriff: 10.06.2009]. URL: http://novonordisk-trials.com/website/pdf/registry/bin_20080228-083208-428.pdf.

Studie Z015 (Insulin Lispro vs. Humaninsulin)

Lilly. LY275585 vs. Humulin R: pre-meal therapy in new patients with type 1 diabetes; trial ID F3Z-MC-IOAE; clinical study report. 1994.

Lilly. IQWiG request: subgroup analysis of F3Z-MC-IOAE [unveröffentlicht].

Studie D3001 (Insulin Glulisin vs. Insulin Lispro)

Sanofi Aventis. Efficacy and safety of insulin glulisine compared with insulin lispro in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus: a 26-week, multicenter, open, parallel-

group clinical trial; study number EFC6096 (HMR1964D-3001); clinical study report [unveröffentlicht]. 2007.

Sanofi-Aventis. Efficacy and safety of insulin glulisine compared with insulin lispro in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus: a 26-week, multicenter, open, parallel-group clinical trial: study code EFC6096 (HMR1964D-3001) [online]. In: Clinical Study Results Database. 11.03.2008 [Zugriff: 10.06.2009]. URL: http://pdf.clinicalstudyresults.org/documents/company-study_3551_0.pdf.

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 [online]. 2002 [Zugriff: 17.06.2009]. (Steer: Succinct and Timely Evaluated Evidence Review; Band 2(4)). URL: [http://www.wihrd.soton.ac.uk/projx/signpost/steers/STEER_2002\(4\).pdf](http://www.wihrd.soton.ac.uk/projx/signpost/steers/STEER_2002(4).pdf).
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. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Kurzwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1: Abschlussbericht; Auftrag A05-02 [online]. 30.03.2007 [Zugriff: 26.08.2008]. (IQWiG-Berichte; Band 22). URL: http://www.iqwig.de/download/A05-02_Abschlussbericht_Kurzwirksame_Insulinanaloga_bei_Diabetes_mellitus_Typ_1.pdf.
8. World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: report of a WHO consultation; part 1; diagnosis and classification of diabetes mellitus [online]. 1999 [Zugriff: 26.05.2009]. URL: http://www.diabetes.com.au/pdf/who_report.pdf.
9. Sanofi Aventis. Apidra 100 Einheiten/ml Injektionslösung in einer Patrone: Fachinformation [online]. 06.2008 [Zugriff: 10.06.2009]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
10. European Medicines Agency. ICH Topic E 11: clinical investigation of medicinal products in the paediatric population; step 5 [online]. 01.2001 [Zugriff: 26.05.2009]. URL: <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ich/271199en.pdf>.
11. European Medicines Agency. Note for guidance on clinical investigation of medicinal products in the treatment of diabetes mellitus [online]. 30.05.2002 [Zugriff: 26.05.2009]. URL: <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ewp/108000en.pdf>.

12. Moher D, Schulz KF, Altman DG. The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomised trials. *Lancet* 2001; 357(9263): 1191-1194.
13. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Vereinbarung über die vertrauliche Behandlung von Unterlagen [online]. 19.08.2005 [Zugriff: 11.05.2009]. URL: <http://www.iqwig.de/download/IQWiG-VFA-Mustervertrag.pdf>.
14. Lange S. The all randomized / full analysis set (ICH E9): may patients be excluded from the analysis? *Drug Inf J* 2001; 35: 881-891.
15. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986; 7(3): 177-188.
16. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003; 327(7414): 557-560.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. Novo Nordisk. A multicentre open label 29 weeks three armed efficacy and safety study with two arms randomised and one arm with fixed allocation to CSII comparing insulin NovoRapid multiple injection or CSII with Actrapid multiple injection in diabetes type 1 children below 7 years of age: trial ID ANA-1507; integrated clinical trial report [online]. In: Novo Nordisk Clinical Trial Registry. 27.12.2005 [Zugriff: 10.06.2009]. URL: http://www.novonordisk-trials.com/website/pdf/registry/bin_20070629-112035-622.pdf.
21. Novo Nordisk. A multicentre open label 29 weeks three armed efficacy and safety study with two arms randomised and one arm with fixed allocation to CSII comparing insulin NovoRapid multiple injection or CSII with Actrapid multiple injection in diabetes type 1 children below 7 years of age; a phase III trial; trial ID ANA-1507; integrated clinical trial report amendment no. 1 [unveröffentlicht]. 2005.

22. Novo Nordisk. Basal/bolus therapy with insulin aspart (NovoLog) versus regular human insulin (Novolin) or insulin lispro (Humalog) in combination with NPH: an open-label, randomized, parallel-group, multicenter study in children and adolescents with type 1 diabetes: trial ID ANA-2126; synopsis [online]. In: Novo Nordisk Clinical Trial Registry. 29.06.2006 [Zugriff: 10.06.2009]. URL: http://novonordisk-trials.com/website/pdf/registry/bin_20080228-083208-428.pdf.
23. Novo Nordisk. Basal/bolus therapy with insulin aspart (NovoLog) versus regular human insulin (Novolin R) or insulin lispro (Humalog) in combination with NPH: an open-label, randomized, parallel-group, multicenter study in children and adolescents with type 1 diabetes; a phase IIIB trial; trial ID ANA-2126; integrated clinical trial report [unveröffentlicht]. 2005.
24. Sanofi-Aventis. Efficacy and safety of insulin glulisine compared with insulin lispro in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus: a 26-week, multicenter, open, parallel-group clinical trial: study code EFC6096 (HMR1964D-3001) [online]. In: Clinical Study Results Database. 11.03.2008 [Zugriff: 10.06.2009]. URL: http://pdf.clinicalstudyresults.org/documents/company-study_3551_0.pdf.
25. Sanofi Aventis. Efficacy and safety of insulin glulisine compared with insulin lispro in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus: a 26-week, multicenter, open, parallel-group clinical trial; study number EFC6096 (HMR1964D-3001); clinical study report [unveröffentlicht]. 2007.
26. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. *Comput Stat Data Anal* 1994; 17(5): 555-574.
27. Patient-Reported outcome and Quality of Life Instruments Database [online]. 2009 [Zugriff: 26.05.2009]. URL: <http://www.proqolid.org>.
28. American Diabetes Association Workgroup on Hypoglycemia. Defining and reporting hypoglycemia in diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28(5): 1245-1249.
29. Effect of intensive diabetes treatment on the development and progression of long-term complications in adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus: Diabetes Control and Complications Trial. *J Pediatr* 1994; 125(2): 177-188.
30. Danne T, Battelino T, Jarosz-Chobot P, Kordonouri O, Pankowska E, Ludvigsson J et al. Establishing glycaemic control with continuous subcutaneous insulin infusion in children and adolescents with type 1 diabetes: experience of the PedPump Study in 17 countries. *Diabetologia* 2008; 51(9): 1594-1601.

31. Heidtmann B, Lepler R, Klinkert C, Deiss D, Grabert M, Holl RW. Diabetes mellitus Typ 1: Insulinpumpentherapie bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland. *Monatsschrift Kinderheilkd* 153(10): 947-953.
32. 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.
33. Pankowska E, Blazik M, Dziechciarz P, Szybowska A, Szajewska H. Continuous subcutaneous insulin infusion vs. multiple daily injections in children with type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized control trials. *Pediatr Diabetes* 2009; 10(1): 52-58.
34. Hanaire-Broutin H, Melki V, Bessieres-Lacombe S, Tauber JP. Comparison of continuous subcutaneous insulin infusion and multiple daily injection regimens using insulin lispro in type 1 diabetic patients on intensified treatment: a randomized study. *Diabetes Care* 2000; 23(9): 1232-1235.
35. Pickup J, Mattock M, Kerry S. Glycaemic control with continuous subcutaneous insulin infusion compared with intensive insulin injections in patients with type 1 diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2002; 324(7339): 705.
36. Colquitt J, Royle P, Waugh N. Are analogue insulins better than soluble in continuous subcutaneous insulin infusion? Results of a meta-analysis. *Diabet Med* 2003; 20(10): 863-866.
37. Windeler J, Lange S. Events per person year: a dubious concept. *BMJ* 1995; 310(6977): 454-456.
38. Ingersoll GM, Marrero DG. A modified quality-of-life measure for youths: psychometric properties. *Diabetes Educ* 1991; 17(2): 114-118.
39. Ingersoll GM. Diabetes Quality of Life for Youth scale (DQOLY) [online]. In: Patient-Reported Outcome and Quality of life Instruments Database. 09.2007 [Zugriff: 25.05.2009]. URL: http://www.proqolid.org/proqolid/instruments/diabetes_quality_of_life_for_youth_scale_dqoly.
40. Matza LS, Swensen AR, Flood EM, Secnik K, Leidy NK. Assessment of health-related quality of life in children: a review of conceptual, methodological, and regulatory issues. *Value Health* 2004; 7(1): 79-92.

41. Center for Drug Evaluation and Research, Center for Biologics Evaluation and Research, Center for Devices and Radiological Health. Guidance for industry: patient-reported outcome measures; use in medical product development to support labeling claims; draft guidance. *Health Qual Life Outcomes* 2006; 4: 79.
42. Banerjee S, Tran K, Li H, Cimon K, Daneman D, Simpson S et al. Short-acting insulin analogues for diabetes mellitus: meta-analysis of clinical outcomes and assessment of cost-effectiveness. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2007. (Technology Report; Band 87). URL: http://www.cadth.ca/media/pdf/341A_Insulin_tr_e.pdf.
43. Tupola S, Komulainen J, Jääskeläinen J, Sipilä I. Post-prandial insulin lispro vs. human regular insulin in prepubertal children with type 1 diabetes mellitus. *Diabet Med* 2001; 18(8): 654-658.
44. Bland JM, Altman DG. Analysis of continuous data from small samples. *BMJ* 2009; 338: a3166.
45. Altman DG, Bland JM. Parametric v non-parametric methods for data analysis. *BMJ* 2009; 338: a3167.
46. Danne T, Beyer P, Etspüler J, Heidtmann B, Holl RW, Holterhus PM et al. Diabetes mellitus im Kindes- und Jugendalter. *Diabetologie und Stoffwechsel* 2008; 3(Suppl 2): S181–S185.
47. Australasian Paediatric Endocrine Group. Clinical practice guidelines: type 1 diabetes in children and adolescents. Canberra: National Health and Medical Research Council; 2005. URL: http://www.nhmrc.gov.au/publications/synopses/_files/cp102.pdf.
48. Aslander-van Vliet E, Smart C, Waldron S. Nutritional management in childhood and adolescent diabetes. *Pediatr Diabetes* 2007; 8(5): 323-339.
49. Bangstad HJ, Danne T, Deeb LC, Jarosz-Chobot P, Urakami T, Hanas R. Insulin treatment. ISPAD clinical practice consensus guidelines 2006-2007. *Pediatr Diabetes* 2007; 8(2): 88-102.
50. Betts P, Brink SJ, Swift PG, Silink M, Wolfsdorf J, Hanas R. Management of children with diabetes requiring surgery. *Pediatr Diabetes* 2007; 8(4): 242-247.
51. Brink S, Laffel L, Likitmaskul S, Liu L, Maguire AM, Olsen B et al. Sick day management in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes* 2007; 8(6): 401-407.
52. Clarke W, Jones T, Rewers A, Dunger D, Klingensmith GJ. Assessment and management of hypoglycemia in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes* 2008; 9(2): 165-174.

53. Couper J, Donaghue K. Phases of diabetes. *Pediatr Diabetes* 2007; 8(1): 44-47.
54. Court JM, Cameron FJ, Berg-Kelly K, Swift PG. Diabetes in adolescence. *Pediatr Diabetes* 2008; 9(3 Pt 1): 255-262.
55. Craig ME, Hattersley A, Donaghue K. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2006-2007: definition, epidemiology and classification. *Pediatr Diabetes* 2006; 7(6): 343-351.
56. Delamater AM. Psychological care of children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes* 2007; 8(5): 340-348.
57. Donaghue KC, Chiarelli F, Trotta D, Allgrove J, Dahl-Jorgensen K. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2006-2007: microvascular and macrovascular complications. *Pediatr Diabetes* 2007; 8(3): 163-170.
58. Hanas R, Donaghue K, Klingensmith G, Swift PG. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2006-2007. *Pediatr Diabetes* 2006; 7(6): 341-342.
59. Hattersley A, Bruining J, Shield J, Njolstad P, Donaghue K. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2006-2007: the diagnosis and management of monogenic diabetes in children. *Pediatr Diabetes* 2006; 7(6): 352-360.
60. Kordonouri O, Maguire AM, Knip M, Schober E, Lorini R, Holl RW et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2006-2007: other complications and associated conditions. *Pediatr Diabetes* 2007; 8(3): 171-176.
61. O'Riordan SM, Robinson PD, Donaghue KC, Moran A. Management of cystic fibrosis-related diabetes. *Pediatr Diabetes* 2008; 9(4 Pt 1): 338-344.
62. Rewers M, Pihoker C, Donaghue K, Hanas R, Swift P, Klingensmith GJ. Assessment and monitoring of glycemic control in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes* 2007; 8(6): 408-418.
63. Robertson K, Adolfsson P, Riddell MC, Scheiner G, Hanas R. Exercise in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes* 2008; 9(1): 65-77.
64. Swift PG. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2006-2007: diabetes education. *Pediatr Diabetes* 2007; 8(2): 103-109.
65. Wolfsdorf J, Craig ME, Daneman D, Dunger D, Edge J, Lee WR et al. Diabetic ketoacidosis. *Pediatr Diabetes* 2007; 8(1): 28-43.
66. Bolli GB, Songini M, Trovati M, Del Prato S, Ghirlanda G, Cordera R et al. Lower fasting blood glucose, glucose variability and nocturnal hypoglycaemia with glargine vs NPH basal insulin in subjects with type 1 diabetes. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2009; 19(8): 571-579.

67. Freemantle N, Strack TR. Will availability of inhaled human insulin (Exubera) improve management of type 2 diabetes? The design of the Real World Trial. *Trials* 2006; 7: 25.
68. Freemantle N, Blonde L, Bolinder B, Gerber RA, Hobbs FD, Martinez L et al. Real-world trials to answer real-world questions. *Pharmacoeconomics* 2005; 23(8): 747-754.
69. Holterhus PM, Bürger-Büsing J, Danne T, Etspüler J, Heidtmann B, Holl RW et al. Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Kindes- und Jugendalter [online]. 09.04.2009 [Zugriff: 14.09.2009]. URL: http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/redaktion/mitteilungen/leitlinien/EBL_Kindesalter_2009.pdf.
70. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. Type 1 diabetes: diagnosis and management of type 1 diabetes in children and young people. London: RCOG Press. URL: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG015ChildrenFullGuidelineUpdate.pdf>.
71. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Kurzwirksame Insulinanaloga bei Kindern und Jugendlichen mit Diabetes mellitus Typ 1: Dokumentation und Würdigung der Stellungnahmen zum Berichtsplan; Auftrag A08-01 [online]. 02.03.2009 [Zugriff: 14.09.2009]. URL: http://www.iqwig.de/download/A08-01_DWSB_Kurzwirksame_Insulinanaloga_bei_Kindern_und_Jugendlichen.pdf.
72. Chase HP, Lockspeiser T, Peery B, Shepherd M, MacKenzie T, Anderson J et al. The impact of the diabetes control and complications trial and humalog insulin on glycohemoglobin levels and severe hypoglycemia in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2001; 24(3): 430-434.
73. Wagner VM, Rosenbauer J, Grabert M, Holl RW. Severe hypoglycemia, metabolic control, and diabetes management in young children with type 1 diabetes using insulin analogs: a follow-up report of a large multicenter database. *Eur J Pediatr* 2008; 167(2): 241-242.
74. 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.
75. 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.
76. Novo Nordisk. Actrapid: Fachinformation [online]. 12.2008 [Zugriff: 14.09.2009]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
77. B. Braun. Insulin B. Braun Rapid 100 I.E./ml: Fachinformation [online]. 03.2007 [Zugriff: 15.09.2009]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

78. 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.
79. 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.
80. 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.
81. 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.
82. 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.
83. 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.
84. Danne T, Rastam J, Odendahl R, Nake A, Schimmel U, Szczepanski R et al. Parental preference of prandial insulin aspart compared with preprandial human insulin in a basal-bolus scheme with NPH insulin in a 12-wk crossover study of preschool children with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2007; 8(5): 278-285.
85. Bode B, Steed R, Davidson P. Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII): a study comparing lispro to regular human insulin. *Diabetes* 1997; 46(Suppl 1): 167.
86. 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.
87. Novo Nordisk. Insulin aspart (insulin analogue X14) versus Novolin R, in combination therapy with Novolin NPH in the treatment of pediatric patients with IDDM: an open-labeled, randomized, parallel group, multi-center study; trial ID ANA/DCD/060/USA; integrated clinical trial report [unveröffentlicht]. 2002.
88. Lilly. Insulin lispro versus Humulin R in prepubertal children with type I diabetes: study F3Z-MC-IOCF; clinical study synopsis [unveröffentlicht].

89. Lilly. Insulin lispro versus Humulin R in adolescent patients with type I diabetes: study F3Z-MC-IOBJ; clinical study summary [unveröffentlicht]. 1997.
90. Novo Nordisk. Meal-related insulin aspart therapy versus meal related human insulin therapy in children 2-6 years of age with type 1 diabetes, a multi-centre randomised, open-labelled, crossover, safety and efficacy trial; a phase 4 study; trial ID ANA-1415; integrated clinical trial report [unveröffentlicht]. 2004.
91. Higgins JPT, Green S (Ed). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Chichester: Wiley; 2008.
92. 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.

Anhang A – Suchstrategien**Datum der letzten Recherche:** 29.06.2009**Suchmaske:** Ovid**Datenbanken:** MEDLINE

MEDLINE In-Process & Other Non-Indexed Citations

MEDLINE Daily Update

Zeitraum der Recherche: 2006 bis 2009

ID	Suchformulierung
1	(Lyspro\$ or Lispro\$).ti,ab,ot.
2	(Lys\$B28 or B28Lys\$ or (lys\$ adj1 B28)).ti,ab,ot.
3	(Pro\$B29 or B29Pro\$ or (pro\$ adj1 B29)).ti,ab,ot.
4	humalog\$.ti,ab,ot.
5	133107-64-9.rn.
6	or/1-5
7	(insulin\$ adj1 aspart\$).ti,ab,ot.
8	(Asp\$B28 or B28Asp\$ or (asp\$ adj1 B28)).ti,ab,ot.
9	(Novorapid\$ or Novolog\$).ti,ab,ot.
10	or/7-9
11	(Glulisin\$ or Glulysin\$).ti,ab,ot.
12	(Glu\$B29 or B29Glu\$ or (glu\$ adj1 B29)).ti,ab,ot.
13	(Lys\$B3 or B3Lys\$ or (lys\$ adj1 B3)).ti,ab,ot.
14	Apidra\$.ti,ab,ot.
15	207748-29-6.rn.
16	or/11-15
17	(insulin\$ adj6 (analog\$ or derivat\$)).ti,ab,ot.
18	((shortacting or fastacting or rapidacting) adj6 insulin\$).ti,ab,ot.
19	((short\$ or fast\$ or rapid\$) adj1 acting adj6 insulin\$).ti,ab,ot.
20	((novel or new) adj6 insulin\$).ti,ab,ot.
21	exp insulin/aa
22	or/17-21
23	or/6,10,16,22
24	exp Diabetes Mellitus/
25	diabet\$.ti,ab,ot.
26	IDDM.ti,ab,ot.
27	(T1DM or (T1 adj1 DM)).ti,ab,ot.
28	or/24-27
29	RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL.pt.
30	CONTROLLED CLINICAL TRIAL.pt.
31	RANDOMIZED CONTROLLED TRIALS AS TOPIC/
32	RANDOMIZED CONTROLLED TRIALS/
33	RANDOM ALLOCATION/
34	DOUBLE BLIND METHOD/
35	SINGLE BLIND METHOD/

36	or/29-35
37	ANIMAL/ not HUMAN/
38	36 not 37
39	CLINICAL TRIAL.pt.
40	exp CLINICAL TRIALS AS TOPIC/
41	(clinic\$ adj25 trial\$.tw.
42	((singl\$ or doubl\$ or trebl\$ or tripl\$) adj (blind\$ or mask\$)).tw.
43	PLACEBOS/
44	placebo\$.tw.
45	random\$.tw.
46	RESEARCH DESIGN/
47	(latin adj square).tw.
48	or/39-47
49	48 not 37
50	38 or 49
51	cochrane database of systematic reviews.jn.
52	search.tw.
53	meta analysis.pt.
54	MEDLINE.tw.
55	systematic review.tw.
56	or/51-55
57	or/50,56
58	and/23,28,57

Suchoberfläche: Pubmed

Datenbanken: Medline (Segment: in process und publisher)

ID	Suchformulierung
#1	Search Lyspro*[TIAB] OR Lispro*[TIAB]
#2	Search insulin LISPRO [Substance Name]
#3	Search Lys*B28[TIAB] OR B28Lys*[TIAB] OR (lys*[TIAB] AND B28[TIAB])
#4	Search Pro*B29[TIAB] OR B29Pro*[TIAB] OR (pro*[TIAB] AND B29[TIAB])
#5	Search humalog*[TIAB]
#6	Search #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5
#7	Search insulin*[TIAB] AND aspart*[TIAB]
#8	Search Asp*B28[TIAB] OR B28Asp*[TIAB] OR (asp*[TIAB] AND B28[TIAB])
#9	Search Novorapid*[TIAB] OR Novolog*[TIAB]
#10	Search "insulin, Asp(B28)- "[Substance Name]
#11	Search #7 OR #8 OR #9 OR #10
#12	Search Glulisin*[TIAB] OR Glulysin*[TIAB]
#13	Search Glu*B29[TIAB] OR B29Glu*[TIAB] OR (glu*[TIAB] AND B29[TIAB])
#14	Search Lys*B3[TIAB] OR B3Lys*[TIAB] OR (lys*[TIAB] AND B3[TIAB])
#15	Search Apidra*[TIAB]
#16	Search insulin glulisine [Substance Name]
#17	Search #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16

#18	Search insulin* [TIAB] AND (analog*[TIAB] OR derivat*[TIAB])
#19	Search (shortacting[TIAB] OR fastacting[TIAB] OR rapidacting [TIAB]) AND insulin*[TIAB]
#20	Search (short*[TIAB] OR fast*[TIAB] OR rapid*[TIAB]) AND acting [TIAB] AND insulin*[TIAB]
#21	Search (novel[TIAB] OR new [TIAB]) AND insulin*[TIAB]
#22	Search #18 OR #19 OR #20 OR #21
#23	Search diabet*[TIAB]
#24	Search IDDM[TIAB]
#25	Search T1DM[TIAB] OR (T1[TIAB] AND DM[TIAB])
#26	Search #23 OR #24 OR #25
#27	Search clinic* [TIAB] AND trial*[TIAB]
#28	Search (singl*[TIAB] OR doubl*[TIAB] OR trebl*[TIAB] OR tripl*[TIAB]) AND (blind*[TIAB] OR mask*[TIAB])
#29	Search placebo*[TIAB]
#30	Search random*[TIAB]
#31	Search latin[TIAB] AND square[TIAB]
#32	Search search[TIAB]
#33	Search MEDLINE[TIAB]
#34	Search systematic[TIAB] AND review[TIAB]
#35	Search #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34
#36	Search in process[sb] OR publisher [sb]
#38	Search #36 AND #26 AND (#6 OR #11 OR #17)
#39	Search #36 AND #35 AND #26 AND #22
#40	Search #38 OR #39

Suchmaske: Ovid

Datenbanken: EMBASE 1980 to 2008 Week 41

Zeitraum der Recherche: 2006 bis 2009

ID	Suchformulierung
1	Insulin Lispro/
2	(Lyspro\$ or Lispro\$).ti,ab,ot.
3	(Lys\$B28 or B28Lys\$ or (lys\$ adj1 B28)).ti,ab,ot.
4	humalog\$.ti,ab,ot.
5	(Pro\$B29 or B29Pro\$ or (pro\$ adj1 B29)).ti,ab,ot.
6	133107-64-9.rm.
7	ot/1-6
8	Insulin Aspart/
9	(insulin\$ adj1 aspart\$).ti,ab,ot.
10	(Asp\$B28 or B28Asp\$ or (asp\$ adj1 B28)).ti,ab,ot.
11	(Novorapid\$ or Novolog\$).ti,ab,ot.
12	ot/8-11
13	Insulin Glulisine/
14	(Glulisin\$ or Glulysin\$).ti,ab,ot.

15	(Glu\$B29 or B29Glu\$ or (glu\$ adj1 B29)).ti,ab,ot.
16	(Lys\$B3 or B3Lys\$ or (lys\$ adj1 B3)).ti,ab,ot.
17	Apidra\$.ti,ab,ot.
18	207748-29-6.rn.
19	or/13-18
20	(insulin\$ adj6 (analog\$ or derivat\$)).ti,ab,ot.
21	((shortacting or fastacting or rapidacting) adj6 insulin\$).ti,ab,ot.
22	((short\$ or fast\$ or rapid\$) adj1 acting adj6 insulin\$).ti,ab,ot.
23	((novel or new) adj6 insulin\$).ti,ab,ot.
24	Insulin Derivative/
25	or/20-24
26	or/7,12,19,25
27	exp Diabetes Mellitus/
28	diabet\$.ti,ab,ot.
29	IDDM.ti,ab,ot.
30	(T1DM or (T1 adj1 DM)).ti,ab,ot.
31	or/27-30 [Diabetes]
32	((singl\$ or doubl\$ or trebl\$ or tripl\$) adj (blind\$ or mask\$)).tw.
33	placebo\$.ab,ti.
34	random\$.ab,ti.
35	(Clinic\$ adj3 trial\$).ti,ab.
36	Randomized Controlled Trial/
37	controlled clinical trial/
38	randomization/ or random sample/
39	Single Blind Procedure/ or Double Blind Procedure/
40	or/32-39 [RCT]
41	system\$ review\$.ab,ti.
42	((pool\$ or meta) and analys\$).ab,ti.
43	metaanalys\$.ab,ti.
44	(medline or embase or cochrane).ab,ti.
45	(review? and search\$).ab,ti.
46	Systematic Review/
47	Meta Analysis/
48	(Medline or Cochrane Library or Embase).sh.
49	or/41-48
50	or/40,49
51	and/26,31,50

Suchmaske: Wiley

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

Zeitraum der Recherche: 2006 bis 2009

ID	Suchformulierung
#1	(Lyspro* or Lispro*):ti,ab,kw
#2	(Lys*B28 or B28Lys* or (lys* NEAR/1 B28)):ti,ab,kw
#3	(Pro*B29 or B29Pro* or (pro* NEAR/1 B29)):ti,ab,kw
#4	(humalog*):ti,ab,kw
#5	(#1 OR #2 OR #3 OR #4)
#6	(insulin* NEAR/1 aspart*):ti,ab,kw
#7	(Asp*B28 or B28Asp* or (asp* NEAR/1 B28)):ti,ab,kw
#8	(Novorapid* or Novolog*):ti,ab,kw
#9	(#6 OR #7 OR #8)
#10	(Glulisin* or Glulysin*):ti,ab,kw
#11	(Glu*B29 or B29Glu* or (glu* NEAR/1 B29)):ti,ab,kw
#12	(Lys*B3 or B3Lys* or (lys* NEAR/1 B3)):ti,ab,kw
#13	(Apidra*):ti,ab,kw
#14	(#10 OR #11 OR #12 OR #13)
#15	(insulin* NEAR/6 (analog* or derivat*)):ti,ab,kw
#16	((short* or fast* or rapid*) NEAR/1 acting NEAR/6 insulin*):ti,ab,kw
#17	((novel or new) NEAR/6 insulin*):ti,ab,kw
#18	MeSH descriptor Insulin explode all trees with qualifier: AA
#19	(#15 OR #16 OR #17 OR #18)
#20	(#5 OR #9 OR #14 OR #19)
#21	MeSH descriptor Diabetes Mellitus explode all trees
#22	(diabet*):ti,ab,kw
#23	(IDDM):ti,ab,kw
#24	(T1DM or (T1 NEAR/1 DM)):ti,ab,kw
#25	(#21 OR #22 OR #23 OR #24)
#26	(#20 AND #25)

Anhang B – Liste der ausgeschlossenen Dokumente zum Thema mit Ausschlussgründen**Einschlusskriterium E1 nicht erfüllt: Alter der Patienten \geq 18 Jahre**

1. Becker RHA, Frick AD, Teichert L, Nosek L, Heinemann L, Rave K. Dose-response relationship of insulin glulisine in subjects with type 1 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2009; 11(1): 60-68.
2. Di Bartolo P, Pellicano F, Scaramuzza A, Sardu C, Casetti T, Bosi E et al. Better postprandial glucose stability during continuous subcutaneous infusion with insulin aspart compared with insulin lispro in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2008; 10(6): 495-498.
3. Heise T, Eckers U, Kanc K, Nielsen JN, Nosek L. The pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of different formulations of biphasic insulin aspart: a randomized, glucose clamp, crossover study. *Diabetes Technol Ther* 2008; 10(6): 479-485.
4. Lloyd A, Townsend C, Munro V, Twena N, Nielsen S, Holman A. Cost-effectiveness of insulin aspart compared to human insulin in pregnant women with type 1 diabetes in the UK. *Curr Med Res Opin* 2009; 25(3): 599-605.
5. Simon B, Treat V, Marco C, Rosenberg D, Joseph J, Hipszer B et al. A comparison of glycaemic variability in CSII vs. MDI treated type 1 diabetic patients using CGMS. *Int J Clin Pract* 2008; 62(12): 1858-1863.
6. Thethi TK, Rao A, Kawji H, Mallik T, Yau CL, Christians U et al. Consequences of delayed pump infusion line change in patients with type 1 diabetes mellitus treated with continuous subcutaneous insulin infusion. *J Diabetes Complications* 21.04.2009 [Epub ahead of print].
7. Thorisdottir RL, Parkner T, Chen JW, Ejksjaer N, Christiansen JS. A comparison of pharmacokinetics and pharmacodynamics of biphasic insulin aspart 30, 50, 70 and pure insulin aspart: a randomized, quadruple crossover study. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2009; 104(3): 216-221.

Einschlusskriterium E2 nicht erfüllt: Kriterien für die Prüfintervention verletzt

1. Umpierrez GE, Jones S, Smiley D, Mulligan P, Keyler T, Temponi A et al. Insulin analogs versus human insulin in the treatment of patients with diabetic ketoacidosis: a randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2009; 32(7): 1164-1169.

Einschlusskriterium E3 nicht erfüllt: Kriterien für die Vergleichsbehandlung verletzt

1. Forst T, Hohberg C, Schondorf T, Borchert M, Forst S, Roth W et al. Time-action profile and patient assessment of inhaled insulin via the Exubera device in comparison with subcutaneously injected insulin aspart via the FlexPen device. *Diabetes Technol Ther* 2009; 11(2): 87-92.
2. Heinemann L, Nosek L, Kapitza C, Schweitzer MA, Krinelke L. Changes in basal insulin infusion rates with CSII: time until a change in metabolic effect is induced in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 01.07.2009 [Epub ahead of print].

Einschlusskriterium E4 nicht erfüllt: Zusätzliche Blutzucker senkende Behandlung nicht vergleichbar

1. Cherubini V, Iannilli A, Iafusco D, Cardella F, Giamprini MS, Fanelli C et al. Premeal insulin treatment during basal-bolus regimen in young children with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29(10): 2311-2312.

Einschlusskriterium E7 nicht erfüllt: Studiendauer < 24 Wochen

1. Becker RHA, Frick AD, Nosek L, Heinemann L, Rave K. Dose-response relationship of insulin glulisine in subjects with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30(10): 2506-2507.
2. Bi YF, Zhao LB, Li XY, Wang WQ, Sun SY, Chen YH et al. A 2-way cross-over, open-labeled trial to compare efficacy and safety of insulin Aspart and Novolin R delivered with CSII in 21 Chinese diabetic patients. *Chin Med J (Engl)* 2007; 120(19): 1700-1703.
3. Danne T, Rastam J, Odendahl R, Nake A, Schimmel U, Szczepanski R et al. Parental preference of prandial insulin aspart compared with preprandial human insulin in a basal-bolus scheme with NPH insulin in a 12-wk crossover study of preschool children with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2007; 8(5): 278-285.
4. Weinzimer SA, Ternand C, Howard C, Chang CT, Becker DJ, Laffel LMB. A randomized trial comparing continuous subcutaneous insulin infusion of insulin aspart versus insulin lispro in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2008; 31(2): 210-215.

Anhang C – Liste der gescreenten systematischen Übersichten

1. Banerjee S, Tran K, Li H, Cimon K, Daneman D, Simpson S et al. Short-acting insulin analogues for diabetes mellitus: meta-analysis of clinical outcomes and assessment of cost-effectiveness. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2007. (Technology Report; Band 87). URL: http://www.cadth.ca/media/pdf/341A_Insulin_tr_e.pdf.
2. Brixner DI, McAdam-Marx C. Cost-effectiveness of insulin analogs. *Am J Manag Care* 2008; 14(11): 766-775.
3. Hanas R. CSII in children with diabetes. *Acta Biomedica de l'Ateneo Parmense* 2005; 76(Suppl 3): 36-38.
4. Helms KL, Kelley KW. Insulin glulisine: an evaluation of its pharmacodynamic properties and clinical application. *Ann Pharmacother* 2009; 43(4): 658-668.
5. Pascual de la Pisa B, Hernandez Torres E, Lacampa Archavaleta P, Natividad Moya Garrido M. Effectivity of new insulin analogs: a systematic review of the literature and economic assessment [Spanisch]. Sevilla: Agencia de Evaluacion de Tecnologias Sanitarias de Andalucia; 2008.
6. Raja-Khan N, Warehime SS, Gabbay RA. Review of biphasic insulin aspart in the treatment of type 1 and 2 diabetes. *Vasc Health Risk Manag* 2007; 3(6): 919-935.
7. Schmid H. New options in insulin therapy. *Jornal de Pediatria* 2007; 83(5 Suppl): S146-S155.
8. Singh SR, Ahmad F, Lal A, Yu C, Bai Z, Bennett H. Efficacy and safety of insulin analogues for the management of diabetes mellitus: a meta-analysis. *CMAJ* 2009; 180(4): 385-397.
9. Tamborlane WV, Swan K, Weinzimer SA. Hypoglycemia in childhood type 1 diabetes mellitus: understanding and managing the dark side of intensive insulin therapy. *Insulin* 2007; 2(4): 157-165.
10. Velasquez-Mieyer PA, Neira CP. Biphasic insulin aspart 30 for the treatment of type 1 diabetes mellitus. *Expert Opin Pharmacother* 2008; 9(13): 2377-2382.

Anhang D – Ergebnisse zu nicht schweren (nächtlichen) Hypoglykämien

Im Folgenden sind die Ergebnisse zu den nicht schweren (nächtlichen) Hypoglykämien dargestellt (siehe Abschnitt 5.3.6.2.2). Auf eine Bewertung des Verzerrungspotenzials wurde verzichtet.

Insulinanaloga vs. Humaninsulin

Die Ergebnisse der nicht schweren (nächtlichen) Hypoglykämien für die Therapievergleiche von Insulin Aspart bzw. Insulin Lispro gegenüber Humaninsulin sind in Tabelle 34 und Tabelle 35 dargestellt.

Tabelle 34: Nicht schwere Hypoglykämien – Insulinanaloga vs. Humaninsulin

Vergleich Studie	Nicht schwere Hypoglykämien			
	n (%); E	Gruppenunterschied OR [95 %-KI]; p-Wert	n (%); E	Gruppenunterschied OR [95 %-KI]; p-Wert
Aspart vs. Humaninsulin				
1507	<u>nicht schwere^a</u>		<u>symptomatische^a</u>	
Aspart (N=20)	18 (90); 189	0,95 [0,12; 7,46];	5 (25); 12	0,44 [0,12; 1,68];
Humaninsulin (N=21)	19 (90); 242	p = 1,000 ^b	9 (43); 17	p = 0,240 ^b
2126	<u>nicht schwere^c</u>		<u>symptomatische^c</u>	
Aspart (N=187)	147 (78,6); 1887	0,63 [0,32; 1,22];	120 (64,2); 1835	1,58 [0,96; 2,61];
Humaninsulin (N=96)	82 (85,4); 1160	p = 0,176 ^b	51 (53,1); 637	p = 0,076 ^b
Lispro vs. Humaninsulin				
2126	<u>nicht schwere^c</u>		<u>symptomatische^c</u>	
Lispro (N=95)	75 (78,9); 1020	0,64 [0,30; 1,36];	61 (64,2); 769	1,58 [0,89; 2,83];
Humaninsulin (N=96)	82 (85,4); 1160	p = 0,259 ^b	51 (53,1); 637	p = 0,126 ^b
Z015	<u>nicht schwere Hypoglykämien (Rate / Patient / 30 Tage) und Gruppenunterschied (p-Wert)</u>			
		Studienbeginn		Studienende
Lispro (N=15)	8,47 (8,09) ^d	p = 0,118	2,67 (3,23) ^d	p = 0,402
Humaninsulin (N=22)	5,16 (4,49) ^d		3,70 (3,88) ^d	
<p>a: Im Studienbericht ist keine Definition der jeweiligen Kategorie angegeben. b: KI: eigene Berechnung, asymptotisch. p-Wert: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [26]). c: Definition siehe Tabelle 20. d: Mittelwert mit Standardabweichung in Klammern.</p> <p>E: Anzahl der Ereignisse; KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl der Patienten mit Hypoglykämien; N: Anzahl der ausgewerteten Patienten; OR: Odds Ratio. <i>kursiv</i>: Angaben laut jeweiligem Studienbericht.</p>				

Tabelle 35: Nicht schwere nächtliche Hypoglykämien – Insulinanaloga vs. Humaninsulin

Vergleich Studie	Tages- zeit	Nicht schwere nächtliche Hypoglykämien			
		n (%); E	Gruppen- unterschied OR [95 %-KI]; p-Wert	n (%); E	Gruppen- unterschied OR [95 %-KI]; p-Wert
Aspart vs. Humaninsulin					
1507	00:00 –				
Aspart (N=20)	06:00	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>		
Humaninsulin (N=21)		<i>k. A.</i>			
2126	23:00 –		nicht schwere^a		symptomatische^a
Aspart (N=187)	06:00	79 (42,2); 177	1,02 [0,62; 1,69];	55 (29,4); 129	1,18 [0,68; 2,06];
Humaninsulin (N=96)		40 (41,7); 115	p = 0,948 ^b	25 (26,0); 56	p = 0,615 ^b
Lispro vs. Humaninsulin					
2126	23:00 –		nicht schwere^a		symptomatische^a
Lispro (N=95)	06:00	29 (30,5); 92	0,62 [0,34; 1,12];	22 (23,2); 47	0,86 [0,44; 1,66];
Humaninsulin (N=96)		40 (41,7); 115	p = 0,124 ^b	25 (26,0); 56	p = 0,705 ^b
Z015 (Subgruppe)					
Lispro (N=15)		<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>
Humaninsulin (N=22)		<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>
a: Definition siehe Tabelle 20.					
b: KI: eigene Berechnung, asymptotisch. p-Wert: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [26]).					
E: Anzahl der Ereignisse; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Hypoglykämien; N: Anzahl der ausgewerteten Patienten; OR: Odds Ratio.					
<i>kursiv</i> : Angaben laut jeweiligem Studienbericht.					

Zu den Studien 1507 und 2126 lagen keine separaten Auswertungen zur Anzahl der hypoglykämischen Ereignisse vor, die auf der Schilderung hypoglykämischer Symptome und gleichzeitiger Erhebung erniedrigter Blutzuckermessungen beruhten (= bestätigte Hypoglykämien). Beide Studien präsentierten jedoch Auswertungen zu nicht schweren und symptomatischen Hypoglykämien. Für die Studie 1507 lagen dabei keine Definitionen für die jeweiligen Ereignisse vor (vgl. Tabelle 20). Für die Studie 2126 stellten die Ergebnisse der nicht schweren Hypoglykämien eine Zusammenfassung aus bestätigten Hypoglykämien und solchen, die auf der alleinigen Erhebung der Blutzuckermessung beruhten, dar. Für die Studie Z015 enthielten die speziell bei der Firma Lilly angefragten Daten zu bestätigten Hypoglykämien keine Angaben zur Anzahl der Patienten, die über den gesamten Studienzeitraum ein solches Ereignis erlitten hatten, oder zur Anzahl der Ereignisse insgesamt. Somit lagen auch für diese Studie lediglich Angaben zu den messunsicheren nicht schweren Hypoglykämien (Definition siehe Tabelle 20) vor.

Insgesamt lag hinsichtlich der nicht schweren und / oder der symptomatischen Hypoglykämien jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin Aspart bzw. Insulin Lispro und Humaninsulin vor.

Nächtliche nicht schwere bzw. symptomatische Hypoglykämien wurden lediglich in der Studie 2126 berichtet. Es zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Insulin Aspart bzw. Insulin Lispro jeweils gegenüber Humaninsulin.

Insulinanaloga im Direktvergleich

Angaben zu den Ergebnissen der nicht schweren (nächtlichen) Hypoglykämien für die Therapievergleiche von Insulin Aspart bzw. Insulin Glulisin gegenüber Insulin Lispro sind in Tabelle 31 und Tabelle 37 dargestellt.

Tabelle 36: Nicht schwere Hypoglykämien – Insulinanaloga im Direktvergleich

Vergleich Studie	Nicht schwere Hypoglykämien			
	n (%); E	Gruppen- unterschied OR [95 %-KI]; p-Wert	n (%); E	Gruppen- unterschied OR [95 %-KI]; p-Wert
Aspart vs. Lispro				
2126	<u>nicht schwere^a</u>		<u>symptomatische^a</u>	
Aspart (N = 187)	147 (78,6); 1887	0,98 [0,54; 1,79];	120 (64,2); 1835	1,00 [0,60; 1,67];
Lispro (N = 95)	75(78,9); 1020	p = 0,965 ^b	61 (64,2); 769	p = 1,000 ^b
Glulisin vs. Lispro				
D3001	<u>symptomatische^a</u>			
Glulisin (N = 277)			230 (83,0); 5543	1,17 [0,77; 1,80] ^c ;
Lispro (N = 295)			238 (80,7); 5346	p = 0,495
a: Definition siehe Tabelle 20.				
b: KI: eigene Berechnung, asymptotisch. p-Wert: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [26]).				
c: KI: eigene Berechnung, asymptotisch.				
E: Anzahl der Ereignisse; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Hypoglykämien; N: Anzahl der ausgewerteten Patienten; OR: Odds Ratio.				
<i>kursiv</i> : Angaben laut jeweiligem Studienbericht.				

Tabelle 37: Nicht schwere nächtliche Hypoglykämien – Insulinanaloga im Direktvergleich

Vergleich Studie	Tages- zeit	Nicht schwere nächtliche Hypoglykämien			
		n (%); E	Gruppen- unterschied OR [95 %-KI]; p-Wert	n (%); E	Gruppen- unterschied OR [95 %-KI]; p-Wert
Aspart vs. Lispro					
2126	23:00 –	<u>nicht schwere^a</u>		<u>symptomatische^a</u>	
Aspart (N = 187)	06:00	79 (42,2); 177	1,66 [0,99; 2,81];	55 (29,4); 129	1,38 [0,78; 2,54];
Lispro (N = 95)		29 (30,5); 92	p = 0,058 ^b	22 (23,2); 47	p = 0,299 ^b
Glulisin vs. Lispro					
D3001	00:00 –	<u>symptomatische^a</u>			
Glulisin (N = 277)	06:00			110 (39,7); 398	1,50 [1,06; 2,12] ^c ;
Lispro (N = 295)				90 (30,5); 336	p = 0,012
a: Definition siehe Tabelle 20.					
b: KI: eigene Berechnung, asymptotisch. p-Wert: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [26]).					
c: KI: eigene Berechnung, asymptotisch.					
E: Anzahl der Ereignisse; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Hypoglykämien; N: Anzahl der ausgewerteten Patienten; OR: Odds Ratio.					
<i>kursiv</i> : Angaben laut jeweiligem Studienbericht.					

In keiner der beiden Studien wurden separat hypoglykämische Ereignisse berichtet, die auf der Schilderung hypoglykämischer Symptome und gleichzeitiger Erhebung erniedrigter Blutzuckermessungen beruhten (= bestätigte Hypoglykämien).

Für die Studie zum Vergleich von Insulin Aspart mit Insulin Lispro wurden jedoch Auswertungen zu nicht schweren und symptomatischen Hypoglykämien (inklusive nächtlichen) gemäß der Studiendefinition (vgl. Tabelle 20) berichtet. Es zeigte sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den jeweiligen Behandlungsgruppen.

Für den Vergleich von Insulin Glulisin gegenüber Insulin Lispro lagen lediglich Daten zu den symptomatischen (nächtlichen) Hypoglykämien vor. Hinsichtlich der nächtlichen Ereignisse zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Insulinanaloga zuungunsten von Insulin Glulisin. Die Messsicherheit der Ergebnisse zu symptomatischen Ereignissen war jedoch niedrig. Aus den vorliegenden Daten ließ sich daher kein Hinweis auf einen Nachteil von Insulin Glulisin gegenüber Insulin Lispro ableiten.

Anhang E – Studien zur Darstellung von Kurzeffekten

Über die Nutzenbewertung hinaus werden im Folgenden die Kurzeffekte der zu untersuchenden Interventionen dargestellt, um zu prüfen, ob sich aus diesen Anhaltspunkte für Effektunterschiede zwischen den Behandlungsoptionen ergeben. In die Betrachtung wurden Studien mit einer Behandlungsdauer von weniger als 24 Wochen, mindestens aber 12 Wochen eingeschlossen, in denen die Behandlung mit kurzwirksamen Insulinanaloga im Vergleich zu Humaninsulin untersucht wurde. Mit Ausnahme des Kriteriums „Behandlungsdauer“ mussten für diese Studien sämtliche weiteren Einschlusskriterien der Nutzenbewertung (siehe Abschnitt 4.1.6) erfüllt sein. Studien zum Direktvergleich der Insulinanaloga wurden für diese Fragestellung nicht berücksichtigt.

E1 – Identifizierung der Studien mit einer Behandlungsdauer ≥ 12 Wochen und < 24 Wochen und Ergebnis der Informationsbeschaffung

Für die Bewertung der Kurzeffekte wurden zunächst alle vollständig publizierten Studien herangezogen, die bereits durch die Suche nach Kurzzeitstudien für das Projekt A05-02 [7] identifiziert worden waren. Dies waren die Studien Deeb 2001, Fairchild 2000, Ford-Adams 2003, Holcombe 2002, Mortensen 2006, Tubiana-Rufi und Tupola 2001 [43,78-83]. In der Studie Mortensen 2006 [82] wurde biphasisches mit nichtbiphasischem Insulin verglichen. Daher wurde diese Studie entgegen dem Vorgehen im Projekt A05-02 hier nicht in die Betrachtung einbezogen.

Darüber hinaus wurde bei allen Schritten im Rahmen der Informationsbeschaffung zur vorliegenden Nutzenbewertung (siehe Abschnitt 5.1) auch geprüft, ob Studien mit einer Behandlungsdauer zwischen 12 und 24 Wochen vorliegen. In den folgenden Abschnitten sind die Ergebnisse der Studienidentifikation dargestellt.

Ergebnis der aktualisierten Literaturrecherche

Aus der bibliografischen Literaturrecherche wurde die Kurzzeitstudie Danne 2007 [84] (im Weiteren „1415“ genannt) zum Vergleich Insulin Aspart vs. Humaninsulin identifiziert.

Anfrage an die Hersteller und Informationsübermittlung

Novo Nordisk Pharma GmbH (Insulin Aspart)

Bei der Sichtung der von der Firma Novo Nordisk Pharma GmbH zu Verfügung gestellten Listen publizierter und unpublizierter Studien sowie unpublizierter Studienunterlagen wurden die folgenden 2 Studien identifiziert:

- ANA-1415 (im Weiteren „1415“ genannt); entspricht der bereits durch die bibliografische Literaturrecherche identifizierten Studie Danne 2007 [84]

- ANA-060 (im Weiteren „060“ genannt)

Zu beiden Studien wurde der Studienbericht angefordert und seitens der Firma Novo Nordisk übermittelt.

Lilly Deutschland GmbH (Insulin Lispro)

Nach Sichtung der von der Firma Lilly Deutschland GmbH übermittelten Unterlagen wurden mehrere Studien identifiziert, bei denen aus den vorliegenden Informationen nicht hervorging, ob Kinder / Jugendliche in die Studien eingeschlossen waren bzw. wie hoch deren Anteil in der Studie war. Nach Korrespondenz mit der Firma Lilly wurden weitere Informationen zu den Studien übermittelt, die zur Klärung einiger dieser Punkte führten. Darüber hinaus ging aus den übermittelten Unterlagen hervor, dass es sich bei den bereits im Projekt A05-02 dargestellten 2 Studien Deeb 2001 und Holcombe 2002 um firmengesponserte Studien handelte.

Um die Relevanz der identifizierten Studien abschließend zu beurteilen, wurde insgesamt zu den folgenden 9 Studien der Studienbericht angefordert:

- F3Z-MC-IOCF, im Weiteren „IOCF“ genannt, Publikation: Deeb 2001 [78]
- F3Z-MC-IOBJ, im Weiteren „IOBJ“ genannt, Publikation: Holcombe 2002 [81]
- F3Z-IT-IOAX, im Weiteren „IOAX“ genannt
- F3Z-MC-IOAG, im Weiteren „IOAG“ genannt
- F3Z-MC-IOEQ, im Weiteren „IOEQ“ genannt
- F3Z-FP-IOEB, im Weiteren „IOEB“ genannt
- 3 weitere Studien (im Weiteren „1.41“, „3.3“ und „Bode 1997“ genannt), deren Studienbezeichnung aus den übermittelten Dokumenten nicht hervorging; zu Bode 1997 war die Abstractpublikation Bode 1997 [85] angegeben

Zu den Studien IOCF, IOBJ, IOAX, IOAG und IOEQ wurde der Studienbericht übermittelt. Die Studien IOCF, IOBJ und IOAG wurden als relevant für die Darstellung der Kurzzeiteffekte angesehen. Die Sichtung des Studienberichts zur Studie IOAG ergab dabei, dass 6,6 % der eingeschlossenen Patienten unter 18 Jahre alt war (67 von insgesamt 1008 Patienten). Der Studienbericht enthielt auch Angaben dazu, dass Subgruppenanalysen u. a. auch hinsichtlich des Alters der eingeschlossenen Patienten durchgeführt wurden. Die entsprechenden Appendices mit den Auswertungen zur Patientenpopulation der unter 18-Jährigen wurden von der Firma Lilly auf erneute Anfrage übermittelt.

Die Studien IOAX und IOEQ wurden in die folgende Darstellung nicht einbezogen, weil entweder keine Kinder und Jugendlichen eingeschlossen waren (IOAX) oder für die eingeschlossenen Jugendlichen Subgruppenanalysen weder geplant noch durchgeführt wurden (IOEQ).

Für die Studien IOEB und 1.41 wurde die Information erhalten, dass „nach bestem Wissen“ der Firma Lilly Deutschland GmbH ausschließlich Erwachsene eingeschlossen waren. Zur Studie 3.3 wurde mitgeteilt, dass diese aufgrund von Unregelmäßigkeiten innerhalb eines Studienzentrums abgebrochen wurde und somit kein Studienbericht vorliegt. Für die in Bode 1997 [85] beschriebene Studie wurde darüber informiert, dass es sich nicht um eine seitens der Firma Lilly Deutschland GmbH gesponserte Studie handelt.

Für die durch die bibliografische Recherche identifizierten Studien Ford-Adams 2003, Tubiana-Rufi und Tupola 2001 (siehe E.1) wurde in den jeweiligen Publikationen eine finanzielle Unterstützung durch die Firma Lilly angegeben. Sämtliche 3 Studien waren allerdings nicht in den von der Firma Lilly Deutschland GmbH übermittelten Unterlagen enthalten. Auf Anfrage teilte die Firma mit, dass sie für alle 3 Studien kein Sponsor sei und der Firma daher keine Unterlagen wie z. B. Studienberichte vorlägen. Für die Studie Tupola 2001 ist diese Aussage diskrepant zu der Aussage des Autors selbst, der in einer Autorenanfrage mitteilte, dass die Firma Eli Lilly Finland im Besitz der Daten sei.

Sanofi-Aventis Pharma Deutschland GmbH (Insulin Glulisin)

In den Unterlagen der Firma Sanofi Aventis wurden keine relevanten Studien mit einer Behandlungsdauer von ≥ 12 Wochen und < 24 Wochen identifiziert.

Studienregister

In den über das Internet verfügbaren Studienregistern der Hersteller der Insulinanaloga und anderen verfügbaren allgemeinen Studienregistern wurden keine zusätzlichen relevanten Studien mit einer Behandlungsdauer von ≥ 12 Wochen und < 24 Wochen identifiziert.

Anfrage an Autoren

Aus der Sichtung der Unterlagen der Firma Lilly Deutschland ergaben sich 2 nicht firmengesponserte Studien, für die unklar war, ob Kinder und Jugendliche eingeschlossen waren (Bode 1997 [85], Howorka 2000 [86]). Der Autor der Publikation Bode 1997 teilte auf Anfrage mit, dass nach seiner Einschätzung der Anteil der Patienten unter 18 Jahren bei ca. 10 % läge; das entspricht ca. 6 Patienten. Der Zugang zu den Daten sei allerdings aufgrund eines technischen Defekts nicht möglich. Für die Studie Howorka 2000 ergab sich, dass keine Patienten unter 18 Jahren eingeschlossen waren.

Im Zuge der Auswertung der Studienergebnisse ergab sich für die Studie Tupola 2001 die Frage, warum die Auswertung der Ergebnisse zum HbA1c-Wert (im Gegensatz zur

Auswertung in allen anderen Studien) nichtparametrisch erfolgte. Der Autor nannte als Grund die geringe angestrebte Fallzahl in der Studie. Auf Anfrage nach der Übermittlung der Rohdaten teilte er mit, dass diese nicht ihm, sondern der Firma Eli Lilly Finland vorlägen und er daher eine entsprechende Anfrage stellen werde. Bis zur Fertigstellung dieses Berichts wurden vom Autor keine Daten zur Studie Tupola 2001 übermittelt.

Studienpool für die Darstellung von Kurzzeiteffekten

Die folgende Tabelle führt die Studien auf, die in die Darstellung der Kurzzeiteffekte der kurzwirksamen Insulinanaloga eingegangen sind.

Insgesamt ergab sich ein Studienpool von 9 Studien. Darunter fand sich eine Studie, in der neben Jugendlichen auch Erwachsene eingeschlossen waren (IOAG). Zu den herstellergesponserten Studien 060, IOCF, IOBJ, IOAG und 1415 lag jeweils der Studienbericht vor. Zur Studie IOAG wurden von der Firma Lilly auf erneute Anfrage zusätzlich die Appendices des Studienberichts übermittelt, die Subgruppenanalysen für die verschiedenen Wirksamkeits- und Sicherheitsparameter enthielten.

Unter den 9 eingeschlossenen Studien fanden sich 8 Studien zur intensivierten Insulintherapie mittels multipler Injektionen; in der neunten Studie wurde die Anwendung der kurzwirksamen Insulinanaloga in der Pumpentherapie untersucht. Aus 6 der 8 Studien zur intensivierten Insulintherapie mittels multipler Injektionen lagen Daten zur präprandialen und aus 3 Studien zur postprandialen Gabe des jeweils verwendeten Insulinanalogons vor (die dreiarmlige Studie IOCF lieferte Informationen zur prä- und postprandialen Anwendung).

Tabelle 38: Studienpool zur Darstellung der Kurzzeiteffekte der kurzwirksamen Insulinanaloga

Vergleich Studie	Vollpublikation vorhanden ^a	
	Publikation ^b	Studienbericht
Insulinanalogon (präprandial) vs. Humaninsulin		
060	nein	ja [87]
IOCF ^{c,d}	Deeb 2001 [78]	ja [88]
IOBJ ^c	Holcombe 2002 [81]	ja [89]
IOAG (Subgruppe)	nein	ja ^e
Fairchild 2000 ^c	Fairchild 2000 ^c [79]	nein
Ford-Adams 2003 ^c	Ford-Adams 2003 ^c [80]	nein
Insulinanalogon (postprandial) vs. Humaninsulin		
1415	Danne 2007 [84]	ja [90]
IOCF ^{c,d}	Deeb 2001 [78]	ja [88]
Tupola 2001 ^c	Tupola 2001 ^c [43]	nein
Insulinpumpentherapie		
Tubiana-Rufi 2004 ^c	Tubiana-Rufi 2004 ^c [83]	nein
a: Wie in Abschnitt 4.1.6 definiert. b: Hierunter sind öffentlich zugängliche Vollpublikationen in Fachzeitschriften zu verstehen. c: Publikation bereits durch die Suche nach Kurzzeitstudien für das Projekt A05-02 [7] identifiziert. Für die beiden von der Firma Lilly Deutschland GmbH gesponserten Studien Deeb 2001 (IOCF) und Holcombe 2002 (IOBJ) wurden zum vorliegenden Projekt zusätzlich die Studienberichte übermittelt. d: Dreiarmlige Studie. e: Appendices mit Subgruppenauswertungen.		

E2 – Methodik der Ergebniszusammenführung einschließlich Meta-Analysen

Die nachfolgende Analyse der Kurzzeitstudien soll lediglich eine Orientierung zu den Kurzzeiteffekten der kurzwirksamen Insulinanaloga geben. Daher erfolgte für die identifizierten Kurzzeitstudien keine detaillierte Qualitätsbewertung. Somit blieben potenzielle Mängel innerhalb einer Studie sowie die qualitativen Unterschiede zwischen den Studien weitgehend unberücksichtigt. Sensitivitätsanalysen und Analysen zu Subgruppenmerkmalen und anderen Effektmodifikatoren wurden nicht durchgeführt bzw. nicht berücksichtigt.

Analog zum im Abschnitt 4.5.3 der Nutzenbewertung beschriebenen Vorgehen erfolgten quantitative Zusammenfassungen der Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen, sofern die Studien hinsichtlich der Fragestellung vergleichbar waren. Auf eine Einzelauswertung für

die verschiedenen Insulinanaloga wurde dabei verzichtet. Die meta-analytische Darstellung wurde für unterschiedliche Therapieschemata (wie z. B. intensivierte Insulintherapie mittels multipler Injektionen und Insulinpumpentherapie) getrennt voneinander durchgeführt. Aus den Meta-Analysen zu Kurzzeiteffekten im Projekt A05-02 [7] ging hervor, dass der Zeitpunkt der Insulingabe (vor oder nach den Mahlzeiten) möglicherweise einen Einfluss auf die Ergebnisse hat. Daher wurden die Ergebnisse der Studien mit präprandialer Gabe und postprandialer Gabe jeweils separat zusammengefasst.

Wegen der unvollständigen Angaben in den Studien mussten für die Durchführung von Meta-Analysen hinsichtlich des HbA1c-Werts 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 [91,92]. Es ergab sich dabei ein Wert von 0,72 für die Korrelation.

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 die Veränderung zu Baseline verwendet, andernfalls der Wert zum Behandlungsende. Nur für 2 Studien waren beide Ergebnisse verfügbar (060, IOBJ). Eine Sensitivitätsanalyse, bei der gegenüber der Meta-Analyse in Abbildung 11 für beide Studien der Wert zu Behandlungsende Verwendung fand, ergab einen Gesamtschätzer von 0,07 mit einem 95 %-Konfidenzintervall von [-0,03; 0,17] (für die Studie 060 ging ein Effekt [SE] von 0,41 [0,23] und für die Studie IOBJ von -0,01 [0,06] in die Meta-Analyse ein). Somit zeigte sich, dass das Gesamtergebnis nicht von der Wahl der Berücksichtigung von Veränderungen zur Baseline bzw. der Werte zum Behandlungsende abhing.

Die Meta-Analysen bez. des Auftretens schwerer Hypoglykämien und SUEs konnten nur unter der Annahme der Unabhängigkeit der Behandlungsgruppen in den Cross-over-Studien durchgeführt werden, da die notwendigen Angaben zur Berücksichtigung des Cross-over-Designs in keinem Fall verfügbar waren. Dieses Vorgehen führt i. d. R. zu einer Verbreiterung der Konfidenzintervalle. 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.

Bei den meisten Cross-over-Studien fanden sich keine Angaben zum Problem von Carry-over-Effekten und zu etwaigen Wash-out-Phasen. Dies konnte daher in den Analysen nicht adressiert werden.

E3 – Charakteristika der Kurzzeitstudien

Angaben zum Design sowie zum jeweils eingeschlossenen Patientenkollektiv der Kurzzeitstudien sind in Tabelle 39 aufgeführt.

Bei allen 9 Studien handelte es sich um offene Studien, die außer der Studie 060 im Cross-over-Design durchgeführt wurden. Unter den 9 Studien fand sich lediglich eine Studie (Tubiana-Rufi 2004 [83]) zur Anwendung der Insuline in der Pumpentherapie; in den weiteren 8 Studien wurden die Insuline in der Basis-Bolus-Therapie eingesetzt. In 5 der 8 Studien wurde ausschließlich die präprandiale Gabe des Insulinanalogons und des Humaninsulins verglichen. Eine weitere Studie (IOCF [78,88]) untersuchte zusätzlich auch die postprandiale Gabe des Insulinanalogons. In den restlichen 2 Studien wurde das Insulinanalogon ausschließlich postprandial angewendet und mit der präprandialen Gabe des Humaninsulins verglichen. In allen Studien konnten die eingesetzten Insulinanaloga unmittelbar vor bzw. nach den Mahlzeiten appliziert werden; für Humaninsulin war jeweils ein fester Spritz-Ess-Abstand vorgegeben.

Tabelle 39: Kurzzeitstudien – Studiencharakteristika, Patientencharakteristika

Vergleich Studie	Intervention/ Kontrolle	Design	Studiendauer	Primäres Zielkriterium	Wesentliche Ein- und Ausschlusskriterien	Anzahl der Patienten; mittleres Alter ^a	Insulinapplikation
Insulinanalogon (präprandial) vs. Humaninsulin							
060	Aspart Humaninsulin	offen, parallel	3 Monate	HbA1c	E: Diabetes mellitus Typ I; Alter: 6–17 Jahre; Behandlung mit Humaninsulin (mit oder ohne Lispro) in einem Behandlungsregime mit kurz- und langwirksamen Insulinen seit mindestens 6 Monaten vor Studienbeginn; HbA1c < 12,0 % A: schwere rezidivierende Hypoglykämien; Insulindosis > 1,5 IU / kg	65 [A] 58 [H] 12 (3) [A] 12 (3) [H]	[A]: unmittelbar vor der Mahlzeit [H]: 30 min vor der Mahlzeit
IOCF ^b	Lispro Humaninsulin	offen, cross-over	3 Monate je Behandlungsperiode	7-Punkt-Blutzucker-tagesprofil	E: Diabetes mellitus Typ I seit mindestens 12 Monaten, Behandlung mit Humaninsulin seit mindestens 2 Monaten, Alter: 3–12 Jahre	Gesamt: 60 ^c 8 (2)	[L]: innerhalb von 10 min vor jeder Mahlzeit ^d [H]: 30 – 45 min vor jeder Mahlzeit
IOBJ	Lispro Humaninsulin	offen, cross-over	4 Monate je Behandlungsperiode	8-Punkt-Blutzucker-tagesprofil	E: Diabetes mellitus Typ I, Behandlung mit Humaninsulin seit mindestens 12 Monaten, Alter: 9–18 Jahre, Tanner Stufe ≥ 2 A: rasch fortschreitende Retinopathien	Gesamt: 463 ^c 15 (2)	[L]: unmittelbar vor jeder Mahlzeit [H]: 30 – 45 min vor jeder Mahlzeit

(Fortsetzung)

Tabelle 39 (Fortsetzung): Kurzzeitstudien – Studiencharakteristika, Patientencharakteristika

Vergleich Studie	Intervention/ Kontrolle	Design	Studiendauer	Primäres Zielkriterium	Wesentliche Ein- und Ausschlusskriterien	Anzahl der Patienten; mittleres Alter ^a	Insulinapplikation
IOAG (Subgruppe)	Lispro Humaninsulin	offen, cross-over	3 Monate je Behandlungsperiode	unklar ^e	E: Diabetes mellitus Typ 1; Alter: 12–70 (Gesamtstudie); Behandlung mit Insulin seit mindestens 2 Monaten A: Insulindosis > 2,0 U/kg; Hypoglykämiewahrnehmungsstörungen	Gesamt: 67 ^c k. A.	[L]: unmittelbar vor der Mahlzeit [H]: 30 – 45 min vor der Mahlzeit
Fairchild 2000	Lispro Humaninsulin	offen, cross-over	3 Monate je Behandlungsperiode	HbA1c	E: Diabetes mellitus Typ I seit mindestens 12 Monaten, Behandlung mit Humaninsulin 2-mal / Tag, Alter: 5–10 Jahre, präpubertär (Tanner Stufe 2) A: HbA1c > 10 %	Gesamt: 35 ^c 8 (1)	[L]: unmittelbar vor dem Frühstück oder Abendessen [H]: 30 min vor dem Frühstück oder Abendessen
Ford-Adams 2003	Lispro Humaninsulin	offen, cross-over	4 Monate je Behandlungsperiode ^f	Anzahl nächtliche Hypoglykämien	E: Diabetes mellitus Typ I seit mindestens 12 Monaten oder C-Peptide negativ, präpubertär (Tanner Stufe 1)	Gesamt: 23 ^c 9 (7–11)	[L]: unmittelbar vor jeder Mahlzeit [H]: 20 – 30 min vor jeder Mahlzeit
Insulinanalogon (postprandial) vs. Humaninsulin							
1415	Aspart Humaninsulin	offen, cross-over	3 Monate je Behandlungsperiode	Prandiale Blutzuckerwerte, Hypoglykämien	E: Diabetes mellitus Typ I, Alter: 2–6 Jahre, Behandlung mit Insulin ≥ 6 Monate vor Studienbeginn, HbA1c ≤ 12,0 % A: Insulindosis ≥ 1,80 IU / kg, Hypoglykämiewahrnehmungsstörungen	Gesamt: 26 ^c 5 (1)	[A]: innerhalb von 30 min nach jeder Mahlzeit (3 mal pro Tag) ^g [H]: 30 min vor der Mahlzeit (3 mal pro Tag)

(Fortsetzung)

Tabelle 39 (Fortsetzung): Kurzzeitstudien – Studiencharakteristika, Patientencharakteristika

Vergleich Studie	Intervention/ Kontrolle	Design	Studiendauer	Primäres Zielkriterium	Wesentliche Ein- und Ausschlusskriterien	Anzahl der Patienten; mittleres Alter ^a	Insulinapplikation
IOCF ^b	Lispro Humaninsulin	offen, cross-over	3 Monate je Behandlungs- periode	7-Punkt- Blutzucker- tagesprofil	E: Diabetes mellitus Typ I seit mindestens 12 Monaten, Behandlung mit Humaninsulin seit mindestens 2 Monaten, Alter: 3–12 Jahre	Gesamt: 60 ^c 8 (2)	[L postprandial]: innerhalb von 10 min nach jeder Mahlzeit ^h [H]: 30 – 45 min vor jeder Mahlzeit
Tupola 2001	Lispro Humaninsulin	offen, cross-over	3 Monate je Behandlungs- periode	k. A.	E: Diabetes mellitus Typ I seit mindestens 1 Jahr, Alter < 10 Jahre, präpubertär, tägliche Insulindosis > 0,5 U / kg A: Vorbehandlung mit Lispro	Gesamt: 24 ^c 6 (4 – 10)	[L]: innerhalb von 30 min nach Beginn des Frühstücks und Abendessen [H]: 20 – 30 min vor dem Frühstück und Abendessen
Insulinpumpentherapie							
Tubiana- Rufi 2004	Lispro (CSII) Humaninsulin (CSII)	offen, cross-over	4 Monate je Behandlungs- periode	k. A.	E: Diabetes mellitus Typ I, Alter < 10 Jahre, präpubertär, CSII- Anwendung seit mindestens 3 Monaten	Gesamt: 29 ^c 5 (2)	[L]: 0 – 5 min vor jeder Mahlzeit [H]: 20 – 30 min vor jeder Mahlzeit
<p>a: Standardabweichung bzw. Spannweite in Klammern. b: Dreiarmige Studie. c: Cross-over-Studie. d: Laut Publikation wurde Insulin Lispro innerhalb von 15 min vor den Mahlzeiten (präprandial) appliziert. e: Widersprüchliche Angaben hinsichtlich des primären Zielkriteriums im Studienbericht. f: Davon 1 Monat Titrationsphase. g: Laut Publikation erhielten 4 Patienten Insulin Aspart präprandial und 20 Patienten postprandial. h: Laut Publikation wurde Insulin Lispro unmittelbar nach den Mahlzeiten appliziert.</p> <p>A: Ausschlusskriterium; E: Einschlusskriterium; [H]: Humaninsulin; [L]: Lispro; [A]: Aspart; CSII: kontinuierliche subkutane Insulin-Infusion. <i>kursiv</i>: Angaben laut jeweiligem Studienbericht.</p>							

E4 – Ergebnisse zu Therapiezielen aus den Kurzzeitstudien

Im Folgenden werden die Ergebnisse aus den Kurzzeitstudien zum HbA1c-Wert, zu Hypoglykämien, zur Lebensqualität, zur Therapiezufriedenheit, zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen und zu Ketoazidosen dargestellt. Sofern sinnvoll und möglich, wurden die Ergebnisse zu den Zielgrößen meta-analytisch zusammengefasst. Da für die Anwendung der Insuline im Rahmen der Insulinpumpentherapie lediglich eine Studie identifiziert wurde (Tubiana-Rufi 2004 [83]), war die Durchführung von Meta-Analysen für dieses Therapieschema nicht möglich.

E4.1 – Hypoglykämien unter Berücksichtigung des HbA1c-Werts

Ausmaß der Blutzuckersenkung (HbA1c-Wert)

Die Ergebnisse zum HbA1c-Wert für den Vergleich der kurwirksamen Insulinanaloga mit Humaninsulin sind in Tabelle 40 dargestellt.

Tabelle 40: Kurzzeitstudien – Ergebnisse zum HbA1c-Wert

Vergleich Studie	Beginn ^a	3 Monate bzw. 4 Monate ^a	Änderung am Studienende im Vergleich zu Baseline ^a	Gruppenunterschied; [95 % KI]; p-Wert
Insulinanaloga (präprandial) vs. Humaninsulin				
060				
Aspart (N = 62)	8,9 (1,35)	9,3 (1,29)	0,41 (1,20)	k. A.; 0,128
Humaninsulin (N = 54)	8,6 (1,11)	8,8 (1,22)	0,27 (1,00)	
IOCF (N = 60)				
Lispro	8,4 (1,0)	8,40 (1,09)	k. A.	k. A.; p = 0,328 ^b
Humaninsulin	8,4 (1,0)	8,43 (1,01)	k. A.	
IOBJ (N = 463)	8,61 (1,46)			
Lispro		8,69 (1,52)	0,08 (1,14), N = 409	k. A.; p = 0,895 ^c
Humaninsulin		8,70 (1,65)	0,10 (1,29) N = 406	
IOAG (Subgruppe) (N = 67)	9,03 (1,80)			
Lispro		8,84 (1,91)	k. A.	k. A.
Humaninsulin		8,67 (1,90)	k. A.	
Fairchild 2000 (N = 35)	8,21 (0,73)	Studienende:		0,19 [-0,02; 0,40] ^d ; „n. s.“
Lispro		8,33 (0,89)	k. A.	
Humaninsulin		8,14 (0,77)	k. A.	
Ford-Adams 2003 (N = 23)	8,4 (0,24) ^e	Ende 1. Periode:		
Lispro		8,9 (0,3) ^e	k. A.	k. A.; p = 0,14
Humaninsulin		8,4 (0,3) ^e	k. A.	
		Studienende:		
Lispro		8,5 (0,2) ^e	k. A.	k. A.; p = 0,47
Humaninsulin		8,8 (0,3) ^e	k. A.	

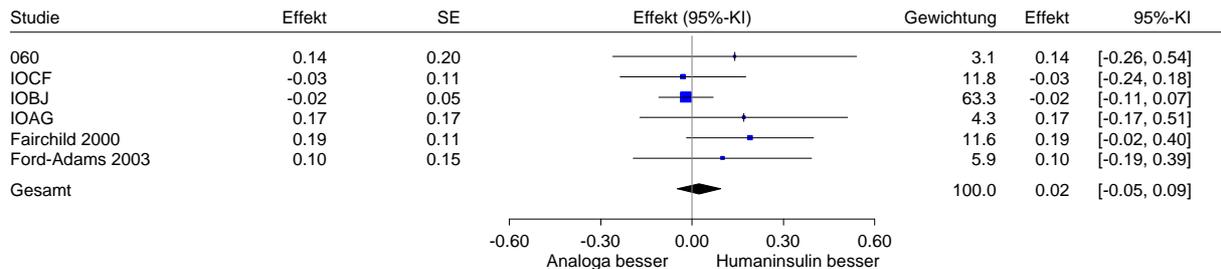
(Fortsetzung)

Tabelle 40 (Fortsetzung): Kurzzeitstudien – Ergebnisse zum HbA1c-Wert

Vergleich Studie	Beginn ^a	3 Monate bzw. 4 Monate ^a	Änderung am Studienende im Vergleich zu Baseline ^a	Gruppenunterschied; [95 % KI]; p-Wert
Insulinanaloga (postprandial) vs. Humaninsulin				
1415 (N = 26)		<i>Ende 1. Periode</i>		
Aspart	7,5 (1,1) ^f	7,5 (1,2)	k. A.	k. A.
Humaninsulin	8,0 (1,1) ^f	7,9 (1,1)	k. A.	
		<i>Studienende</i>		
Aspart		7,70 (1,1) ^g	k. A.	0,11; [-0,11; 0,34]; 0,316 ^h
Humaninsulin		7,56 (1,2) ^g	k. A.	
IOCF (N = 60)				
Lispro	8,4 (1,0)	8,54 (1,02)	k. A.	k. A.; p=0,328 ^b
Humaninsulin	8,4 (1,0)	8,43 (1,01)	k. A.	
Tupola 2001 (N = 24)				
Lispro	8,1 (0,9)	k. A.	0,2 (0,8)	k. A.; p=0,1 ⁱ
Humaninsulin		k. A.	-0,4 (0,7)	
Insulinpumpentherapie				
Tubiana-Rufi 2004 (N = 27)			<i>Ende 1. Periode:</i>	
Lispro	8,02 (0,7)	-	0,15 (0,13) ^j	„n. s.“
Humaninsulin		-	0,11 (0,63) ^j	
<p>a: Mittelwerte, mit Angabe der Standardabweichung in Klammern. b: Dreiarmige Studie. ANOVA über alle 3 Gruppen. c: ANOVA mit Adjustierung nach Tanner-Status zu Baseline. d: Eigene Berechnung. e: Standardfehler in Klammern. f: Baseline-Werte zu Beginn der 1. Periode. g: Kombination beider Perioden. h: ANOVA mit Adjustierung nach Periode und Zentrum. i: Wilcoxonstest für verbundene Stichproben; die Anwendung eines nichtparametrischen Tests erklärt möglicherweise die Diskrepanz zur Darstellung in der Meta-Analyse (siehe Abbildung 12). j: Standardabweichungen laut Publikation; es fand sich keine Information, warum diese zwischen den Gruppen so unterschiedlich sind.</p> <p>k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; n. s.: nicht signifikant; N: Anzahl der ausgewerteten Patienten; prä: präprandiale Gabe; post: postprandiale Gabe.</p>				

Für alle Studien zur intensivierten Insulintherapie mittels multipler Injektion lagen Daten zum HbA1c-Wert vor. In 6 dieser Studien wurde die jeweils präprandiale Gabe der Insulinanaloga und Humaninsulin miteinander verglichen. In der meta-analytischen Zusammenfassung dieser Studien zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den untersuchten Behandlungsoptionen (Abbildung 11).

Insulinanaloga (präprandiale Gabe) vs. Humaninsulin
Differenz der Gruppenmittelwerte im HbA1c (Analoga vs. Humaninsulin)
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

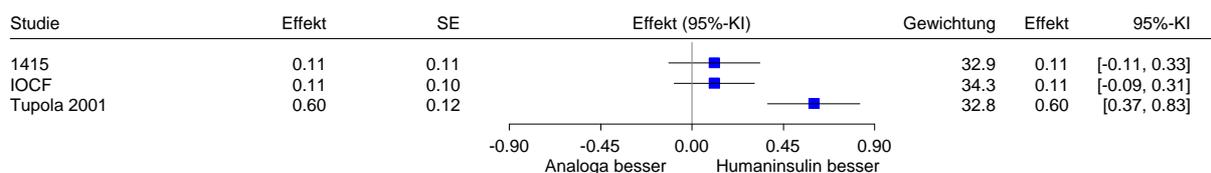


Heterogenität: $Q=4.91$, $df=5$, $p=0.427$, $I^2=0\%$
Gesamteffekt: $Z\text{ Score}=0.65$, $p=0.519$, $\tau=0$

Abbildung 11: Kurzzeitstudien – Meta-Analyse zum Vergleich der kurzwirksamen Insulinanaloga (präprandial) mit Humaninsulin: Differenz der Gruppenmittelwerte im HbA1c

Hinsichtlich der postprandialen Gabe der Insulinanaloga im Vergleich zur präprandialen Humaninsulin-Gabe lagen Daten aus 3 Studien vor. In allen 3 Studien wurde der HbA1c-Wert unter Humaninsulin numerisch stärker gesenkt als unter postprandialer Gabe des jeweiligen kurzwirksamen Insulinanalogons. In der zusammenfassenden Darstellung zeigte sich eine große Heterogenität der Ergebnisse (Abbildung 12). Es erscheint daher nicht sinnvoll, die Ergebnisse meta-analytisch zusammenzufassen. Die Ursache der Heterogenität zwischen den 3 Studien ist aus den vorliegenden Informationen nicht ersichtlich. Das Ergebnis der Studie Tupola 2001 unterschied sich jedoch deutlich von den Studien 1415 und IOCF. Inwieweit sich die in diese Studie eingeschlossene Patientenpopulation von den anderen Studien unterscheidet, kann aus den vorliegenden Daten nicht abgeleitet werden. Der in der Publikation zur Studie Tupola 2001 verwendete nichtparametrische Test lieferte einen p-Wert von 0,1. Die parametrische Auswertung im Rahmen der Meta-Analyse ergab ein statistisch signifikantes Ergebnis. Dafür wurde eine Korrelation von 0,72 zur Berücksichtigung des Cross-over-Designs angenommen. Selbst unter Annahme einer fehlenden Korrelation, d. h. einem größeren Standardfehler und damit einem breiteren Konfidenzintervall, blieb das Ergebnis statistisch signifikant (Effektschätzer: 0,60; 95 %-Konfidenzintervall: [0,17; 1,03]). Insgesamt lässt sich nicht ausschließen, dass die postprandiale Gabe der kurzwirksamen Insulinanaloga bezüglich der HbA1c-Senkung für bestimmte Patientensubpopulationen einen Nachteil gegenüber der präprandialen Humaninsulingabe hat.

Insulinanaloga (postprandiale Gabe) vs. Humaninsulin
Differenz der Gruppenmittelwerte im HbA1c (Analoge vs. Humaninsulin)



Heterogenität: $Q=12.51$, $df=2$, $p=0.002$, $I^2=84.0\%$

Abbildung 12: Kurzzeitstudien – Meta-Analyse zum Vergleich der kurzwirksamen Insulinanaloga (postprandial) mit Humaninsulin: Differenz der Gruppenmittelwerte im HbA1c

In der Studie Tubiana-Rufi 2004 [83] zum Vergleich der Insulinanaloga mit Humaninsulin in der Pumpentherapie lag kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor.

Definition der Hypoglykämien in den Kurzzeitstudien

Die in den Kurzzeitstudien angewandten Definitionen einer Hypoglykämie sind in Tabelle 41 dargestellt.

Tabelle 41: Kurzzeitstudien – Definition des Ereignisses „Hypoglykämie“ in den Studien

Vergleich Studie	Definition
Insulinanalogon (präprandial) vs. Humaninsulin	
060	<p><u>Schwere:</u> Hypoglykämie-assozierte Symptome mit schwerer Beeinträchtigung des Bewusstseins, Fremdhilfe und Hospitalisierung erfordernd.</p> <p><u>Nicht schwere:</u> Hypoglykämie-assozierte Symptome und / oder BZ < 45 mg/dl</p>
IOCF	<p><u>Schwere:</u> Fremdhilfe erforderlich, Koma oder Notwendigkeit der i. v.-Gabe von Glukose oder einer Glukagon-Injektion</p> <p><u>Hypoglykämische Episode:</u> Hypoglykämie-assozierte Symptome oder BZ-Messung < 63 mg/dl</p> <p><u>Nächtliche:</u> 00:00–06:00 Uhr</p>
IOBJ	<p><u>Schwere:</u> Fremdhilfe erforderlich, <i>Koma</i>, Notwendigkeit der i. v.-Gabe von Glukose oder einer Glukagon-Injektion</p> <p><u>Hypoglykämische Episode:</u> Hypoglykämie-assozierte Symptome oder BZ-Messung < 54 mg/dl</p> <p><u>Nächtliche:</u> 00:00–06:00 Uhr</p>
IOAG (Subgruppe)	<p><u>Schwere:</u> Sind im Studienbericht nicht definiert; es lagen aber Angaben zu Hypoglykämien mit Gabe von Glukagon oder i. v.-Glukose und zu Hypoglykämie-bedingtem Koma vor.</p> <p><u>Hypoglykämische Episode:</u> Hypoglykämie-assozierte Symptome oder Blutglukosemessung < 63 mg/dl</p>

(Fortsetzung)

Tabelle 41 (Fortsetzung): Kurzzeitstudien – Definition des Ereignisses „Hypoglykämie“ in den Studien

Vergleich Studie	Definition
Fairchild 2000	<u>Schwere:</u> Hypoglykämische Episode assoziiert mit Krämpfen oder Koma <u>Hypoglykämische Episode:</u> Hypoglykämie-assoziierte Symptome (wenn möglich bestätigt durch BZ-Messung < 72 mg/dl) oder jede asymptomatische BZ-Messung < 54 mg/dl
Ford-Adams 2003	<u>Schwere:</u> Grad 3: Glukagon- oder Hypostop-Bedarf Grad 4: Krämpfe <u>Symptomatische Hypoglykämien:</u> Grad 1: Selbsteinnahme von Kohlehydraten Grad 2: Kohlehydrate (von einer anderen Person verabreicht) <u>Nächtliche:</u> Zubettgehen–07:00 Uhr
Insulinanalogon (postprandial) vs. Humaninsulin	
1415	<u>Schwere:</u> Fremdhilfe benötigt (<i>Gabe von Glukagon oder i. v.-Glukose durch eine andere Person erforderlich, da schwere ZNS-Störungen auftreten</i>) <u>Nicht schwere:</u> Fremdhilfe nicht erforderlich und BZ < 2,8 mmol/L <u>Symptomatische:</u> Fremdhilfe nicht erforderlich, nur Symptome oder BZ-Messung ≥ 50 mg/dl
IOCF	<u>Schwere:</u> Fremdhilfe erforderlich, Koma oder Notwendigkeit der i. v.-Gabe von Glukose oder einer Glukagon-Injektion <u>Hypoglykämische Episode:</u> Hypoglykämie-assoziierte Symptome oder BZ-Messung < 63 mg/dl <u>Nächtliche:</u> 00:00–06:00 Uhr
Tupola 2001	<u>Hypoglykämische Episode:</u> Hypoglykämie-assoziierte Symptome oder jede BZ-Messung < 54 mg/dl <u>Nächtliche:</u> 23:00–06:00
Insulinpumpentherapie	
Tubiana-Rufi 2004	Keine Definition.
a: Da die Erfassung nicht ausschließlich auf objektiven Komponenten beruht. <i>kursiv:</i> Angaben laut jeweiligem Studienbericht.	

Ergebnisse zu schweren (nächtlichen) Hypoglykämien

Die Ergebnisse zu schweren Hypoglykämien sind in der nachfolgenden Tabelle 42 dargestellt.

Tabelle 42: Kurzzeitstudien – Ergebnisse zu schweren Hypoglykämien

Vergleich Studie	Patienten mit mindestens einem Ereignis		Ereignisse / Patient / Jahr	Ereignisse insgesamt
	n (%)	Gruppenunterschied		
Insulinanalogon (präprandial) vs. Humaninsulin				
060				
Aspart (N = 65)	3 (4,6)	$p = 0,925$	0,20 ^a	3
Humaninsulin (N = 58)	2 (3,4)		0,20 ^a	2
IOCF (N = 60)				
Lispro	2 (3,3) ^b	$p = 0,157^c$	k. A.	4
Humaninsulin	6 (10,0) ^b		k. A.	10
IOBJ (N = 463)				
Lispro	5 (1,1) ^{b,d}	$p = 1,000^c$	k. A.	6
Humaninsulin	5 (1,1) ^{b,d}		k. A.	5
IOAG (Subgruppe) (N = 67)				
Lispro	k. A. ^e	$k. A.e$	k. A. ^e	k. A. ^e
Humaninsulin	k. A. ^e		k. A. ^e	k. A. ^e
Fairchild 2000 (N = 35)				
Lispro	k. A.	k. A.	0,13 ^f	k. A.
Humaninsulin	k. A.		0,26 ^f	k. A.
Ford-Adams 2003 (N = 22)				
Lispro	2 (9,1) ^b	$p = 0,679^c$	k. A.	k. A.
Humaninsulin	1 (4,5) ^b		k. A.	k. A.
Insulinanalogon (postprandial) vs. Humaninsulin				
1415 (N = 26)				
Aspart (N = 26)	2 (7,7)	$p = 0,707^c$	k. A.	2
Humaninsulin (N = 25) ^g	3 (12,0)		k. A.	3
IOCF (N = 60)				
Lispro	3 (5,0) ^b	$p = 0,315^c$	k. A.	6
Humaninsulin	6 (10,0) ^b		k. A.	10
Tupola 2001 (N = 24)				
Lispro	2 (8,3) ^b	$p = 1,000^c$	k. A.	2
Humaninsulin	2 (8,3) ^b		k. A.	2
Insulinpumpentherapie				
Tubiana-Rufi 2004 (N = 27)				
Lispro	2 (7,4) ^b	„n. s.“	k. A.	2
Humaninsulin	2 (7,4) ^b		k. A.	2
<p>a: Eigene Berechnung aus Raten pro Patient und 8 Wochen (nur Ereignisse zwischen Woche 4 und 12 verfügbar).</p> <p>b: Prozentangaben beruhen auf eigener Berechnung.</p> <p>c: Eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [26])</p> <p>d: Im Studienbericht als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis berichtet.</p> <p>e: Weder im Studienbericht noch in den Appendices für die Subgruppenanalysen fanden sich separate Auswertungen zu schweren Hypoglykämien für die Patientengruppe der Jugendlichen.</p> <p>f: Eigene Berechnung aus Raten pro Patient und 3 Monaten.</p> <p>g: Unklar, warum ein Patient in der Humaninsulingruppe nicht in die Auswertung eingegangen ist.</p> <p>k. A.: keine Angaben; n. s.: nicht signifikant; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der ausgewerteten Patienten.</p> <p><i>kursiv</i>: Angaben laut jeweiligem Studienbericht.</p>				

Zur Zielgröße „schwere Hypoglykämien“ lagen Daten zu 6 der 8 Studien zur intensivierten Insulintherapie mittels multipler Injektion vor und konnten in der meta-analytischen Zusammenfassung berücksichtigt werden. In beiden Meta-Analysen zur prä- und postprandialen Anwendung des kurzwirksamen Insulinanalogons zeigte sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied im Vergleich zur Behandlung mit Humaninsulin (Abbildung 13 und Abbildung 14).

Insulinanaloga (präprandiale Gabe) vs. Humaninsulin
Anzahl der Patienten mit schweren Hypoglykämier
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

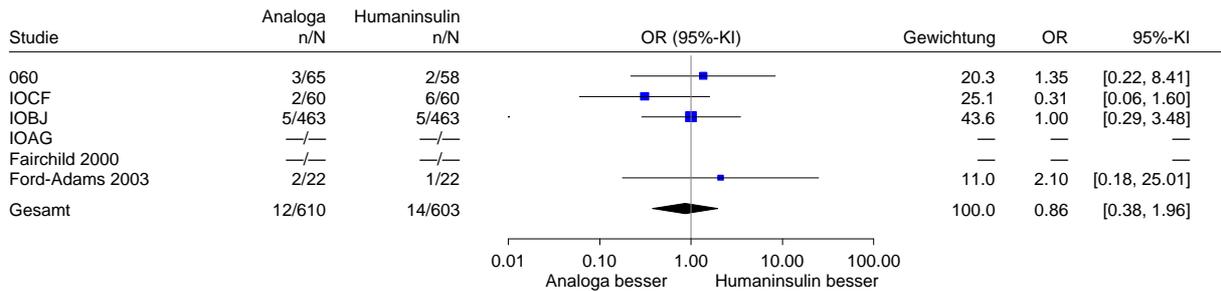


Abbildung 13: Kurzzeitstudien – Meta-Analyse zum Vergleich der kurzwirksamen Insulinanaloga (präprandial) mit Humaninsulin: schwere Hypoglykämien

Insulinanaloga (postprandiale Gabe) vs. Humaninsulin
Anzahl der Patienten mit schweren Hypoglykämier
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

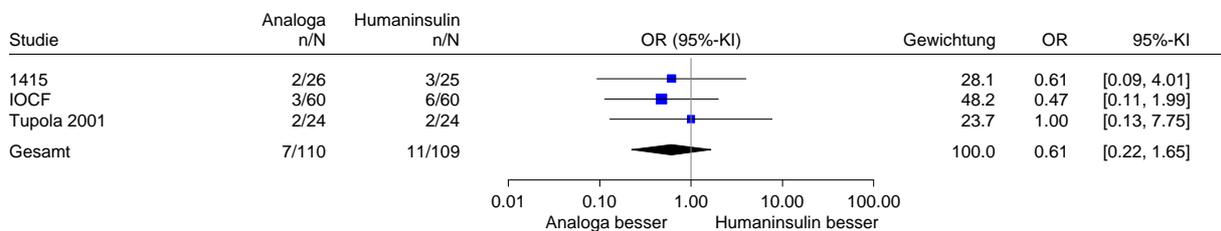


Abbildung 14: Kurzzeitstudien – Meta-Analyse zum Vergleich der kurzwirksamen Insulinanaloga (postprandial) mit Humaninsulin: schwere Hypoglykämien

Schwere nächtliche Hypoglykämien wurden lediglich für die Studie Fairchild 2000 berichtet. Es lag kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin Lispro und Humaninsulin vor (1 vs. 2 Ereignisse; $p = 0,602$; eigene Berechnung; unbedingter exakter Test nach CSZ-Methode [26]).

Auch für die Anwendung von Insulin Lispro in der Pumpentherapie (Tubiana-Rufi 2004 [83]) lag hinsichtlich der schweren Hypoglykämien kein statistisch signifikanter Unterschied gegenüber Humaninsulin vor. Nächtliche Hypoglykämien wurden in der Publikation nicht berichtet.

Ergebnisse zu nicht schweren (nächtlichen) Hypoglykämien

In den 8 Studien zur intensivierten Insulintherapie mittels multipler Injektion enthielt die Definition eines nicht schweren (nächtlichen) Ereignisses auch solche Hypoglykämien, die auf der Schilderung hypoglykämischer Symptome und gleichzeitiger Erhebung erniedrigter Blutzuckermessungen beruhten (= bestätigte Hypoglykämien). Allerdings fanden sich in keiner Studie spezielle Auswertungen zu diesen Ereignissen. Die in den Studien berichteten Ergebnisse stellen vielmehr eine Zusammenfassung aus bestätigten Hypoglykämien und solchen, die ausschließlich auf der Schilderung der Symptome oder der alleinigen Erhebung der Blutzuckermessung beruhen. Diese Form der Darstellung ist nicht als ausreichend valide anzusehen (vgl. 5.3.6.2). Die Ergebnisse wurden daher lediglich der Vollständigkeit halber tabellarisch dargestellt.

Die Studie Tubiana-Rufi 2004 [83] zum Vergleich der Insulinanaloga mit Humaninsulin in der Pumpentherapie enthielt keine Angaben zur Definition eines nicht schweren (nächtlichen) Ereignisses. Es kann daher keine Aussage zur Messsicherheit der berichteten Ergebnisse gemacht werden.

Die Ergebnisse zu nicht schweren (nächtlichen) Hypoglykämien sind in Tabelle 43 und Tabelle 44 dargestellt.

Tabelle 43: Kurzzeitstudien – Ergebnisse zu nicht schweren Hypoglykämien

Vergleich Studie	Nicht schwere Hypoglykämien ^a			
	Angaben zu Patienten mit Ereignissen, Anzahl der Ereignisse und Gruppenunterschied			
Insulinanalogon (präprandial) vs. Humaninsulin				
060	<u>Anzahl der Patienten (%); Ereignisse</u>			
Aspart (N = 65)	60 (92); 885	p = 0,615 ^b		
Humaninsulin (N = 58)	55 (95); 886			
IOCF (N = 60)	<u>Ereignisse / 30 Tage (SD)</u>			
Lispro	14,7 (11,9)	p = 0,683 ^c		
Humaninsulin	13,8 (9,8)			
IOBJ (N = 463)	<u>Ereignisse / 30 Tage (SD)</u>		<u>Anzahl der Ereignisse</u>	
Lispro	4,02 (4,46)	p = 0,023	7636	p=k. A.
Humaninsulin	4,37 (4,47)		8214	
IOAG (Subgruppe) (N = 67)	<u>Ereignisse / Patient / 30 Tage^d</u>			
	Studienbeginn		Studienende	
Lispro	8,50 (9,58) ^{e,f}	p=k. A.	8,10 (9,90) ^e	p=k. A.
Humaninsulin	8,50 (9,58) ^{e,f}		8,50 (10,65) ^e	
Fairchild 2000 (N = 35)	<u>Ereignisse / Patient / 3 Monate</u>		<u>BZ < 54 mg/dl: Ereignisse / Patient / 3 Monate</u>	
Lispro	13,47	p=k. A.	6,55	p=k. A.
Humaninsulin	10,77		6,83	

(Fortsetzung)

Tabelle 43 (Fortsetzung): Kurzzeitstudien – Ergebnisse zu nicht schweren Hypoglykämien

Vergleich Studie	Nicht schwere Hypoglykämien ^a			
	Angaben zu Patienten mit Ereignissen, Anzahl der Ereignisse und Gruppenunterschied			
Ford-Adams 2003 (N = 22)	<u>Ereignisse / Patient / 4 Monate</u>		<u>Anzahl der Ereignisse</u>	
Lispro	25	p = 0,2	556	p = 0,2
Humaninsulin	27		604	
Insulinanalogon (postprandial) vs. Humaninsulin				
1415 (N = 26)	<u>Anzahl der Patienten (%); Ereignisse</u>		<u>symptomatische Ereignisse</u>	
Aspart (N = 26)	26 (100,0); 724	p = 1,000 ^b	9 (34,6); 82	p = k. A.
Humaninsulin (N = 25) ^g	25 (100,0); 711		7 (28,0); 112	
IOCF (N = 60)	<u>Ereignisse / 30 Tage (SD)</u>			
Lispro	13,6 (9,3)	p = 0,683 ^c		
Humaninsulin	13,8 (9,8)			
Tupola 2001 (N = 24)	<u>Ereignisse / Patient / Monat</u>		<u>Asymptomatische Ereignisse</u>	
Lispro	4,9	p = 0,3	109	p = 0,9
Humaninsulin	4,4		96	
Insulinpumpentherapie				
Tubiana-Rufi 2004 (N = 27)	<u>Ereignisse / Patient / 30 Tage (SD)</u> BZ-Messung ≤ 40 mg/dl		<u>Ereignisse / Patient / 30 Tage (SD)</u> BZ-Messung ≤ 60 mg/dl	
Lispro	0,6 (1,1)	„n. s.“	11,0 (6,4)	„n. s.“
Humaninsulin	1,0 (1,1)		13,8 (8,5)	
<p>a: Definition siehe Tabelle 41. b: Eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [26]). c: Dreiarmige Studie. p-Wert für den Dreigruppenvergleich. d: Unter den Ereignissen sind auch schwere Hypoglykämien erfasst. Gemäß Angaben im Studienbericht der Gesamtstudie traten schwere Hypoglykämien allerdings nur selten auf, sodass nicht von einer relevanten Beeinflussung der Ergebnisse für nicht schwere Ereignisse auszugehen ist. e: Mittelwert mit Standardabweichung in Klammern. f: Baseline-Wert zu Studienbeginn für die gesamten 67 Patienten. g: Unklar, warum ein Patient in der Humaninsulingruppe nicht in die Auswertung eingegangen ist.</p> <p>BZ: Blutzucker; n. s.: nicht signifikant; N: Anzahl der ausgewerteten Patienten; k. A.: keine Angaben; SD: Standardabweichung <i>kursiv</i>: Angaben laut jeweiligem Studienbericht.</p>				

Tabelle 44: Kurzzeitstudien – Ergebnisse zu nicht schweren nächtlichen Hypoglykämien

Vergleich Studie	Tageszeit	Nicht schwere nächtliche Hypoglykämien ^a			
		Angaben zu Patienten mit Ereignissen, Anzahl der Ereignisse und Gruppenunterschied			
Insulinanalogon (präprandial) vs. Humaninsulin					
060					
Aspart		<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>		
Humaninsulin		<i>k. A.</i>			
IOCF (N = 60)	00:00– 06:00 Uhr	<u>Ereignisse / 3 Monate</u>			
Lispro		3,4 (6,7) ^b	„n. s.“ ^c		
Humaninsulin		3,4 (5,4) ^b			
IOBJ (N = 463)	00:00– 06:00 Uhr	<u>Ereignisse / 30 Tage (SD)</u>		<u>Anzahl der Ereignisse</u>	
Lispro		1,0 (1,9)	<i>p</i> < 0,001	476	<i>p</i> < 0,001
Humaninsulin		1,7 (2,6)		777	
IOAG (Subgruppe)					
Lispro		<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>		
Humaninsulin		<i>k. A.</i>			
Fairchild 2000 (N = 35)	00:00– 06:00 Uhr	<u>Ereignisse / Patient / 3 Monate</u>		<u>BZ < 54 mg/dl; Ereignisse / Patient / 3 Monate</u>	
Lispro		1,03	<i>p</i> : <i>k. A.</i>	0,62	
Humaninsulin		0,93		0,62	
Ford-Adams 2003 (N = 22)	Zubett- gehen– 07:00 Uhr	<u>Ereignisse / Patient / 4 Monate</u>			
Lispro		1	<i>p</i> =0,1		
Humaninsulin		1			
Insulinanalogon (postprandial) vs. Humaninsulin					
1415					
Aspart		<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>		
Humaninsulin		<i>k. A.</i>			
IOCF (N = 60)	00:00– 06:00 Uhr	<u>Ereignisse / 3 Monate</u>			
Lispro		2,7 (5,4) ^b	„n. s.“ ^c		
Humaninsulin		3,4 (5,4) ^b			
Tupola 2001 (N = 24)	23:00– 06:00 Uhr	<u>Anzahl der Ereignisse</u>			
Lispro		34	<i>p</i> =0,6		
Humaninsulin		41			
Insulinpumpentherapie					
Tubiana-Rufi 2004					
Lispro		<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>		
Humaninsulin		<i>k. A.</i>			
<p>a: Definition siehe Tabelle 41. b: Mittelwert mit Standardabweichung in Klammern. c: Dreiarmlige Studie. Angabe bezogen auf den Dreigruppenvergleich.</p> <p>BZ: Blutzucker; n. s.: nicht signifikant; N: Anzahl der ausgewerteten Patienten; k. A.: keine Angaben <i>kursiv</i>: Angaben laut jeweiligem Studienbericht.</p>					

Gemeinsame Betrachtung aus Blutzuckersenkung und Hypoglykämien

Aufgrund der unzureichenden Validität der Ergebnisse zu den nicht schweren (nächtlichen) Hypoglykämien erfolgte die gemeinsame Betrachtung mit der Blutzuckersenkung ausschließlich für die schweren (nächtlichen) Ereignisse.

Für die präprandiale Gabe der kurzwirksamen Insulinanaloga zeigte sich weder hinsichtlich der Änderung des HbA1c-Werts noch bezogen auf die schweren (nächtlichen) Hypoglykämien ein statistisch signifikanter Unterschied im Vergleich zu einer Behandlung mit Humaninsulin. Gleiches traf auch auf die Studie zur Insulinpumpentherapie (Tubiana-Rufi 2004 [83]) zu. Aus der gemeinsamen Betrachtung aus Blutzuckeränderung und schweren (nächtlichen) Hypoglykämien ist somit weder für die präprandiale Anwendung in der intensivierten Insulintherapie mittels multipler Injektion noch in der Pumpentherapie ein Beleg für einen Unterschied zwischen den kurzwirksamen Insulinanaloga und Humaninsulin abzuleiten.

Für die postprandiale Gabe des Insulinanalogons zeigte die zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse zum HbA1c-Wert eine große Heterogenität zwischen den 3 Studien auf. Die Ursache der Heterogenität war aus den vorliegenden Informationen nicht ersichtlich. Das Ergebnis der Studie Tupola 2001 unterschied sich jedoch deutlich von den beiden anderen Studien. Inwieweit sich die eingeschlossene Patientenpopulation dieser Studie von denen der beiden anderen Studien unterschied, ging aus den Angaben in der Publikation nicht hervor. Hinsichtlich der postprandialen Gabe lässt sich nicht ausschließen, dass die kurzwirksamen Insulinanaloga bezüglich der HbA1c-Senkung für bestimmte Patientensubpopulationen einen Nachteil gegenüber der präprandialen Humaninsulingabe haben. Bezogen auf die schweren (nächtlichen) Hypoglykämien zeigte sich in der meta-analytischen Zusammenfassung kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der postprandialen Gabe der Insulinanaloga und Humaninsulin. Die Ergebnisse waren nicht heterogen. Hinsichtlich der postprandialen Gabe lässt sich bei gemeinsamer Betrachtung der Blutzuckersenkung und der schwerwiegenden Hypoglykämien daher nicht ausschließen, dass die kurzwirksamen Insulinanaloga für bestimmte Patientensubpopulationen einen Nachteil gegenüber der präprandialen Humaninsulingabe haben.

E4.2 – Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Die Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität sind in Tabelle 45 dargestellt.

Tabelle 45: Kurzzeitstudien – Ergebnisse zur Lebensqualität

Vergleich Studie	Erhebungsinstrument	Gruppenunterschied der Veränderung
Insulinanalogon (präprandial) vs. Humaninsulin		
060 Aspart Humaninsulin	<i>„General Quality of Life Questionnaire for Responsible Adult“. Es fanden sich keine Angaben zur Validierung dieses Fragebogens.</i>	Entfällt ^a
IOCF Lispro Humaninsulin	Nicht erhoben	Entfällt
IOBJ Lispro Humaninsulin	Nicht erhoben	Entfällt
IOAG (Subgruppe) Lispro Humaninsulin	<i>Keine Auswertungen für die Patientenpopulation der Jugendlichen. Es fanden sich keine Angaben zur Validierung des verwendeten Fragebogens.</i>	Entfällt ^a
Fairchild 2000 Lispro Humaninsulin	Nicht erhoben	Entfällt
Ford-Adams 2003 Lispro Humaninsulin	Nicht erhoben	Entfällt
Insulinanalogon (postprandial) vs. Humaninsulin		
1415 Aspart Humaninsulin	Nicht erhoben	Entfällt
IOCF Lispro Humaninsulin	Nicht erhoben	Entfällt
Tupola 2001 Lispro Humaninsulin	Nicht erhoben	Entfällt
Insulinpumpentherapie		
Tubiana-Rufi 2004 Lispro Humaninsulin	Nicht erhoben	Entfällt
a: Aufgrund fehlender Angaben zur Validierung des verwendeten Messinstruments; für die Studie IOAG zusätzlich aufgrund fehlender Angaben für die Patientenpopulation der Jugendlichen.		
<i>kursiv: Angaben laut jeweiligem Studienbericht</i>		

Mit Ausnahme der Studien IOAG und 060 fanden sich in keiner der betrachteten Kurzzeitstudien Angaben zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Im Studienbericht zur Studie IOAG fanden sich keine Angaben zur Bezeichnung oder zur Validierung des verwendeten Messinstruments. Es wurde aber auf einen speziellen Report mit detaillierten Informationen zur Erhebung der Lebensqualitätsdaten verwiesen. Dieser Report wurde von der Firma Lilly allerdings nicht übermittelt. In der Studie 060 wurde die Lebensqualität anhand des „General Quality of Life Questionnaire for Responsible Adult“ gemessen. Dieser bestand laut Angaben im Studienbericht aus lediglich einer Frage zum empfundenen Gesundheitszustand der Erziehungsberechtigten. Es fanden sich keine Angaben zur Validierung des verwendeten Messinstruments. Die in der Studie berichteten Ergebnisse sind daher nicht interpretierbar und wurden daher nicht dargestellt.

E4.3 – Ergebnisse zur Therapiezufriedenheit

Eine Übersicht über die in den Studien vorliegenden Informationen zur Zielgröße Therapiezufriedenheit gibt Tabelle 46.

Tabelle 46: Kurzzeitstudien – Ergebnisse zur Therapiezufriedenheit

Vergleich Studie	Erhebungsinstrument	Gruppenunterschied
Insulinanalogon (präprandial) vs. Humaninsulin		
060 Aspart Humaninsulin	Nicht erhoben.	Entfällt
IOCF Lispro (präprandial) Lispro (postprandial) Humaninsulin	Es wurde lediglich nach Präferenzen der Patienten und Erziehungsberechtigten gefragt; es lagen keine Angaben dazu vor, ob ein validierter Fragebogen zugrunde lag.	Entfällt
IOBJ Lispro Humaninsulin	Es wurde lediglich nach Präferenzen der Patienten und Erziehungsberechtigten gefragt; es lagen keine Angaben dazu vor, ob ein validierter Fragebogen zugrunde lag.	Entfällt
IOAG (Subgruppe) Lispro Humaninsulin	<i>Das zur Messung der Lebensqualität verwendete Instrument enthält Domänen zur Therapiezufriedenheit. Es fanden sich keine Auswertungen für die Patientenpopulation der Jugendlichen; keine Angaben zur Validierung des verwendeten Fragebogens.</i>	Entfällt ^a
Fairchild 2000 Lispro Humaninsulin	Es wurde lediglich nach Präferenzen der Patienten und Erziehungsberechtigten gefragt; es lagen keine Angaben dazu vor, ob ein validierter Fragebogen zugrunde lag.	Entfällt
Ford-Adams 2003 Lispro Humaninsulin	Es wurde lediglich nach Präferenzen der Patienten und Erziehungsberechtigten gefragt; es lagen keine Angaben dazu vor, ob ein validierter Fragebogen zugrunde lag.	Entfällt
Insulinanalogon (postprandial) vs. Humaninsulin		
1415 Aspart Humaninsulin	„DTSQ-M“ (Modifikation des DTSQ-WHO). Laut Angaben in der Publikation [84] und dem Studienbericht wurde dieser nicht auf Validität und Reliabilität geprüft.	Entfällt ^a
IOCF Lispro (präprandial) Lispro (postprandial) Humaninsulin	Es wurde lediglich nach Präferenzen der Patienten und Erziehungsberechtigten gefragt; es lagen keine Angaben dazu vor, ob ein validierter Fragebogen zugrunde lag.	Entfällt
Tupola 2001 Lispro Humaninsulin	Es wurde lediglich nach Präferenzen der Patienten und Erziehungsberechtigten gefragt; es lagen keine Angaben dazu vor, ob ein validierter Fragebogen zugrunde lag.	Entfällt
Insulinpumpentherapie		
Tubiana-Rufi 2004 Lispro Humaninsulin	Es wurde lediglich nach Präferenzen der Patienten und Erziehungsberechtigten gefragt; es lagen keine Angaben dazu vor, ob ein validierter Fragebogen zugrunde lag.	Entfällt
a: Aufgrund der nicht nachgewiesenen Validierung des verwendeten Messinstruments; für die Studie IOAG zusätzlich aufgrund fehlender Angaben für die Patientenpopulation der Jugendlichen.		
DTSQ: Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire; [H]: Humaninsulin; [L]: Lispro. kursiv: Angaben laut jeweiligem Studienbericht.		

Mit Ausnahme der Studien IOAG und 1415 wurden in den Studien entweder keine Daten zur Therapiezufriedenheit erhoben (Studie 060) oder die Patienten bzw. deren Erziehungsberechtigten wurden lediglich hinsichtlich ihrer Präferenzen der erhaltenen Therapieoptionen befragt. Keine dieser Studien enthielt Informationen dazu, ob das zugrunde liegende Messinstrument validiert war.

In der Studie IOAG enthielt das Instrument zur Messung der Lebensqualität auch Domänen zur Therapiezufriedenheit. Es fanden sich jedoch weder im Studienbericht noch in den Appendices mit den Subgruppenauswertungen der Jugendlichen Ergebnisse zu dieser Zielgröße. Ein Report, auf den im Studienbericht hinsichtlich der Auswertung der Lebensqualitätsdaten verwiesen wird und dem potenziell auch Daten zu den Therapiezufriedenheitsdomänen zu entnehmen wären, wurde von der Firma Lilly nicht übermittelt.

In der Studie 1415 zum Vergleich von Insulin Aspart (postprandiale Gabe) mit Humaninsulin wurden ebenfalls Daten zur Therapiezufriedenheit erhoben. In dieser Studie kam eine modifizierte Version des „WHO Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire“ (DTSQ-WHO) zur Anwendung. Dieser sogenannte „DTSQ-M“ war im Gegensatz zum WHO-DTSQ kein validierter Fragebogen. Die in der Studie 1415 berichteten Ergebnisse sind daher nicht als valide anzusehen.

Insgesamt wurden in den Kurzzeitstudien entweder keine Daten zur Therapiezufriedenheit berichtet oder die berichteten Daten waren nicht interpretierbar; daher war kein Beleg für einen Unterschied zwischen den Therapieoptionen ableitbar.

E4.4 – Sonstige unerwünschte Ereignisse

Die Ergebnisse zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen, den Studienabbruchern wegen unerwünschter Ereignisse und der Gesamtrate unerwünschter Ereignisse aus den Kurzzeitstudien sind in Tabelle 47 dargestellt.

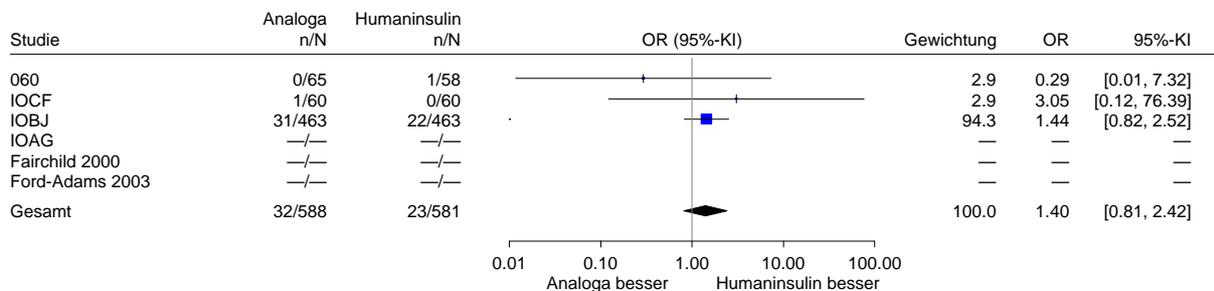
Tabelle 47: Kurzzeitstudien – Ergebnisse zu sonstigen unerwünschten Ereignissen

Vergleich Studie	Schwerwiegende UEs ^a n (%); E	Therapieabbrüche wegen UE n (%)	UE Gesamtrate n (%); E
Insulinanalogon (präprandial) vs. Humaninsulin			
060			
Aspart (N = 65)	0 (0); 0	0 (0)	55 (84,6); 168
Humaninsulin (N = 58)	1 (1,7) ^b ; 1	1 (1,7) ^b	45 (77,6); 174
IOCF (N = 60)			
Lispro (präprandial)	1 (1,7) ^b ; k. A.	0	49 (83,1); k. A.
Humaninsulin	0 (0) ^b ; k. A.	0	53 (88,3); k. A.
IOBJ (N = 463)			
Lispro	31 (6,7) ^b ; k. A.	1 (0,2) ^b	264 (57,4); k. A.
Humaninsulin	22 (4,8) ^b ; k. A.	1 (0,2) ^b	258 (55,8); k. A.
IOAG (Subgruppe)			
Lispro	k. A.	k. A.	k. A.
Humaninsulin	k. A.	k. A.	k. A.
Fairchild 2000 (N = 35)			
Lispro	k. A.	0	k. A.
Humaninsulin	k. A.	0	k. A.
Ford-Adams 2003 (N = 23)			
Lispro	k. A.	0	k. A.
Humaninsulin	k. A.	0	k. A.
Insulinanalogon (postprandial) vs. Humaninsulin			
1415 (N = 26)			
Aspart (N = 26)	0 (0); 0	0 (0)	21 (81); 55
Humaninsulin (N = 25) ^c	2 (8); 3	0 (0)	20 (80); 57
IOCF (N = 60)			
Lispro (postprandial)	3 (5,1) ^b ; k. A.	0	51 (86,4); k. A.
Humaninsulin	0 (0) ^b ; k. A.	0	53 (88,3); k. A.
Tupola 2001 (N = 24)			
Lispro	k. A.	1 (4,2) ^b	k. A.
Humaninsulin	k. A.	0 (0)	k. A.
Insulinpumpentherapie			
Tubiana-Rufi 2004 (N = 27)			
Lispro	k. A.	1 (3,7) ^b	k. A.
Humaninsulin	k. A.	0 (0) ^b	k. A.
a: Außer Hypoglykämien. b: Prozentangaben beruhen auf eigener Berechnung. c: Unklar, warum ein Patient in der Humaninsulingruppe nicht in die Auswertung eingegangen ist.			
k. A.: keine Angaben; n: Anzahl der Patienten mit einem Ereignis; N: Anzahl der ausgewerteten Patienten; E: Anzahl der Ereignisse; UE: unerwünschte Ereignisse. <i>kursiv</i> : Angaben laut jeweiligem Studienbericht.			

Angaben zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen fanden sich für 4 der 8 Studien zur intensivierten Insulintherapie mittels multipler Injektion. In 3 der 4 Studien wurde das

Insulinanalogon dabei präprandial angewendet. In der zusammenfassenden Meta-Analyse zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der präprandialen Gabe der kurzwirksamen Insulinanaloga und Humaninsulin (Abbildung 15).

Insulinanaloga (präprandiale Gabe) vs. Humaninsulin
Anzahl der Patienten mit SUEs
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

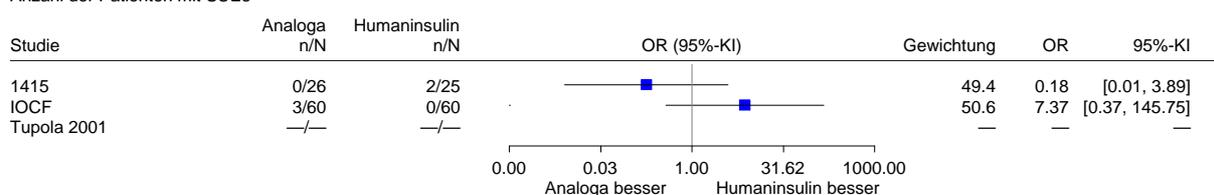


Heterogenität: $Q=1.14$, $df=2$, $p=0.565$, $I^2=0\%$
Gesamteffekt: $Z\text{ Score}=1.22$, $p=0.223$, $\text{Tau}=0$

Abbildung 15: Kurzzeitstudien – Meta-Analyse zum Vergleich der kurzwirksamen Insulinanaloga (präprandial) mit Humaninsulin: Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUEs)

Hinsichtlich der postprandialen Gabe der Insulinanaloga im Vergleich zur präprandialen Humaninsulin-Gabe lagen Daten aus 2 Studien vor. In der zusammenfassenden Darstellung der beiden Studien zeigte sich eine Heterogenität der Ergebnisse (Abbildung 16). Es erschien daher nicht sinnvoll, die Ergebnisse meta-analytisch auszuwerten. Die Ursache der Heterogenität zwischen den beiden Studien ist aus den vorliegenden Informationen nicht ersichtlich. Unabhängig von der Heterogenität zwischen den Studien zeigte sich in der Einzelbetrachtung der 2 Studien in keiner Studie ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin Aspart bzw. Insulin Lispro jeweils gegenüber Humaninsulin.

Insulinanaloga (postprandiale Gabe) vs. Humaninsulin
Anzahl der Patienten mit SUEs



Heterogenität: $Q=2.90$, $df=1$, $p=0.089$, $I^2=65.5\%$

Abbildung 16: Kurzzeitstudien – Meta-Analyse zum Vergleich der kurzwirksamen Insulinanaloga (postprandial) mit Humaninsulin: Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUEs)

Die Anzahl der Patienten, die aufgrund unerwünschter Ereignisse die Therapie abgebrochen haben, wurde – mit Ausnahme der Studie IOAG – in allen anderen Kurzzeitstudien berichtet. Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse traten in den Studien kaum auf. Die Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse und die Studienabbrüche wegen unerwünschter

Ereignisse waren zwischen den jeweiligen Behandlungsgruppen vergleichbar. Auf eine meta-analytische Zusammenfassung wurde verzichtet.

Die Studie Tubiana-Rufi 2004 [83] zum Vergleich der Insulinanaloga mit Humaninsulin in der Pumpentherapie enthielt keine Angaben zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen und zur Gesamtrate unerwünschter Ereignisse. Lediglich ein Patient aus der Insulin-Lispro-Gruppe brach die Therapie wegen unerwünschter Ereignisse ab. Insgesamt lässt sich aus den vorhandenen Daten kein Beleg für einen Unterschied zwischen den Insulinanaloga und Humaninsulin in der Pumpentherapie ableiten.

E4.5 – Diabetische Ketoazidosen

Die Ergebnisse zu diabetischen Ketoazidosen sind in Tabelle 48 dargestellt.

Tabelle 48: Kurzzeitstudien – Ergebnisse zu diabetischen Ketoazidosen

Vergleich Studie	Diabetische Ketoazidosen ^a n (%); E
Insulinanalogon (präprandial) vs. Humaninsulin	
060	
Aspart (N = 65)	0 (0); 0
Humaninsulin (N = 58)	0 (0); 0
IOCF (N = 60)	
Lispro	0 (0); 0
Humaninsulin	0 (0); 0
IOBJ (N = 463)	
Lispro	11 (2,4 ^b); 14
Humaninsulin	9 (1,9 ^b); 10
IOAG (Subgruppe)	
Lispro	k. A.
Humaninsulin	k. A.
Fairchild 2000	
Lispro	k. A.
Humaninsulin	k. A.
Ford-Adams 2003	
Lispro	k. A.
Humaninsulin	k. A.
Insulinanalogon (postprandial) vs. Humaninsulin	
1415 (N = 26)	
Aspart (N = 26)	0 (0); 0
Humaninsulin (N = 25)	0 (0); 0
IOCF (N = 60)	
Lispro	0 (0); 0
Humaninsulin	0 (0); 0
Tupola 2001	
Lispro	k. A.
Humaninsulin	k. A.
Insulinpumpentherapie	
Tubiana-Rufi 2004	
Lispro (N = 27)	0 (0); 0
Humaninsulin (N = 27)	k. A.; 2 ^c
a: Aus den Angaben zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen. b: Prozentangaben beruhen auf eigener Berechnung. c: Keine Angabe, ob diese Ereignisse schwerwiegend waren. k. A.: keine Angaben; n: Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis; N: Anzahl der ausgewerteten Patienten; E: Anzahl der Ereignisse. <i>kursiv</i> : Angaben laut jeweiligem Studienbericht.	

Für 4 Studien zur Basis-Bolus-Gabe fanden sich Angaben zu diabetischen Ketoazidosen. Lediglich in einer dieser Studien traten Ereignisse auf. Die Raten waren zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar.

In der Studie Tubiana-Rufi 2004 [83] zum Vergleich der Insulinanaloga mit Humaninsulin in der Pumpentherapie traten 2 Ereignisse in der Humaninsulin-Gruppe auf. Es lagen keine

Angaben dazu vor, ob diese Ereignisse schwerwiegend waren. Insgesamt lässt sich aus den vorhandenen Daten kein Beleg für einen Unterschied zwischen den Insulinanaloga und Humaninsulin in der Pumpentherapie ableiten.

E4.6 – Zusammenfassung der Ergebnisse aus Kurzzeitstudien

Insgesamt wurden 9 Studien als relevant für die Betrachtung der Kurzzeiteffekte identifiziert. Darunter fanden sich keine Kurzzeitstudien zur Anwendung von Insulin Glulisin. In 8 der 9 Studien wurden die Insuline im Rahmen der intensivierten Insulintherapie mittels multipler Injektionen angewendet. In 5 der 8 Studien wurde ausschließlich die präprandiale Gabe des Insulinanalogons und des Humaninsulins verglichen. Eine weitere Studie untersuchte zusätzlich auch die postprandiale Gabe des Insulinanalogons. In den restlichen 2 Studien wurde das Insulinanalogon ausschließlich postprandial verabreicht und mit der präprandialen Gabe des Humaninsulins verglichen. Lediglich eine der neun identifizierten Studien untersuchte die Anwendung der Insulinanaloga (Insulin Lispro) in der Insulinpumpentherapie.

Aus den vorhandenen Kurzzeitstudien lagen nur wenige valide Daten für die Bewertung vor. Insbesondere zu den Zielgrößen Lebensqualität, Therapiezufriedenheit und nicht schwere Hypoglykämien war die Datengrundlage sowohl für die präprandiale als auch für die postprandiale Gabe der Insulinanaloga unzureichend.

Lediglich zu den Zielgrößen HbA1c, schwere (nächtliche) Hypoglykämien und unerwünschte Ereignisse inklusive diabetischer Ketoazidosen lagen verwertbare Angaben vor.

Hinsichtlich der präprandialen Gabe ergab sich aus der gemeinsamen Betrachtung von Blutzuckeränderung und schweren Hypoglykämien (inklusive nächtlichen) kein Beleg für einen Unterschied zwischen den kurzwirksamen Insulinanaloga und Humaninsulin. Auch bezüglich der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse und der diabetischen Ketoazidosen waren die Ergebnisse zwischen den beiden Behandlungsoptionen vergleichbar. Dieses Ergebnis deckt sich mit den in der vorliegenden Nutzenbewertung dargestellten Ergebnissen aus den Langzeitstudien.

Auch für die Anwendung in der Insulinpumpentherapie ließ sich aus den Daten kein Beleg für einen Unterschied zwischen den kurzwirksamen Insulinanaloga und Humaninsulin ableiten.

Für die postprandiale Anwendung der Insulinanaloga bei Kindern und Jugendlichen waren die Ergebnisse zum HbA1c-Wert zwischen den 3 identifizierten Studien heterogen. Die Ursache der Heterogenität war aus den vorliegenden Informationen nicht ersichtlich. In der Einzelbetrachtung der 3 Studien zeigte sich jeweils eine stärkere HbA1c-Senkung unter Humaninsulin; in 2 der 3 Studien war der Unterschied jedoch nicht statistisch signifikant. Hinsichtlich der schweren (nächtlichen) Hypoglykämien zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der postprandialen Gabe der Insulinanaloga und Humaninsulin. Aus der gemeinsamen Betrachtung von Blutzuckeränderung und schweren

Hypoglykämien (inklusive nächtlichen) ergab sich kein Vorteil der kurzwirksamen Insulinanaloga im Vergleich zu Humaninsulin. Vielmehr lässt sich nicht ausschließen, dass die kurzwirksamen Insulinanaloga für bestimmte Patientenpopulationen einen Nachteil gegenüber der präprandialen Humaninsulingabe haben. Hinsichtlich der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse sowie diabetischer Ketoazidosen ergab sich kein Nachweis für einen Unterschied zwischen der postprandialen Gabe der Insulinanaloga und Humaninsulin.

Anhang F – Bislang unveröffentlichte Informationen pharmazeutischer Unternehmen

Kurzbeschreibung der Studie ANA 1507 (im Bericht „1507“ genannt)

Die Studie ANA 1507 war eine 26-wöchige, randomisierte, multizentrische, offene, parallele Phase-III-Studie zum Vergleich von Insulin Aspart mit Humaninsulin bei Kindern mit Diabetes mellitus Typ 1. In der Studie gab es einen dritten Arm, in dem Patienten ohne Randomisierung einer Therapie mit Aspart-Insulinpumpe zugeteilt wurden. Dieser wurde im IQWiG-Bericht nicht berücksichtigt.

Primäres Ziel der Studie war es, den Einfluss der Testinterventionen auf den HbA1c-Wert zu untersuchen. Sekundäre Zielgrößen waren u. a. die Untersuchung des Effekts der Testpräparate auf Hypoglykämien, die Lebensqualität sowie das Auftreten von sonstigen unerwünschten Ereignissen. Für den Nachweis der Überlegenheit wurde eine Fallzahl von 60 Patienten (20 je Gruppe) geplant. Zugrunde lagen dabei ein klinisch relevanter Unterschied von 1 %, Standardabweichung < 0,9 %, 80 % Power und 10–20 % Drop-out.

Die Patienten wurden den Behandlungsgruppen im Verhältnis 1:1 zugeteilt. Neu in die Studie eingeschlossene Patienten erhielten jeweils die kleinste verfügbare Randomisierungsnummer. Die Behandlung war nicht verblindet.

Die Studie bestand aus einer 3-wöchigen Run-in-Phase, in der die Patienten Humaninsulin bekamen, und einer 26-wöchigen Behandlungsphase, in der Insulin Aspart unmittelbar vor jeder Mahlzeit oder Humaninsulin 15 bis 30 min vor jeder Mahlzeit verabreicht wurde. Zusätzlich wurde jeweils eine basale NPH-Insulin-Therapie verabreicht. Die Randomisierung wurde am Ende der Run-in-Phase vorgenommen. Visiten am Studienzentrum fanden zu Beginn und am Ende der Run-in-Phase, sowie 13 und 26 Wochen nach Randomisierung statt. Während der Visiten wurden klinische Untersuchungen durchgeführt, Hypoglykämien und unerwünschte Ereignisse dokumentiert. Die Lebensqualitätsfragebögen wurden zu Beginn und Ende der Behandlung von den Eltern oder Erziehungsberechtigten ausgefüllt.

Die wichtigsten Einschlusskriterien sowie Angaben zur Methodik der statistischen Analysen können dem Bericht in der Studienergebnisdatenbank des Herstellers (http://www.novonordisk-trials.com/website/pdf/registry/bin_20070629-112035-622.pdf) entnommen werden. Relevante Ausschlusskriterien der Studie waren: Bedarf einer oralen Diabetestherapie, Kortikosteroidtherapie, relevante hepatische, renale oder kardiale Begleiterkrankungen, unkontrollierte Hypertonie; andere signifikante endokrine, neurologische, maligne oder pankreatische Erkrankungen.

Daten und Studieninformationen, die in die vorliegende Nutzenbewertung eingegangen sind, finden sich in den Tabellen und im Text des Berichts zur Nutzenbewertung.

Kurzbeschreibung der Studie ANA 2126 (im Bericht „2126“ genannt)

Die Studie ANA 2126 war eine 24-wöchige, randomisierte, multizentrische, offene, parallele dreiarmlige Phase-III-Studie zum Vergleich von Insulin Aspart mit Insulin Lispro oder Humaninsulin bei Kindern und Jugendlichen mit Diabetes mellitus Typ 1.

Primäres Ziel der Studie war es, den Einfluss der Testinterventionen auf den HbA1c-Wert zu untersuchen. Sekundäre Zielgrößen waren u. a. die Untersuchung des Effekts der Testpräparate auf die Hypoglykämierate sowie das Auftreten von sonstigen unerwünschten Ereignissen. Für den Nachweis der Nichtunterlegenheit von Aspart im Vergleich zu Lispro oder Humaninsulin wurde eine Fallzahl von 336 Patienten (168 in der Aspart-Gruppe und 84 in der Lispro- bzw. Humaninsulin-Gruppe) geplant. Zugrunde liegen dabei eine Nichtunterlegenheitsgrenze von 0,4 %, Standardabweichung von 1 %, 80 % Power und 10 % Drop-out. Aufgrund einer höheren als der geplanten Abbruchrate (20 %) wurden 378 Patienten in die Studie aufgenommen.

Die Patienten wurden den Behandlungsgruppen im Verhältnis 2:1:1 zugeteilt (Aspart:Lispro:Humaninsulin). Die Randomisierung erfolgte zentral mittels eines Interactive Voice response Systems (IVRS) und stratifiziert nach Alter (6–11 und 12–18 Jahre) und Screening-HbA1c-Wert (< 10 % und \geq 10 %). Die Behandlung war nicht verblindet.

Die Studie bestand aus einer 24-wöchigen Behandlungsphase, in der Insulin Aspart oder Lispro unmittelbar vor jeder Mahlzeit bzw. Humaninsulin 20–30 min vor jeder Mahlzeit verabreicht wurde. In allen Behandlungsgruppen wurde zusätzlich NPH verabreicht. Eine Woche nach Studienende erfolgte ein Follow-up-Anruf. Die Randomisierung wurde zu Beginn der Behandlung (Woche 0) vorgenommen. Weitere Visiten im Studienzentrum fanden nach 4, 8, 12, 16, 20 und 24 Wochen statt. Während der Visiten wurden klinische Untersuchungen durchgeführt, Hypoglykämien und unerwünschte Ereignisse dokumentiert.

Die wichtigsten Einschlusskriterien sowie Angaben zur Methodik der statistischen Analysen können dem Bericht in der Studienergebnisdatenbank des Herstellers (http://www.novonordisk-trials.com/website/pdf/registry/bin_20080228-083208-428.pdf) entnommen werden. Relevante Ausschlusskriterien der Studie waren: relevante hepatische, renale oder kardiale Begleiterkrankungen; rezidivierende schwere Hypoglykämien; proliferative Retinopathie; chronische Behandlung mit Steroiden.

Daten und Studieninformationen, die in die vorliegende Nutzenbewertung eingegangen sind, finden sich in den Tabellen und im Text des Berichts zur Nutzenbewertung.

Kurzbeschreibung der Studie HMR1964D-3001 (im Bericht „D3001“ genannt)

Die Studie D3001 war eine 26-wöchige, randomisierte, multizentrische, offene, parallele Phase-III-Studie zum Vergleich von Insulin Glulisin mit Insulin Lispro bei Kindern und Jugendlichen mit Diabetes mellitus Typ 1.

Primäres Ziel der Studie war es, den Einfluss der Testinterventionen auf den HbA1c-Wert zu untersuchen. Sekundäre Zielgrößen waren u. a. die Hypoglykämierate sowie das Auftreten von sonstigen unerwünschten Ereignissen. Für den Nachweis der Nichtunterlegenheit von Insulin Glulisin im Vergleich zu Insulin Lispro wurde eine Fallzahl von 560 Patienten (280 pro Gruppe) geplant. Zugrunde liegen dabei eine Nichtunterlegenheitsgrenze von 0,4 %, Standardabweichung von 1,3 %, 90 % Power und 20 % Drop-out.

Die Randomisierung erfolgte zentral mittels eines Interactive Voice response Systems (IVRS) und stratifiziert nach Zentrum und Basalinsulin (NPH oder Insulin Glargin bei Randomisierung). Die Behandlung war nicht verblindet.

Die Studie bestand aus einer 4-wöchigen Run-in-Phase, in der die Patienten Insulin Lispro in Kombination mit NPH oder Insulin Glargin bekamen, und einer 26-wöchigen Behandlungsphase, in der Insulin Aspart oder Lispro mindestens zweimal täglich 0–15 min vor der Mahlzeit in Kombination mit einem Basalinsulin (NPH zweimal täglich oder Insulin Glargin abends) verabreicht wurde. Die Dosen des kurzwirksamen Insulins waren nach den präprandialen Blutglukose-Werten, die NPH oder Insulin Glargin nach den nüchternen Blutglukose-Werten titriert, angepasst an das Alter. Eine Woche nach Studienende erfolgte ein 24-stündiges Follow-up. Die Randomisierung wurde am Ende der Run-in-Phase vorgenommen. Visiten am Studienzentrum fanden in der Run-in-Phase wöchentlich und in der Behandlungsphase 2, 4, 8, 12, 18 und 26 Wochen nach Randomisierung statt. Bei den Visiten wurden klinische Untersuchungen durchgeführt, die Hypoglykämien und die unerwünschten Ereignisse dokumentiert.

Die wichtigsten Einschlusskriterien der Studie waren: HbA1c $\geq 6,0\%$ und $\leq 11,0\%$, Alter 4–17 Jahre, Insulintherapie ununterbrochen seit Diagnose, stabile Insulinbehandlung mit NPH oder Insulin Glargin.

Die wichtigsten studienspezifischen Ausschlusskriterien waren: aktive proliferative Retinopathie 6 Monate vor Studienanfang; andere Diabetes-mellitus-Typen als Typ 1; Patienten mit Pankreatektomie, Pankreas- oder Inselzellen- Transplantation; Behandlung mit oralen Antidiabetika, systemischen Kortikosteroiden oder Insulinpumpentherapie; Insulinresistenz; primärer ischämischer Hirninfarkt, schwere Hypoglykämien oder ketoazidotisches Koma 3 Monate vor Studienanfang; relevante hepatische, renale, neurologische oder kardiale Begleiterkrankungen.

Die Auswertung der Wirksamkeitsparameter wurde auf Basis einer modifizierten ITT-Population (alle randomisierten Patienten, die behandelt wurden und mindestens einen Wert nach Randomisierung aufweisen) und der Per-Protokoll-Population durchgeführt. Sicherheitsdaten (Hypoglykämierate und unerwünschte Ereignisse) wurden für alle Patienten ausgewertet, die mindestens eine Dosis Studienmedikation erhielten.

Für den primären Endpunkt HbA1c wurde mittels einer Kovarianzanalyse (ANCOVA) adjustiert nach Behandlung, Basalinsulin und dem Baseline-HbA1c-Wert ein 95 %-Konfidenzintervall zum Nachweis der Nichtunterlegenheit von Insulin Glulisin für den adjustierten mittleren Gruppenunterschied berechnet. Die Hypoglykämierate wurde mittels eines Cochran-Mantel-Haenszel-Tests stratifiziert nach Zentrum analysiert. Die monatliche Hypoglykämierate wurde mithilfe einer Kovarianzanalyse basierend auf den Rängen adjustiert nach Behandlung, Zentrum, Baseline-Hypoglykämierate (Ränge) und Baseline-HbA1c-Wert (Ränge) ausgewertet.

Daten und Studieninformationen, die in die vorliegende Nutzenbewertung eingegangen sind, finden sich in den Tabellen und im Text des Berichts zur Nutzenbewertung.

Kurzbeschreibung der Studie ANA-DCD-060 (im Bericht „060“ genannt)

Die Studie 060 war eine 3-monatige, randomisierte, multizentrische, offene, parallele Phase-III-Studie zum Vergleich von Insulin Aspart mit Humaninsulin bei Kindern und Jugendlichen mit Diabetes mellitus Typ 1.

Primäres Ziel der Studie war es, den Einfluss der Testinterventionen auf den HbA1c-Wert zu untersuchen. Sekundäre Zielgrößen waren u. a. die Hypoglykämierate, die Lebensqualität sowie das Auftreten von sonstigen unerwünschten Ereignissen. Die Fallzahl wurde nach Diskussion mit der FDA auf 60 Patienten pro Altersgruppe (12–17 und 6–11) festgelegt, um eine auswertbare Gesamtpopulation von 100 Patienten zu erhalten.

Die Patienten wurden den Behandlungsgruppen im Verhältnis 1:1, stratifiziert nach Altersgruppe, zugeteilt. Neu in die Studie eingeschlossene Patienten erhielten die kleinste verfügbare Nummer. Die ältere Patientengruppe wurde zuerst in die Studie aufgenommen. Die Rekrutierung der jüngeren Patienten hatte erst angefangen, nachdem in jedem Zentrum der erste Patient der älteren Gruppe, der in die Lispro-Gruppe randomisiert wurde, den ersten Behandlungsmonat abgeschlossen hatte. Die Behandlung war nicht verblindet.

Die Studie bestand aus einer ein- bis vier-wöchigen Screening-Phase, in der die Patienten ihre vorherige Behandlung beibehielten, und einer 3-monatigen Behandlungsphase, in der Insulin Aspart unmittelbar vor der Mahlzeit oder Humaninsulin 30 min vor der Mahlzeit verabreicht wurde. Zusätzlich wurde die Basalinsulin-Therapie mit NPH, wie vor Studieneintritt angewendet, weitergeführt oder an die lokale Praxis angepasst. Die Randomisierung wurde am Ende der Screening-Phase vorgenommen. Visiten im Studienzentrum fanden während der Screeningphase sowie 1, 4, 8 und 12 Wochen nach Randomisierung statt. Bei den Visiten wurden klinische Untersuchungen durchgeführt, die Hypoglykämien und die unerwünschten Ereignisse dokumentiert und die Lebensqualitätsfragebögen ausgefüllt.

Die wichtigsten Einschlusskriterien der Studie waren: Diabetes mellitus Typ 1; Alter: 6–17 Jahre; Behandlung mit Humaninsulin (mit oder ohne Lispro) in einem Behandlungsregime mit kurz- und langwirksamen Insulinen seit mindestens 6 Monaten vor Studienbeginn; HbA1c < 12,0 %; kein Dosisanpassungsbedarf < 1 U/Injektion; Gewicht 85–120 % des Idealgewichts (Wachstumskurven).

Die wichtigsten studienspezifischen Ausschlusskriterien waren: hepatische oder renale Funktionsstörung; Bluthochdruck; schwere rezidivierende Hypoglykämien; Insulindosis > 1,5 IU/kg; anormale Schilddrüsenfunktion.

Die Auswertung der Wirksamkeitsparameter HbA1c und Lebensqualität erfolgte für alle Studienteilnehmer, die mindestens einen Wert unter Behandlung aufwiesen. Sicherheitsparameter wurden für alle Patienten ausgewertet, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.

Die Auswertung des primären Endpunktes erfolgte mittels einer Kovarianzanalyse (ANCOVA) adjustiert nach Behandlung, Zentrum, Altersgruppe, Baseline-HbA1c-Wert. Die Hypoglykämierate wurde für Woche 4–12 mittels eines verallgemeinerten linearen Modells, basierend auf der Poisson-Verteilung, mit den Faktoren Behandlung, Altersgruppe und den hypoglykämischen Episoden zu Baseline analysiert. Die Lebensqualität wurde mit einem verallgemeinerten Mantel-Haenszel-Test ausgewertet. Fehlende Werte wurden nach dem LOCF-Prinzip ersetzt.

Daten und Studieninformationen, die in die vorliegende Nutzenbewertung eingegangen sind, finden sich in den Tabellen und im Text des Berichts zur Nutzenbewertung.

Anhang G – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte der externen Sachverständigen und der externen Reviewerin

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der externen Sachverständigen und der externen Reviewerin dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Darlegung potenzieller Interessenkonflikte“ mit Stand 12/2006 (8 Fragen) bzw. des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ mit Stand 03/2009 (6 Fragen). Das aktuelle Formblatt ist unter <http://www.iqwig.de> abrufbar. Die in diesen Formblättern jeweils aufgeführten Fragen finden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Externe Sachverständige

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7	Frage 8
Richter, Bernd, Priv.-Doz. Dr.	nein							
Lerch, Christian	nein							

Externe Reviewerin

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Schober, Edith, Prof. Dr.	nein	nein	ja	ja	nein	nein

Im „Formblatt zur Darlegung potenzieller Interessenkonflikte“ (Stand 12/2006) wurden folgende 8 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb der letzten 3 Jahre bei einer Person, Institution oder Firma¹ abhängig (angestellt) beschäftigt, die von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut² finanziell profitieren könnte?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb der letzten 3 Jahre eine Person, Institution oder Firma direkt oder indirekt³ beraten, die von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut finanziell profitieren könnte?

Frage 3: Haben Sie abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb der letzten 3 Jahre im Auftrag einer Person, Institution oder Firma, welche von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut finanziell profitieren könnte, Honorare für Vorträge, Stellungnahmen, Ausrichtung und oder Teilnahme an Kongressen und Seminaren - auch im Rahmen von Fortbildungsveranstaltungen, oder für (populär-) wissenschaftliche oder sonstige Aussagen oder Artikel erhalten?⁴

Frage 4: Haben Sie und/oder die Einrichtung, für die Sie tätig sind, abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb der letzten 3 Jahre von einer Person, Institution oder Firma, welche von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut finanziell profitieren könnte, finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Frage 5: Haben Sie und/oder die Einrichtung, bei der Sie angestellt bzw. beschäftigt sind innerhalb der letzten 3 Jahre sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z.B. Ausrüstung, Personal, Reisekostenunterstützung ohne wissenschaftliche Gegenleistung) von einer Person, Institution oder Firma erhalten, welche von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut finanziell profitieren könnte?

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionscheine oder sonstige Geschäftsanteile (auch in Fonds) von einer Firma oder Institution, welche von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut finanziell profitieren könnte?

¹ Mit solchen „Personen, Institutionen, oder Firmen“ sind im Folgenden alle Einrichtungen gemeint, die direkt oder indirekt einen finanziellen oder geldwerten Vorteil aus dem Ergebnis Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut ziehen könnten. Hierzu gehören z.B. auch medizinische Einrichtungen, die eine zu bewertende medizinische Intervention durchführen und hierdurch Einkünfte erhalten.

² Mit „wissenschaftlicher Arbeit für das Institut“ sind im Folgenden alle von Ihnen für das Institut erbrachten oder zu erbringenden Leistungen und/oder an das Institut gerichteten mündlichen und schriftlichen Recherchen, Bewertungen, Berichte und Stellungnahmen gemeint.

³ „Indirekt“ heißt in diesem Zusammenhang z.B. im Auftrag eines Institutes, das wiederum für eine entsprechende Person, Institution oder Firma tätig wird.

⁴ Sofern Sie von einer Person, Institution oder Firma im Verlauf der letzten 3 Jahre mehrfach Honorare erhalten haben reicht es aus, diese für die jeweilige Art der Tätigkeit summiert anzugeben.

Frage 7: Haben Sie persönliche Beziehungen zu einer Person, Firma oder Institution bzw. Mitarbeitern einer Firma oder Institution, welche von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut finanziell profitieren könnte?

Frage 8: Gibt es andere bislang nicht dargestellte potenzielle Interessenkonflikte, die in Beziehung zu Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut stehen könnten?

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ (Stand 03/2009) wurden folgende 6 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einem Interessenverband im Gesundheitswesen oder einem vergleichbaren Interessenvertreter⁵ abhängig (angestellt) beschäftigt? Falls ja, wo und in welcher Position?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor einen Interessenverband im Gesundheitswesen oder einen vergleichbaren Interessenvertreter direkt oder indirekt beraten? Falls ja, wen und wie hoch ist / war die Zuwendung / das Honorar?

Frage 3: Haben Sie abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb des laufenden Jahres oder der 3 Kalenderjahre davor im Auftrag eines Interessenverbands im Gesundheitswesen oder eines vergleichbaren Interessenvertreters Honorare für Vorträge, Stellungnahmen, Ausrichtung und / oder Teilnahme an Kongressen und Seminaren – auch im Rahmen von Fortbildungsveranstaltungen, oder für (populär-) wissenschaftliche oder sonstige Aussagen oder Artikel erhalten? Falls ja, von wem, für welche Tätigkeiten und wie hoch war die Zuwendung / das Honorar?

Frage 4: Haben Sie abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit und / oder hat die Institution⁶, bei der Sie angestellt sind bzw. die Sie vertreten, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Interessenverband im Gesundheitswesen oder einem vergleichbaren Interessenvertreter finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten? Falls ja, von wem, für welche Tätigkeit und in welcher Höhe?

Frage 5: Haben Sie und / oder hat die Institution, bei der Sie angestellt sind bzw. die Sie vertreten, innerhalb des laufenden Jahres oder der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Reisekostenunterstützung ohne wissenschaftliche Gegenleistungen) von einem Interessenverband im Gesundheitswesen oder einem vergleichbaren Interessenvertreter erhalten? Falls ja, von wem, aus welchem Anlass und in welcher Höhe?

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile (auch in Fonds) von einer Firma oder Institution, die zu einem Interessenverband im Gesundheitswesen oder einem vergleichbaren Interessenvertreter gehört? Falls ja, von wem und welchen Wert haben diese aktuell?

⁵ Dieses Formblatt erfasst finanzielle Beziehungen zu Interessenverbänden im Gesundheitswesen oder vergleichbaren Interessenvertretern, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie.

⁶ Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, ist es ausreichend, die geforderten Angaben auf Ihre Arbeitseinheit (z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.) zu beziehen.