



# **Kurzwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1**

**- Vorbericht -**

**(vorläufige Nutzenbewertung)**

[Auftrag A05/02]

Version 1.0

Stand: 28.08.2006

Thema: Kurzwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1

Auftraggeber: Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags: 22.02.2005

Interne Auftragsnummer: A05/02

Kontakt:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Dillenburger Str. 27

51105 Köln

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

Tel: 0221/35685-0

Fax: 0221/35685-1

Email: [A05-02@iqwig.de](mailto:A05-02@iqwig.de)

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“ offen zu legen. 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 dreiköpfige Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden.

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

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

Bei dem vorliegenden Vorbericht handelt es sich um eine vorläufige Nutzenbewertung von kurzwirksamen Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1. Zu diesem Bericht können Stellungnahmen abgegeben werden, die gegebenenfalls zu einer Ergänzung und/oder Überarbeitung des Berichts führen können.

Der vorliegende Bericht soll wie folgt zitiert werden:

IQWiG. Kurzwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1. Vorbericht A05/02. Köln: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG); August 2006.

## INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
<b>INHALTSVERZEICHNIS</b> .....	<b>V</b>
<b>TABELLENVERZEICHNIS</b> .....	<b>VIII</b>
<b>ABBILDUNGSVERZEICHNIS</b> .....	<b>XI</b>
<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</b> .....	<b>XII</b>
<b>1 HINTERGRUND</b> .....	<b>1</b>
<b>2 ZIELE DER UNTERSUCHUNG</b> .....	<b>5</b>
<b>3 PROJEKTABLAUF</b> .....	<b>6</b>
<b>4 METHODEN</b> .....	<b>7</b>
<b>4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung</b> .....	<b>7</b>
4.1.1 Population.....	7
4.1.2 Intervention und Vergleichsbehandlung .....	7
4.1.3 Zielgrößen .....	7
4.1.4 Studientypen.....	8
4.1.5 Sonstige Studiencharakteristika .....	8
4.1.6 Ein-/Ausschlusskriterien .....	9
<b>4.2 Informationsbeschaffung</b> .....	<b>10</b>
4.2.1 Literaturrecherche .....	10
4.2.2 Suche nach weiteren publizierten und nicht publizierten Studien .....	11
4.2.3 Identifizierung relevanter Studien.....	11
4.2.4 Suche nach zusätzlichen Informationen zu relevanten Studien .....	12
<b>4.3 Informationsbewertung</b> .....	<b>12</b>
<b>4.4 Informationssynthese und –analyse</b> .....	<b>14</b>
4.4.1 Meta-Analyse .....	14
4.4.2 Sensitivitätsanalyse .....	14
4.4.3 Subgruppenanalyse.....	14
<b>4.5 Änderungen im Vergleich zum Berichtsplan</b> .....	<b>15</b>
4.5.1 Änderungen während der Erstellung des Vorberichts.....	15

<b>5</b>	<b>ERGEBNISSE .....</b>	<b>16</b>
<b>5.1</b>	<b>Ergebnisse der Informationsbeschaffung .....</b>	<b>16</b>
5.1.1	Ergebnis der Literaturrecherche .....	16
5.1.2	Studienregister .....	18
5.1.3	Öffentlich zugängliche Zulassungsunterlagen .....	18
5.1.4	Industriedaten .....	20
5.1.4.1	Anfrage an Hersteller kurzwirksamer Insulinaloga .....	20
5.1.4.2	Übermittlung von Daten .....	21
5.1.4.3	Konsequenzen der Übermittlung von Daten seitens der Hersteller .....	22
5.1.5	Antworten auf Anfragen an Autoren .....	23
5.1.6	Resultierender Studienpool .....	25
<b>5.2</b>	<b>Charakteristika der in die Bewertung eingeflossenen Studien .....</b>	<b>28</b>
5.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen .....	28
5.2.2	Studien- und Publikationsqualität .....	41
<b>5.3</b>	<b>Ergebnisse zu Therapiezielen .....</b>	<b>47</b>
5.3.1	Folgekomplikationen und Mortalität .....	47
5.3.2	Stationäre Behandlungen .....	49
5.3.3	Hyperglykämie .....	49
5.3.4	Blutzuckerkontrolle und Hypoglykämien .....	51
5.3.4.1	Ausmaß der Blutzuckersenkung .....	51
5.3.4.2	Definition einer Hypoglykämie .....	58
5.3.4.3	Schwerwiegende Hypoglykämien .....	61
5.3.4.4	Schwerwiegende nächtliche Hypoglykämien .....	67
5.3.4.5	Hypoglykämierate insgesamt .....	73
5.3.5	Lebensqualität und Behandlungszufriedenheit .....	75
5.3.5.1	Ergebnisse zur Lebensqualität .....	75
5.3.5.2	Ergebnisse zur Behandlungszufriedenheit .....	79
5.3.6	Unerwünschte Ereignisse .....	84
<b>5.4</b>	<b>Subgruppenanalysen .....</b>	<b>91</b>
5.4.1	Geschlecht .....	91
5.4.2	Alter .....	91
5.4.3	Begleiterkrankungen .....	92
5.4.4	Spezielle Patientengruppen .....	92

<b>5.5</b>	<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>93</b>
<b>6</b>	<b>DISKUSSION .....</b>	<b>99</b>
<b>7</b>	<b>FAZIT.....</b>	<b>104</b>
<b>8</b>	<b>LISTE DER EINGESCHLOSSENEN STUDIEN .....</b>	<b>105</b>
<b>9</b>	<b>LITERATUR .....</b>	<b>108</b>
	<b>ANHANG A - SUCHSTRATEGIE .....</b>	<b>114</b>
	<b>ANHANG B - LISTE DER IM VOLLTEXT ÜBERPRÜFTEN, ABER AUSGESCHLOSSENEN STUDIEN MIT AUSSCHLUSSGRÜNDEN.....</b>	<b>124</b>
	<b>ANHANG C - LISTE DER GESCREENTEN SYSTEMATISCHEN ÜBERSICHTEN.....</b>	<b>127</b>
	<b>ANHANG D - BISLANG UNVERÖFFENTLICHTE INFORMATIONEN PHARMAZEUTISCHER UNTERNEHMEN.....</b>	<b>129</b>
	<b>ANHANG E - ANFRAGEN AN AUTOREN UND SONSTIGE AN STUDIEN BETEILIGTE PERSONEN UND DEREN ANTWORTEN .....</b>	<b>131</b>
	<b>ANHANG F – ANGABEN ZU DEN ASPART-STUDIEN AUS FDA-DOKUMENTEN .....</b>	<b>132</b>
	<b>ANHANG G - WEITERER ZEITPLAN .....</b>	<b>134</b>

## TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1: Aussagen zur Mitogenität und Kanzerogenität in öffentlich zugänglichen wissenschaftlichen Bewertungen der EMEA und FDA .....	3
Tabelle 2: Studienpool zur Fragestellung Insulinanaloga vs. Humaninsulin.....	25
Tabelle 3: Studienpool zur Fragestellung Insulinanaloga vs. Insulinanaloga.....	26
Tabelle 4: Bewertete Studien – Übersicht zur Fragestellung Insulinanaloga vs. Humaninsulin – Studien mit Insulin Aspart.....	30
Tabelle 5: Bewertete Studien – Übersicht zur Fragestellung Insulinanaloga vs. Humaninsulin – Studien mit Insulin Lispro .....	31
Tabelle 6: Bewertete Studien – Übersicht zur Fragestellung Insulinanaloga vs. Insulinanaloga .....	32
Tabelle 7: Diabetes bezogene Ein- / Ausschlusskriterien für Patienten: Insulin Aspart vs. Humaninsulin .....	33
Tabelle 8: Diabetes bezogene Ein- / Ausschlusskriterien für Patienten – Insulin Lispro vs. Humaninsulin .....	34
Tabelle 9: Diabetes bezogene Ein- / Ausschlusskriterien für Patienten – Insulin Glulisin vs. Insulin Lispro.....	35
Tabelle 10: Zielwerte und Therapieschemata in den eingeschlossenen Studien – Insulin Aspart vs. Humaninsulin .....	35
Tabelle 11: Zielwerte und Therapieschemata in den eingeschlossenen Studien – Insulin Lispro vs. Humaninsulin.....	36
Tabelle 12: Zielwerte und Therapieschemata in den eingeschlossenen Studien zur Fragestellung Insulinanaloga vs. Insulinanaloga.....	37
Tabelle 13: Charakterisierung der Studienpopulation – Insulin Aspart vs. Humaninsulin.....	38
Tabelle 14: Charakterisierung der Studienpopulation – Insulin Lispro vs. Humaninsulin.....	39
Tabelle 15: Charakterisierung der Studienpopulation zur Fragestellung Insulinanaloga vs. Insulinanaloga.....	40
Tabelle 16: Qualität der Studien und Publikationen – Insulin Aspart vs. Humaninsulin .....	44
Tabelle 17: Qualität der Studien und Publikationen – Insulin Lispro vs. Humaninsulin.....	45



Tabelle 18: Qualität der Studien und Publikationen zur Fragestellung Insulinaloga vs. Insulinaloga.....	46
Tabelle 19: Todesfälle in den relevanten Studien .....	48
Tabelle 20: Symptomatische und/oder schwerwiegende Hyperglykämien - Insulinaloga vs. Humaninsulin .....	50
Tabelle 21: Symptomatische und/oder schwerwiegende Hyperglykämien - Insulinaloga vs. Insulinaloga.....	51
Tabelle 22: HbA1c (%) im Studienverlauf – Insulin Aspart vs. Humaninsulin .....	52
Tabelle 23: HbA1c (%) im Studienverlauf – Insulin Lispro vs. Humaninsulin.....	53
Tabelle 24: HbA1c (%) im Studienverlauf – Insulin Glulisin vs. Insulin Lispro .....	54
Tabelle 25: Definition des Ereignisses „Hypoglykämie“ in den einzelnen Studien mit Insulin Aspart .....	59
Tabelle 26: Definition des Ereignisses „Hypoglykämie“ in den einzelnen Studien mit Insulin Lispro.....	60
Tabelle 27: Definition des Ereignisses „Hypoglykämie“ – Studie 3001 (Insulin Glulisin vs. Insulin Lispro) .....	61
Tabelle 28: Rate schwerwiegender Hypoglykämien – Insulin Aspart vs. Humaninsulin.....	62
Tabelle 29: Rate schwerwiegender Hypoglykämien – Insulin Lispro vs. Humaninsulin.....	63
Tabelle 30: Rate schwerwiegender Hypoglykämien – Insulin Glulisin vs. Insulin Lispro.....	64
Tabelle 31: Schwerwiegende nächtliche Hypoglykämien – Insulin Aspart vs. Humaninsulin	70
Tabelle 32: Schwerwiegende nächtliche Hypoglykämien – Insulin Lispro vs. Humaninsulin	71
Tabelle 33: Schwerwiegende nächtliche Hypoglykämien – Insulin Glulisin vs. Insulin Lispro .....	72
Tabelle 34: Hypoglykämierate insgesamt in den einzelnen Studien.....	74
Tabelle 35: Ergebnisse zur Lebensqualität – Insulin Aspart vs. Humaninsulin.....	76
Tabelle 36: Ergebnisse zur Lebensqualität – Insulin Lispro vs. Humaninsulin.....	78
Tabelle 37: Ergebnisse zur Behandlungszufriedenheit – Insulin Aspart vs. Humaninsulin ....	80
Tabelle 38: Ergebnisse zur Behandlungszufriedenheit – Insulin Lispro vs. Humaninsulin ....	82

Tabelle 39: Ergebnisse zur Behandlungszufriedenheit – Insulin Glulisin vs. Insulin Lispro ..	84
Tabelle 40: Unerwünschte Ereignisse – Insulin Aspart vs. Humaninsulin .....	85
Tabelle 41: Sonstige unerwünschte Arzneimittelwirkungen – Insulin Lispro vs. Humaninsulin .....	86
Tabelle 42: Unerwünschte Ereignisse – Insulin Glulisin vs. Insulin Lispro .....	87
Tabelle 43: Monatliche Rate schwerwiegender nächtlicher Hypoglykämien in der DTSQs-ITT Population.....	129
Tabelle 44: Monatliche Rate schwerwiegender nächtlicher Hypoglykämien in der DTSQc-ITT Population.....	130
Tabelle 45: Übersicht über Autorenanfragen .....	131
Tabelle 46: FDA-Angaben zu Insulin Aspart - HbA1c Efficacy Results .....	132
Tabelle 47: FDA-Angaben zu Insulin Aspart - HbA1c Change from Baseline and Basal Insulin (U/kg) Adjustment at Month 6 .....	132
Tabelle 48: FDA-Angaben zu Insulin Aspart - Major Hypoglycemic Events during Run-In and Treatment Period .....	133

## **ABBILDUNGSVERZEICHNIS**

Abbildung 1: Bibliografische Literaturrecherche und sonstiges Literaturscreening, endgültiger Studienpool für die Nutzenbewertung .....	17
Abbildung 2: Meta-Analyse Insulin Lispro vs. Humaninsulin; HbA1c-Veränderung, 12-Monats-Studien.....	57
Abbildung 3: Meta-Analyse Insulin Lispro vs. Humaninsulin; schwerwiegende Hypoglykämien, 12-Monats-Studien. ....	66
Abbildung 4: Meta-Analyse Insulin Lispro vs. Humaninsulin; Pharyngitis, als „schwer“ eingestuft .....	89
Abbildung 5: Meta-Analyse Insulin Lispro vs. Humaninsulin; Gewichtsverlauf in den 12-Monats-Studien; Modell mit festen Effekten .....	89
Abbildung 6: Meta-Analyse Insulin Lispro vs. Humaninsulin; Gewichtsverlauf in den 12-Monats-Studien; Modell mit zufälligen Effekten.....	89

## ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

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

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
LOCF	last observation carried forward
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
N	Patientenzahl
NPH	Neutrales Protamin Hagedorn
PhRMA	Pharmaceutical Research and Manufacturers of America
RCT	Randomised controlled trial (Randomisierte kontrollierte Studie)
RR	Relatives Risiko
SD	Standardabweichung
SE	Standardfehler
UE	Unerwünschtes Ereignis
UL	Ultralente
vs.	versus
WBQ	Well Being Questionnaire
WHO	World Health Organization

## **1 HINTERGRUND**

### **Insulin und Insulinanaloga**

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

Das Wirkprinzip der so genannten kurzwirksamen Insulinanaloga ist, dass auf Grund ihrer Strukturänderung die Selbstassoziationstendenz der Insulinmoleküle reduziert ist und die Insulinanaloga daher bei subkutaner Gabe schneller resorbiert werden [1]. Damit wird ein rascherer Wirkeintritt mit initial höherer Wirkung, daraus resultierenden niedrigeren postprandialen Blutzuckerwerten und insgesamt kürzerer Wirkdauer erreicht [1,2]. 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 Behandlungszufriedenheit der Patienten einhergehen.

### **Langfristige Komplikationen des Typ 1 Diabetes mellitus**

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 den HbA1c ausgerichtet. Die Evidenz aus 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 dies die Rate schwerwiegender mikro- und/oder makrovaskulärer Ereignisse reduziert [5,6].

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

### **Nutzen-Schaden-Abwägung**

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

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

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

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

fortgesetzt



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

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

## 2 ZIELE DER UNTERSUCHUNG

Ziele der vorliegenden Untersuchung sind

- die Nutzenbewertung einer langfristigen Behandlung mit einem kurzwirksamen Insulinanalogon im Vergleich zu einer Behandlung mit kurzwirksamem Humaninsulin und
- die vergleichende Nutzenbewertung kurzwirksamer Insulinanaloga untereinander jeweils bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 hinsichtlich patientenrelevanter Therapieziele.

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

- Insulin Aspart
- Insulin Glulisin
- Insulin Lispro

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

### 3 PROJEKTABLAUF

#### **Bisheriger Projektlauf**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat mit Schreiben vom 22.02.2005 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung kurzwirksamer Insulinaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1 beauftragt. Die Auftragskonkretisierung erfolgte vorab mit dem G-BA am 02.02.2005.

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

Der Berichtsplan in der Version vom 03.08.2005 wurde am 10.08.2005 im Internet veröffentlicht.

#### **Weitere Projektplanung**

Bei dem vorliegenden Vorbericht handelt es sich um eine **vorläufige Bewertung** des IQWiG, zu der Stellungnahmen eingereicht werden können. Die Stellungnahmefrist endet vier Wochen nach Veröffentlichung des Vorberichts im Internet.

Der Kreis der zur Stellungnahme berechtigten Personen ist nicht eingegrenzt. Berechtig sind alle interessierten Personen, Institutionen und Gesellschaften, einschließlich Privatpersonen, Fachgesellschaften und Industrieunternehmen. Die Stellungnahmen müssen bestimmten formalen Anforderungen genügen, die auf den Internetseiten des Instituts ([www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)) dargelegt sind.

Substanzielle Stellungnahmen werden gegebenenfalls in einer wissenschaftlichen Diskussionsrunde hinsichtlich ihrer Relevanz für den Abschlussbericht mit den Stellungnehmenden diskutiert. Der Vorbericht wird zusätzlich einem externen Review unterzogen.

Im Anschluss wird das IQWiG einen Abschlussbericht erstellen. Der Abschlussbericht wird zunächst an den G-BA übermittelt und acht Wochen später im Internet veröffentlicht.

## **4 METHODEN**

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

### **4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung**

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

#### **4.1.1 Population**

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

#### **4.1.2 Intervention und Vergleichsbehandlung**

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

#### **4.1.3 Zielgrößen**

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

- Reduktion der Erblindungsrate
- Reduktion der Rate terminaler Niereninsuffizienzen mit Dialysetnotwendigkeit
- Reduktion der Amputationsrate (Minor- und Majoramputationen)
- Reduktion der Rate ketoazidotischer Komata
- Reduktion der Rate an Hypoglykämien, insbesondere an schweren Hypoglykämien

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

#### **4.1.4 Studientypen**

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

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

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

#### **4.1.5 Sonstige Studiencharakteristika**

Der vorliegende Bericht soll den Nutzen einer Langzeitbehandlung kurzwirksamer Insulinaloga sowohl im Vergleich zu Humaninsulin als auch untereinander darstellen. Bezüglich mikrovaskulärer Folgekomplikationen sind insbesondere mehrjährige Studien als relevant anzusehen. Hinsichtlich einer Beurteilung der Therapiequalität sind evtl. auch kürzere Studien aussagekräftig, sofern die Blutzucker senkende Wirkung über mehrere Monate hinreichend sicher beurteilt und einem möglichen Effekt auf patientenrelevante Therapieziele (z.B. Hypoglykämien) gegenüber gestellt werden kann. In die vorliegende Untersuchung gingen daher nur Studien mit einer Laufzeit von mindestens 24 Wochen ein. Die Mindeststudiendauer von 24 Wochen für den Studieneinschluss ist mit den Anforderungen der European Medicines Agency (EMA) konform, die eine Studiendauer von mindestens 6-12 Monaten für konfirmatorische Studien mit Insulinaloga fordert [26].

#### 4.1.6 Ein-/Ausschlusskriterien

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

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

<b>Ausschlusskriterien</b>	
A1	Tierexperimentelle Studien
A2	Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformation
A3	Keine Vollpublikation verfügbar <sup>a</sup>
a: Als Vollpublikation galt in diesem Zusammenhang auch die nicht vertrauliche Weitergabe eines Studienberichts an das Institut oder die nicht vertrauliche Bereitstellung eines Berichts über die Studien, der den Kriterien des CONSORT-Statements [27] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglichte.	

## 4.2 Informationsbeschaffung

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

### 4.2.1 Literaturrecherche

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

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

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

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

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

---

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

#### 4.2.2 Suche nach weiteren publizierten und nicht publizierten Studien

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

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

#### 4.2.3 Identifizierung relevanter Studien

##### *Titel- und Abstract-Screening der Ergebnisse der Recherche in bibliografischen Datenbanken*

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

##### *Überprüfung potenziell relevanter Volltexte*

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

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



### *Suche in Sekundärpublikationen*

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

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

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

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

### **4.3 Informationsbewertung**

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

Die Bewertung erfolgte in drei Schritten:

- Extraktion der Daten
- Bewertung der Datenkonsistenz innerhalb der Publikation und zwischen den Informationsquellen (z.B. Publikation und Angaben in Zulassungsdokumenten)
- Bewertung der Studien- und Publikationsqualität

### *Datenextraktion*

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

Angaben zu folgenden Aspekten der Studienqualität wurden systematisch extrahiert:

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

### *Überprüfung der Datenkonsistenz*

An die Datenextraktion schloss sich ggf. ein Abgleich mit Informationen, die durch die in den Abschnitten 4.2.3 und 4.2.4 beschriebene weiterführende Suche zu publizierten Studien gewonnen wurden, an. Sofern sich hieraus (aber auch aus multiplen Angaben zu einem Aspekt innerhalb der Publikation selbst) Diskrepanzen ergaben, die auf die Ergebnisse bzw. die Interpretation der Ergebnisse erheblichen Einfluss haben könnten, wurde dies an den entsprechenden Stellen im Ergebnisteil dargestellt.

### *Bewertung der Studien- und Publikationsqualität*

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

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

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

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

#### **4.4 Informationssynthese und –analyse**

##### **4.4.1 Meta-Analyse**

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

##### **4.4.2 Sensitivitätsanalyse**

Sensitivitätsanalysen waren vorab geplant

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

##### **4.4.3 Subgruppenanalyse**

Subgruppenanalysen waren - soweit durchführbar - für folgende Merkmale vorgesehen:

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

## **4.5 Änderungen im Vergleich zum Berichtsplan**

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

### **4.5.1 Änderungen während der Erstellung des Vorberichts**

#### **Inhaltliche Änderungen im Vergleich zum vorab geplanten Vorgehen**

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

#### **Änderungen ohne inhaltliche Konsequenz**

- Spezifizierung der Behandlungsdauer für Cross-Over-Studien.

## **5 ERGEBNISSE**

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

### **5.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung**

#### **5.1.1 Ergebnis der Literaturrecherche**

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

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

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

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

Zusätzlich zu der Recherche in bibliografischen Datenbanken, deren Ergebnisse in diesem Abschnitt präsentiert wurden, wurde eine Recherche in Studienregistern und in öffentlich zugänglichen Zulassungsunterlagen durchgeführt sowie bei Herstellern angefragt (Abschnitte 5.1.2 bis 5.1.4). Die Ergebnisse dieser Recherchen wurden mit denen der bibliografischen Recherche zusammengeführt, um den endgültigen Studienpool für die Nutzenbewertung zu bilden (siehe Abschnitt 5.1.6).

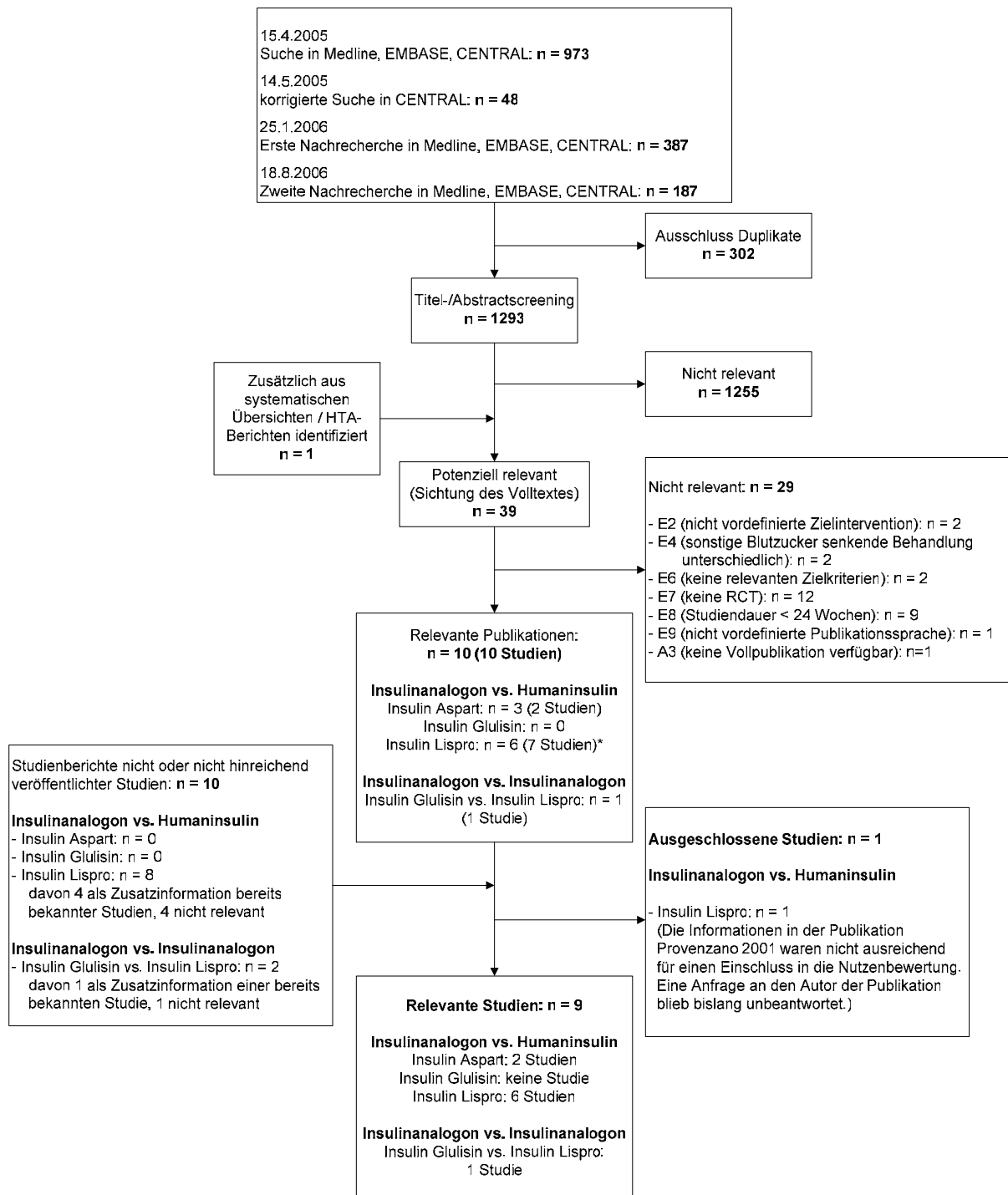


Abbildung 1: Bibliografische Literaturrecherche und sonstiges Literaturscreening, endgültiger Studienpool für die Nutzenbewertung

\*: Von den sechs Publikationen berichteten zwei jeweils über zwei bzw. drei Studien (siehe Tabelle 2).

### 5.1.2 Studienregister

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

Nach Suche unter <http://www.clinicaltrialresults.org> und <http://www.clinicaltrials.gov> fanden sich folgende für den Bericht weitere Informationen liefernde Dokumente (letzter Zugriff am 15.6.2006):

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

### 5.1.3 Öffentlich zugängliche Zulassungsunterlagen

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

- zu Insulin Aspart: Scientific Discussion zu NovoRapid vom 01.09.2004 [17]; Hinweis auf zwei potenziell relevante Phase-III-Studien: ANA/DCD/035/EU (im Weiteren „035“ genannt) und ANA/DCD/036/USA (im Weiteren „036“ genannt); beide wurden in der Literaturrecherche bereits identifiziert (035: Home 2000 [34], Bott 2003[35]; 036: Raskin 2000 [36]).
- zu Insulin Glulisin: Scientific Discussion unbekanntes Datum (zuletzt geändert: 16.02.2005) [15]; Hinweis auf eine relevante Studie (3001) und deren Extensionsstudie (3011); in der Nachrecherche vom 25.01.2006 wurde eine Vollpublikation zur Studie 3001 identifiziert (Dreyer 2005 [37]).

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

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

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



## 5.1.4 Industriedaten

### 5.1.4.1 Anfrage an Hersteller kurzwirksamer Insulinanaloga

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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### **5.1.4.2 Übermittlung von Daten**

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

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

- Studienbericht der Studie 3001 und der Extensionsstudie 3011; Übermittlung am 06.02.2006; Übermittlung von Informationen zu Einzelanfragen zu den Studienberichten der Studien 3001 und 3011 am 17.05.2006, 24.05.2006 und 11.07.2006.

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

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

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

*Firma Novo Nordisk Pharma GmbH, Mainz (Insulin Aspart)*

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

Die öffentlich zugänglichen Informationen zu den durch die Recherche in Studienregistern identifizierten Studien BIASP-1240, ANA-1507 und ANA-2126 waren für die Einschätzung der Relevanz für den vorliegenden Bericht nicht ausreichend.

### **5.1.4.3 Konsequenzen der Übermittlung von Daten seitens der Hersteller**

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

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

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

Nach Sichtung der von der Firma Lilly genannten Publikationen zu den Studien IOBJ, IOCF, IODQ und IONS wurden alle vier Studien wegen fehlender Relevanz für den vorliegenden Bericht aus der Nutzenbewertung ausgeschlossen. Die folgenden drei Studien erfüllten nicht das Einschlusskriterium einer Behandlungsdauer von mindestens 24 Wochen: IOBJ (Holcombe 2002) war eine 2-Perioden-Crossover-Studie mit jeweils vier Monaten Behandlungsdauer, IOCF (Deeb 2001) war eine 3-Perioden-Crossover-Studie mit jeweils drei

Monaten Behandlungsdauer und die Studie IODQ (Schernthaner 1998) umfasste lediglich sechs Studientage. Bei der vierten Studie, IONS (Wyatt 2005), handelte es sich um eine retrospektive Analyse. Daher wurde diese Studie aus dem Bericht ausgeschlossen.

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

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

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

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

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

### **5.1.5 Antworten auf Anfragen an Autoren**

#### *Anfragen an Autoren um Zusatzinformationen identifizierter Vollpublikationen*

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

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

#### *Anfragen an Autoren bzgl. Übermittlung der Vollpublikation*

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

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

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

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

### 5.1.6 Resultierender Studienpool

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

Tabelle 2: Studienpool zur Fragestellung Insulinanaloga vs. Humaninsulin

Studie	Relevant	Vollpublikation vorhanden <sup>a</sup>		Einschluss in den Bericht
		Publikation <sup>b</sup>	Studienbericht	
<b>Aspart</b>				
035	ja	ja: Home 2000, Bott 2003 <sup>c</sup>	nein	ja
036	ja	ja: Raskin 2000	nein	ja
BIASP-1240	potenziell	nein	nein	nein <sup>d</sup>
ANA-1507	potenziell	nein	nein	nein <sup>d</sup>
ANA-2126	potenziell	nein	nein	nein <sup>d</sup>
<b>Lispro</b>				
Z011	ja	ja: Anderson 1997 <sup>e</sup> , Garg 1996 <sup>f</sup>	ja	ja
Z013	ja	ja: Anderson 1997 <sup>e</sup> , Garg 1996 <sup>f</sup>	ja	ja
Z015	ja	ja: Garg 1996 <sup>f</sup>	ja	ja
GVAD	ja	ja: Ferguson 2001	ja	ja
Recasens 2003	ja	ja: Recasens 2003	nein	ja
Persson 2002	ja	ja: Persson 2002	nein	ja
Provenzano 2001	potenziell	ja: Provenzano 2001	nein	nein <sup>d</sup>
3507	potenziell	nein	nein	nein <sup>g</sup>
<p>a: Wie in Abschnitt 4.1.6 definiert.                      b: Hierunter sind öffentlich zugängliche Publikationen in Fachzeitschriften zu verstehen.                      c: Subgruppenauswertung der Studie 035. Untersucht wurde die deutschsprachige Population dieser Studie.                      d: Ausschlussgrund siehe nachfolgender Text.                      e: Nur eingeschränkt verwendbar, da gepoolte Analyse der Studien Z011 und Z013.                      f: Nur für Informationen zur Studienmethodik verwendbar, da gepoolte Analyse eines Studienzentrums der multizentrischen Studien Z011, Z013 und Z015.                      g: Studienbericht befand sich zum Zeitpunkt der Fertigstellung des Vorberichts laut Sanofi Aventis noch in Bearbeitung.</p>				

Tabelle 3: Studienpool zur Fragestellung Insulinanaloga vs. Insulinanaloga

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

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

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

Die anhand der Internetseite <http://www.clinicaltrialresults.org> identifizierten Studien BIASP-1240 und ANA-1507 zu Insulin Lispro wurden ausgeschlossen, da keine Vollpublikation genannt oder durch andere Suchschritte identifiziert wurde.

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

Die in Provenzano 2001 berichtete Studie zu Insulin Lispro wurde nicht in die Nutzenbewertung eingeschlossen. In dieser Studie wurde bei 12 Patienten mit einem Cross-Over-Design die Behandlung mit Humaninsulin und Insulin Lispro verglichen, jeweils additiv zu einer „normalen“ oder „mediterranen“ Diät. Die Ergebnisdarstellung in der Publikation ist für eine Bewertung unzureichend und ein valider Vergleich der beiden Insulintherapien nicht möglich. Darüber hinaus ist auf Grund diskrepanter Angaben zum Behandlungsverlauf (Gruppenwechsel Humaninsulin – Lispro und normale – mediterrane Diät) die Relevanz der Studie generell unklar. Die Anfrage bzgl. der zur Bewertung und Auswertung der Publikation notwendigen Angaben (Anfrage am 10.03.2006) blieb vom Autor bislang unbeantwortet.

Zur kürzlich beendeten Studie 3507 lagen nach Angaben der Firma Sanofi Aventis derzeit keine Vollpublikation und kein Studienbericht vor.

*Benennung und Verwendung der unterschiedlichen Informationsquellen*

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

Als primäre Informationsquelle wurde in der Regel, sofern vorhanden, die Publikation als öffentlich zugängliche Quelle betrachtet. Zusätzliche Angaben der jeweiligen Autoren wurden ergänzend herangezogen. Studienberichte wurden nur dann berücksichtigt, wenn die Angaben in den jeweiligen Publikationen nicht hinreichend, unklar oder diskrepant waren. Diskrepante Angaben zwischen Publikation und Studienbericht wurden ggf. dargestellt, sofern sie für die Bewertung erhebliche Bedeutung hatten. Angaben aus öffentlich zugänglichen Zulassungsunterlagen wurden nur dann herangezogen, wenn die Angaben aus den Vollpublikationen nicht ausreichend waren und kein Studienbericht vorlag. Dies war bei den Studien 035 und 036 mit Insulin Aspart der Fall und wurde an den entsprechenden Stellen vermerkt. Detaillierte Angaben zu einzelnen Endpunkten fanden sich nur in den Unterlagen der FDA. Die dort enthaltenen und für den Bericht relevanten Angaben zum HbA1c und zu schwerwiegenden Hypoglykämien sind zur Übersicht im Anhang F separat dargestellt.

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



## 5.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeflossenen Studien

### 5.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

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

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

Die Zahl der randomisierten Patienten lag in den Studien zu Insulin Aspart bei 884 (laut FDA-Unterlagen [38]) bzw. 1070 und in den Studien zu Insulin Lispro zwischen 33 (Persson 2002) und 169 (Z011). Insgesamt wurden 1954 Patienten im Verhältnis 2:1 (Aspart:Humaninsulin) in die zwei relevanten Aspart-Studien eingeschlossen, gegenüber 551 Patienten in den sechs Studien mit Lispro. Die Studie zu Glulisin vs. Lispro umfasste insgesamt 683 Patienten. Sofern nicht anders angegeben, beziehen sich die Angaben in den Tabellen im Folgenden jeweils auf alle randomisierten Patienten.

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

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

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

Studie	Studiendesign	Studiendauer	Zahl der Patienten	Ort und Zeitraum der Durchführung	Relevante Zielkriterien <sup>a</sup>
035	parallel, offen <sup>b</sup>	6 Monate + 4 Wochen Run-In-Phase	708 <sup>c</sup> [A] 362 <sup>c</sup> [H]	Dänemark, Deutschland, Finland, Norwegen, Österreich, Schweden, Schweiz und UK Zeitraum unklar	<u>primär</u> : HbA1c <u>weitere</u> : Hypoglykämien (leichte, schwerwiegende, schwerwiegende nächtliche), Lebensqualität <sup>d</sup> , Behandlungszufriedenheit, unerwünschte Ereignisse (schwerwiegende und nicht schwerwiegende)
036	parallel, offen <sup>b</sup>	6 Monate + 4-5 Wochen Run-In-Phase <sup>e</sup>	596 <sup>f</sup> [A] 286 <sup>f</sup> [H]	USA, Kanada Zeitraum unklar	<u>primär</u> : HbA1c <sup>g</sup> <u>weitere</u> : Hypoglykämien (leichte, schwerwiegende, nächtliche), unerwünschte Ereignisse

a: Unter Berücksichtigung der im Abschnitt Methodik genannten patientenrelevanten Therapieziele; Operationalisierung siehe Ergebnistabellen.  
b: Als Nichtunterlegenheitsstudie angelegt. Für 036 nur aus den Angaben in den öffentlich zugänglichen Zulassungsunterlagen der FDA ersichtlich.  
c: Anzahl aller randomisierten Patienten. Anzahl der randomisierten Patienten, die die Studienmedikation erhielten: 707 [A] und 358 [H].  
d: Nur für deutschsprachige Subpopulation berichtet, publiziert in Bott 2003.  
e: Es schloss sich eine 6-monatige Extension der Studie an, zu der sich aber in Raskin 2000 keine ausführlichen Informationen fanden.  
f: Im FDA-Review wird die Gesamtzahl der randomisierten Patienten mit 884 angegeben. Das sind zwei mehr als in der vorliegenden Originalarbeit genannt werden. Wahrscheinlich wurden in Raskin 2000 die beiden Patienten, die keine Studienmedikation erhielten (diese Information wurde dem FDA-Review entnommen), nicht berücksichtigt.  
g: Laut Angaben in den den öffentlich zugänglichen Zulassungsunterlagen der FDA.

[A]: Aspart. [H]: Humaninsulin. k.A.: keine Angaben.

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

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

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

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

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

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

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

<b>Studie</b>	<b>Diabetes - Diagnosestellung</b>	<b>Studienpopulation</b>	<b>Zusätzliche wesentliche Ein- / Ausschlusskriterien</b>
035	nach WHO <sup>a</sup>	Erkrankungsdauer mindestens zwei Jahre; Insulin-Therapie seit mindestens 1 Jahr	E: HbA1c ≤ 11%; erwachsene Patienten A: aktive proliferative Retinopathie; Patienten mit relevanten renalen oder kardialen Begleiterkrankungen; wiederholte schwere Hypoglykämien; Insulin-Dosis > 1,4 U/kg/d
036	k.A.	mindestens 18-monatige Erkrankungsdauer	E: HbA1c ≤ 11%; Alter: 18-75 Jahre A: Patienten mit relevanten hepatischen, renalen oder kardialen Begleiterkrankungen; rezidivierende schwere Hypoglykämien; aktive proliferative Retinopathie; Insulin-Dosis ≥ 1,4 U/kg täglich
a: Nach Angabe in Home 2000: WHO 1994. Nach Angabe in Bott 2003 (Studie der deutschsprachigen Subpopulation aus Home 2000): WHO 1985.			
k.A.: keine Angaben.			

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

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

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

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

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

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

Studie	Therapieziel <sup>a</sup>	Insulinapplikation		Sonstige Blutzucker senkende Behandlung
		Insulinanalogon <sup>b</sup> oder Humaninsulin <sup>b</sup>	Verzögerungsinsulin	
035	90-144 mg/dl nüchtern, präprandial und vor dem zu Bettgehen; $\leq 180$ mg/dl 1-3 Stunden postprandial.	vor jeder Mahlzeit	NPH 1-2x / Tag	k.A.
036	90-144 mg/dl nüchtern/präprandial/ 2 Uhr morgens; $\leq 180$ mg/dl 1-3 Stunden postprandial	vor jeder Mahlzeit	NPH abends, bei Bedarf zusätzlich morgens	k.A.
<p>a: Angaben als Blutglukose-Konzentrationen. b: Zeitpunkt der Applikation, wenn nicht anders angegeben: Insulin Aspart unmittelbar vor der Mahlzeit, Humaninsulin 30 Minuten vor der Mahlzeit.</p> <p>NPH: neutrales Protamin Hagedorn. k.A.: keine Angaben.</p>				



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

Studie	Therapieziel <sup>a</sup>	Insulinanalogon oder Humaninsulin	Insulinapplikation Verzögerungsinsulin	Sonstige Blutzucker senkende Behandlung
Z011	< 140 mg/dl nüchtern und < 180 mg/dl zwei Stunden postprandial (Selbstmessung)	vor jeder Mahlzeit <sup>b</sup>	UL 1-2x / Tag	keine erlaubt
Z013	< 140 mg/dl nüchtern und < 180 mg/dl zwei Stunden postprandial (Selbstmessung)	vor jeder Mahlzeit <sup>b</sup>	NPH 1-2x / Tag	keine erlaubt
Z015	< 140 mg/dl nüchtern und < 180 mg/dl zwei Stunden postprandial (Selbstmessung)	vor jeder Mahlzeit <sup>b</sup>	NPH oder UL 1-2x / Tag	keine erlaubt
GVAD	keine Zielwertvorgaben genannt	2 Therapieschemata: 2x / Tag: morgens und abends oder „multiple injection“: vor jeder Mahlzeit <sup>c</sup>	2 Therapieschemata: 2 x / Tag: NPH morgens und abends oder „multiple injection“: NPH abends	erlaubt; ausgenommen waren kurzwirksame Insuline, die nicht Studienmedikation sind; im Notfall ist eine 14-tägige Behandlung mit kurzwirksamen Insulinen, die nicht Studienmedikation sind, erlaubt;
Recasens 2003	70-126 mg/dl vor den Mahlzeiten < 180 mg/dl postprandial (Zeiteinheit fehlt)	vor jeder Mahlzeit <sup>c</sup>	NPH abends, bei Bedarf auch morgens oder mittags	k.A.
Persson 2002	< 90 mg/dl vor den Mahlzeiten < 117 mg/dl 1,5 h nach den Mahlzeiten	vor jeder Mahlzeit <sup>c</sup>	NPH abends, bei Bedarf zusätzlich morgens	k.A.
<p>a: Angaben als Blutglukose-Konzentrationen.  b: Zeitpunkt der Applikation unklar; laut Studienbericht Insulin Lispro unmittelbar vor der Mahlzeit, Humaninsulin 30-45 Minuten vor der Mahlzeit; laut Garg 1996: Insulin Lispro 5, 10 oder 15 Minuten vor der Mahlzeit, Humaninsulin 20, 30 oder 40 Minuten vor der Mahlzeit, je nach aktuellem Blutzuckerwert  c: Zeitpunkt der Applikation: Insulin Lispro unmittelbar vor der Mahlzeit, Humaninsulin 30 Minuten vor der Mahlzeit.</p> <p>NPH: neutrales Protamin Hagedorn. UL: Ultralente. k.A.: keine Angaben.  <i>kursiv</i>: Angaben laut jeweiligem Studienbericht; in öffentlich zugänglichen Publikationen keine oder unzureichende Angaben.</p>				

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

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

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

Studie	N <sup>a</sup>	Alter [Jahre] <sup>b</sup>	Geschlecht w[%] m[%]		Diabetesdauer [Jahre] <sup>b</sup>	HbA1c [%] <sup>b</sup>	BMI [kg/m <sup>2</sup> ] <sup>b</sup>	Anzahl der Studienabbrecher
035 <sup>c</sup>								
Aspart	707 <sup>d</sup>	38 (11)	45	55	15 (10)	7,96 (1,16)	25 (3)	31 (4,4%) <sup>e</sup>
Humaninsulin	358 <sup>d</sup>	38 (12)	44	56	15 (10)	7,98 (1,17)	25 (3)	23 (6,4%) <sup>e</sup>
036								
Aspart	596 <sup>f</sup>	39 (11)	49	51	16 (10)	7,90 (1,13) <sup>g</sup>	26 (4)	44 (7,4%)
Humaninsulin	286 <sup>f</sup>	40 (12)	47	53	16 (9)	7,95 (1,25) <sup>g</sup>	26 (3)	23 (8,0%)

a: Anzahl der randomisierten Patienten, sofern nicht anders angegeben.  
b: Mittelwerte, wenn nicht anders bezeichnet ggf. gerundet, mit Angabe der Standardabweichung in Klammern.  
c: Alle Angaben bezogen auf alle randomisierten Patienten, die die Studienmedikation erhielten.  
d: Anzahl aller randomisierten Patienten, die die Studienmedikation erhielten. Die Anzahl aller randomisierten Patienten betrug: 708 Patienten aus der Aspart-Gruppe und 362 Patienten aus der Humaninsulin-Gruppe.  
e: Angabe der Anzahl der Studienabbrecher nach Erhalt der ersten Studienmedikation. Studienabbrecher vor Erhalt der Studienmedikation: Aspart: 1 von 708 Patienten (0,1%); Humaninsulin: 4 von 362 Patienten (1,1%).  
f: Im FDA-Review wird die Gesamtzahl der randomisierten Patienten mit 884 angegeben. Das sind zwei mehr als in der vorliegenden Originalarbeit genannt werden. Wahrscheinlich wurden in der Arbeit die beiden Patienten, die keine Studienmedikation erhielten (diese Information wurde dem FDA-Review entnommen), nicht mehr berücksichtigt.  
g: Diskrepante Angaben in der Übersicht Lindholm 2002: Aspart: 8,1% (1,2), Humaninsulin: 8,1% (1,3).

w: weiblich. m: männlich. BMI: body mass index.

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

Studie	N <sup>a</sup>	Alter [Jahre] <sup>b</sup>	Geschlecht		Diabetesdauer [Jahre] <sup>b</sup>	HbA1c [%] <sup>b</sup>	BMI [kg/m <sup>2</sup> ] <sup>b</sup>	Anzahl der Studienabbrecher
			w[%]	m[%]				
Z011								
Lispro	81	29	49	51	12	8,17 (1,41)	24	7 (8,6%)
Humaninsulin	86	32	55	45	13	8,32 (1,67)	25	7 (8,1%)
Z013								
Lispro	81	35	49	51	13	8,28 (1,58)	24	6 (7,4%)
Humaninsulin	88	32	48	52	11	8,14 (1,62)	24	5 (5,7%)
Z015								
Lispro	50	24	44	56	0,2	9,17 (2,20) <sup>f</sup>	23	5 (10,0%)
Humaninsulin	48	25	33	67	0,2	8,84 (2,19) <sup>f</sup>	23	5 (10,4%)
GVAD <sup>d</sup>	33	46 (11)	45	55	26 (10)	9,0 (1,1)	25 (3)	5 Patienten <sup>e</sup>
Lispro								
Humaninsulin								
Recasens 2003								
Lispro	22	24 (6)	36	64	0,2 <sup>f</sup>	10,5 (2,4)	22 (1)	k.A.
Humaninsulin	23	23 (5)	39	61	0,2 <sup>f</sup>	11,4 (1,9)	21 (3)	k.A.
Persson 2002								
Lispro	16	31 (25-33) <sup>g</sup>	100	0	15 (1-25) <sup>g</sup>	6,5 (4,8-8,6) <sup>g</sup>	25 (22-33) <sup>g,h</sup>	k.A.
Humaninsulin	17	30 (21-34) <sup>g</sup>	100	0	12 (2-29) <sup>g</sup>	6,6 (4,5-8,6) <sup>g</sup>	24 (19-29) <sup>g,h</sup>	k.A.

a: Anzahl der randomisierten Patienten, sofern nicht anders angegeben.

b: Mittelwerte, wenn nicht anders bezeichnet, ggf. gerundet, mit Angabe der Standardabweichung in Klammern.

c: Zeitpunkt der Messung: zwei Wochen nach Randomisierung.

d: Angabe aus Ferguson 2001 für „Completers“ (N=33); innerhalb des Studienberichts diskrepante Angaben zur Zahl der „Completers“: N=34 bzw. N=31. Getrennte Angaben für die Behandlungsgruppen oder -sequenzen fehlen.

e: Gemäß den Zusatzinformationen der Firma Lilly war bei drei Patienten die Kontaktaufnahme nicht möglich, ein Patient brach aus persönlichen Gründen ab und eine Patientin wurde aufgrund einer Schwangerschaft während der ersten Lispro-Periode vom Arzt aus der Studie genommen. Die Daten eines weiteren Patienten wurden aufgrund von Dateninkonsistenzen nicht ausgewertet. Die tatsächliche Anzahl vorzeitiger Studienabbrecher blieb aufgrund diskrepanter Angaben zur Anzahl der „Completers“ in Ferguson 2001 und dem Studienbericht unklar (siehe auch Abschnitt 5.2.2).

f: In Recasens 2003 Angabe in „Wochen seit der Diagnose“: Insulin Lispro: 8,0 ± 3,8, Humaninsulin: 8,1 ± 8,0.

g: Median (Spannweite), die Werte beziehen sich auf den Zeitpunkt vor der Randomisierung.

h: Wert vor der Schwangerschaft.

w: weiblich. m: männlich. BMI: body mass index. k.A.: keine Angaben.

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

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

Studie	N	Alter [Jahre] <sup>a</sup>	Geschlecht w[%] m[%]		Diabetesdauer [Jahre] <sup>a</sup>	HbA1c [%] <sup>a</sup>	BMI [kg/m <sup>2</sup> ] <sup>a</sup>	Anzahl der Studienabbrecher
Glulisin vs. Lispro								
3001 <sup>b</sup>								
Glulisin	339	39 (12)	42	58	17 (11)	7,60 (0,96) <sup>c</sup>	25 (3)	10 (2,9%) <sup>d</sup>
Lispro	333	38 (12)	43	57	16 (10)	7,58 (0,89) <sup>c</sup>	25 (4)	13 (3,9%) <sup>d</sup>
<p>a: Mittelwerte, wenn nicht anders bezeichnet ggf. gerundet, mit Angabe der Standardabweichung in Klammern.                      b: Angaben bezogen auf alle Patienten, die die Studienmedikation erhielten. Die Anzahl aller randomisierten Patienten betrug: 342 Patienten aus der Glulisin-Gruppe und 341 Patienten aus der Lispro-Gruppe.                      c: Angabe als glykolysiertes Hämoglobin (GHb).                      d: Studienabbrecher vor Erhalt der Studienmedikation: Glulisin: 3 von 342 Patienten (0,9%); Lispro: 8 von 341 Patienten (2,3%).</p> <p>w: weiblich. m: männlich. BMI: body mass index.</p>								

## 5.2.2 Studien- und Publikationsqualität

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

Ausführlichere Angaben zum Randomisierungsprozess einschließlich Festlegung des Zuteilungsverfahrens (z.B. einer Zuteilungsliste) fanden sich lediglich in den drei Studienberichten der Studien Z011, Z013 und Z015 (Lispro vs. Humaninsulin) und dem Studienbericht zur Studie 3001 (Glulisin vs. Lispro). In den Studien Z011, Z013 und Z015 wurde anhand einer computergenerierten Randomisierungsliste zentral die Gruppenzuteilung vorgenommen. Randomisierung und Zuteilungsverdeckung können daher als „adäquat“ bezeichnet werden. Für die Studie GVAD waren die Angaben zum Randomisierungsprozess und zur Gruppenzuteilung nicht ausreichend. In Recasens 2003 fanden sich keinerlei Angaben zum Randomisierungsprozess und zur Gruppenzuteilung. In Persson 2002 wurde ausschließlich das Randomisierungsverfahren adäquat beschrieben. Zwar ergab sich aus einer persönlichen Kommunikation zwischen den externen Sachverständigen und dem Autor (05.02.2003) zusätzlich, dass verschlossene Kuverts zur Patientenzuordnung verwendet wurden, jedoch ohne Angabe darüber, ob die Umschläge undurchsichtig und versiegelt waren. Eine erneute Anfrage bei Persson erbrachte diesbezüglich keine Klärung. In der Studie zu Glulisin vs. Lispro (3001) erfolgte eine zentrale Telefonrandomisierung stratifiziert nach vorangegangener Behandlung mit Glargin mittels einer computergenerierten Randomisierungsliste. Randomisierung und Zuteilungsverdeckung sind somit als „adäquat“ zu bezeichnen. Für die beiden Studien zu Aspart vs. Humaninsulin fanden sich weder zum Randomisierungsverfahren noch zur Gruppenzuteilung Informationen.

In allen Studien waren Patienten und Behandelnde nicht verblindet. Die fehlende Verblindung von Patienten und Behandelnden ist in Bezug auf die Bewertung verschiedener in den Studien berichteter Endpunkte, insbesondere Hypoglykämien, ein schwerwiegender Qualitätsmangel, zumal doppelt verblindete Kurzzeitstudien mit kurzwirksamen Insulinaloga bereits durchgeführt wurden [50].

Ob und inwieweit die Auswertung der Zielkriterien verblindet erfolgte, blieb in den meisten Fällen unklar. Für die Studien Z011, Z013, Z015 und 3001 kann auf Grund der Bestimmung des HbA1c-Wertes in einem zentralen Labor diesbezüglich von einer Verblindung ausgegangen werden. Für Persson 2002 war laut persönlicher Kommunikation keine Verblindung der Erhebung der Zielkriterien gegeben. Für alle übrigen Studien fanden sich keine diesbezüglichen Informationen. Gerade auf Grund des durchweg offenen Studiendesigns ist die fehlende Verblindung der Endpunkterhebung bzw. fehlende Angaben hierüber ein schwerwiegender Mangel dieser Studien.

Die Fallzahlplanung war für alle Studien außer der in Raskin 2000 berichteten Studie 036 sowie die Studien Recasens 2003 und Persson 2002 adäquat beschrieben. Bei den Studien Z011, Z013 und Z015 blieb allerdings das primäre Zielkriterium wegen divergenter Angaben im Studienbericht unklar (s. auch unten), so dass die Fallzahlplanung letztlich nicht abschließend als „adäquat“ bewertet werden kann.

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

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

*Zusammenfassende Beurteilung der Studien- und Publikationsqualität*

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



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

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

a: Gründe für 25 von 59 Patienten nach der Randomisierung explizit genannt. Für die weiteren 24 Patienten werden keine Gründe angegeben.  
b: Es wurden lediglich die Abbrüche wegen Nebenwirkungen berichtet: drei von 44 Patienten aus der Aspart-Gruppe und zwei von 23 Patienten aus der Humaninsulin-Gruppe.

ITT: Intention-to-Treat. k.A.: keine Angaben.

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

Studie	Randomisierungsprozess/Zuteilungsverdeckung	Verblindung			Fallzahlplanung	Studienabbrecher genannt/Abbruchgründe genannt	ITT-Analyse adäquat	Relevante Inkonsistenz	Studien-/ Publikationsqualität
		Patient	Behandelnder	Endpunkterhebung					
Z011	<i>adäquat/adäquat</i>	<i>nein</i>	<i>nein</i>	<i>bzgl. Laborparameter ja; sonst unklar</i>	<i>unklar</i>	<i>ja/ja</i>	<i>ja<sup>a</sup></i>	<i>ja<sup>b</sup></i>	grobe Mängel
Z013	<i>adäquat/adäquat</i>	<i>nein</i>	<i>nein</i>	<i>bzgl. Laborparameter ja; sonst unklar</i>	<i>unklar</i>	<i>ja/ja</i>	<i>ja<sup>a</sup></i>	<i>ja<sup>b</sup></i>	grobe Mängel
Z015	<i>adäquat/adäquat</i>	<i>nein</i>	<i>nein</i>	<i>bzgl. Laborparameter ja; sonst unklar</i>	<i>unklar</i>	<i>ja/ja</i>	<i>ja<sup>a</sup></i>	<i>ja<sup>b</sup></i>	grobe Mängel
GVAD	unklar/unklar	nein	nein	unklar	adäquat	(ja/ja) <sup>b</sup>	ja	ja	grobe Mängel
Recasens 2003	unklar/unklar	nein	nein	unklar	unklar	nein/nein	unklar	nein	grobe Mängel
Persson 2002	adäquat/unklar <sup>c</sup>	nein	nein	nein <sup>d</sup>	unklar	nein/nein	unklar	ja <sup>i</sup>	grobe Mängel

a: Es wurde keine ITT-Population definiert, die Auswertung berücksichtigt aber alle verfügbaren Daten der randomisierten Patienten. Fehlende Werte wurden für die Angabe zum Studienendpunkt gemäß LOCF ersetzt.

b: Es blieb unklar, in welcher Behandlungssequenz und unter welcher Therapie die Studienabbrecher auftraten.

c: Laut persönlicher Kommunikation vom 05.02.2003 zwischen externen Sachverständigen und Autor wurden verschlossene Kuverts verwendet. Es blieb unklar, ob diese undurchsichtig und versiegelt waren.

d: Basierend auf den Angabe aus der persönlichen Kommunikation mit dem Autor.

k.A.: keine Angaben. ITT: Intention-to-Treat. LOCF: last observation carried forward. *kursiv*: Angaben laut jeweiligem Studienbericht; in öffentlich zugänglicher Publikation keine oder unzureichende Angaben.

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

Studie	Randomisierungsprozess/ Zuteilungsverdeckung	Verblindung			Fallzahlplanung	Studienabbrecher genannt/Abbruchgründe genannt	ITT-Analyse adäquat	Konsistenz der Informationen	Studien-/ Publikationsqualität
		Patient	Behandelnder	Endpunkterhebung					
3001	<i>adäquat/ adäquat</i>	<i>nein</i>	<i>nein</i>	bzgl. HbA1c-Wert-Messung zu vermuten (zentrales Labor); sonst k.A.	<i>adäquat beschrieben</i>	<i>ja/ja</i>	<i>ja</i>	ja	grobe Mängel
ITT: Intention-to-Treat. <i>kursiv</i> : Angaben laut jeweiligem Studienbericht; in öffentlich zugänglicher Publikation keine oder unzureichende Angaben.									

## 5.3 Ergebnisse zu Therapiezielen

### 5.3.1 Folgekomplikationen und Mortalität

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

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

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

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

Gleiches gilt für die Gesamtmortalität. Die Angaben zu Todesfällen in den einzelnen Studien sind in der Tabelle 19 aufgeführt. Insgesamt trat in den eingeschlossenen Studien, sofern berichtet, ein Todesfall auf. In der Studie 3001 wurde während der 26-wöchigen Extension

---

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

(Studie 3011) ein Todesfall berichtet. Im entsprechenden Studienbericht fanden sich allerdings keine Angaben zur Gruppenzuordnung. Allerdings war keine der Studien darauf ausgelegt und geeignet, den Effekt einer Behandlung mit kurzwirksamen Insulinanaloga auf die Gesamtsterblichkeit im Vergleich zur Behandlung mit Humaninsulin oder Insulinanaloga darzustellen. Aus den beobachteten Mortalitätsraten lässt sich, auch in der Gesamtschau, weder eine Gleichwertigkeit noch eine Überlegenheit einer der Behandlungsoptionen ableiten.

Tabelle 19: Todesfälle in den relevanten Studien

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

### 5.3.2 Stationäre Behandlungen

In keiner der öffentlich zugänglichen Publikationen fanden sich Angaben zur Notwendigkeit stationärer Behandlungen aus Diabetes bezogener oder jeglicher Ursache.

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

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

### 5.3.3 Hyperglykämie

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

Zu Insulin Aspart fanden sich lediglich in der Publikation zur Studie 035 (Home 2000) Angaben zur Häufigkeit schwerwiegender hyperglykämischer Ereignisse. Es wurde dort von jeweils drei Ketoazidose-Ereignissen in der Aspart- und in der Humaninsulin-Behandlungsgruppe berichtet. Für die Studie 036 fand sich in der Publikation Raskin 2001 lediglich der Hinweis darauf, dass ein Patient unter Insulin Aspart die Studie vorzeitig auf Grund einer Hyperglykämie beendete ohne Angabe dessen, ob dieses Ereignis als „schwerwiegend“ eingestuft wurde. Generell fehlen in dieser Publikation Angaben zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen.

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

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

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

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

Insulinanalogon Studie	Symptomatische und schwerwiegende Hyperglykämien	
	Insulinanalogon [N (%)]	Humaninsulin [N (%)]
<b>Aspart</b>		
035	Ketoazidose: 3 (0,4%) sonstige k.A. <sup>a</sup>	Ketoazidose: 3 (0,8%) sonstige k.A. <sup>a</sup>
036	Ketoazidose: k.A. sonstige: 1 (0,2%) <sup>b</sup>	Ketoazidose: k.A. sonstige: 0 (0%)
<b>Lispro</b>		
Z011	<i>Ketoazidose: 0 (0%) sonstige: 0 (0%)</i>	<i>Ketoazidose: 2 (1,2%)<sup>c</sup> sonstige: 0 (0%)</i>
Z013	<i>Ketoazidose: 0 (0%) sonstige: 0 (0%)</i>	<i>Ketoazidose: 0 (0%) sonstige: 2 (2,2%)<sup>d</sup></i>
Z015	<i>Ketoazidose: 1 (2%)<sup>e</sup> sonstige: 0 (0%)</i>	<i>Ketoazidose: 0 (0%) sonstige: 0 (0%)</i>
GVAD	<i>Ketoazidose: 1 (3%) sonstige: 0 (0%)</i>	<i>Ketoazidose: 0 (0%) sonstige: 0 (0%)</i>
Recasens 2003	k.A.	k.A.
Persson 2002	k.A.	k.A.
<p>a: Lediglich die Angabe, dass der Fragebogen zur Lebensqualität keine Unterschiede bezüglich der Häufigkeit der wahrgenommenen Hyperglykämien zwischen den beiden Behandlungsgruppen ergab.                      b: Ein Patient beendete auf Grund einer Hyperglykämie die Studie; unklar, ob dieses Ereignis als „schwerwiegend“ eingestuft wurde.                      c: Beide Ereignisse wurden auf Grund einer Hospitalisierung als „schwerwiegend“ eingestuft.                      d: Diese Ereignisse (Ketoazidose, Hyperglykämie) wurden jeweils auf Grund einer Hospitalisierung als „schwerwiegend“ eingestuft.                      e: Bei dem Patient traten im Studienverlauf zwei schwere hyperglykämische Ereignisse auf, von denen eines als „schwerwiegend“ eingestuft wurde (da lebensbedrohlich und zur Hospitalisierung führend).</p> <p>k.A.: keine Angaben.  <i>kursiv</i>: Angaben laut jeweiligem Studienbericht; in öffentlich zugänglichen Publikationen keine oder unzureichende Angaben.</p>		

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

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

### 5.3.4 Blutzuckerkontrolle und Hypoglykämien

#### 5.3.4.1 Ausmaß der Blutzuckersenkung

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

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

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

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



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

Studie	Beginn <sup>a</sup>	6 Monate <sup>a</sup>	Gruppenunterschied laut jeweiliger Publikation	Gruppenunterschied laut Angaben der FDA
035				
Aspart	7,96 (1,16)	7,88 (0,80) <sup>b</sup>	0,10%; 95%-KI: [0,004-0,20] p<0,05 <sup>c</sup>	0,10%; 95%-KI: [0,00-0,20] p=0,062 <sup>c</sup>
Humaninsulin	7,98 (1,17)	8,00 (0,76) <sup>b</sup>		
036				
Aspart	7,90 (1,13) <sup>d</sup>	7,78 (0,73) <sup>e</sup>	k.A. p=0,005 <sup>f</sup>	0,12%; 95%-KI: [0,00-0,24] p=0,052 <sup>c</sup>
Humaninsulin	7,95 (1,25) <sup>d</sup>	7,93 (0,85) <sup>e</sup>		
<p>a: Mittelwerte, mit Angabe der Standardabweichung in Klammern.                      b: In Home 2000 Angabe des Standardfehlers; Standardabweichung berechnet. Adjustiert für Baseline und Zentrum. Diskrepante Angaben zum Text der Publikation.                      c: Adjustiert nach Baseline, Zentrum und NPH-Insulin-Dosis.                      d: Diskrepante Angaben in der Übersicht Lindholm 2002: Aspart: 8,1% (1,2), Humaninsulin: 8,1% (1,3).                      e: In Raskin 2000 Angabe des Standardfehlers; Standardabweichung berechnet. An die 6-monatige Studie schloss sich eine 6-monatige Extensionsstudie an, zu der keine separate Publikation vorliegt. Es fehlen Angaben zur Charakterisierung der an der Extensionsstudie teilnehmenden Patienten. Laut Raskin 2001 veränderten sich die HbA1c-Werte während der Extensionsphase im Mittel in beiden Gruppen praktisch nicht.                      f: Adjustiert für Baseline.</p> <p>k.A. keine Angaben.</p>				

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

Studie	Beginn <sup>a</sup>	3 Monate <sup>a</sup>	6 Monate <sup>a</sup>	12 Monate <sup>a</sup>	Endpunkt <sup>a,b</sup>	Veränderung Beginn-Endpunkt
Z011 <sup>c</sup>						<i>p</i> =0,501 <sup>d</sup>
Lispro	8,17 (1,41)	7,99 (1,45)	7,80 (1,57)	8,09 (1,33)	8,14 (1,30)	-0,05 (0,94)
Humaninsulin	8,32 (1,67)	8,29 (1,53)	8,12 (1,44)	8,40 (1,39)	8,38 (1,37)	0,08 (1,12)
Z013 <sup>e</sup>						<i>p</i> =0,118 <sup>d</sup>
Lispro	8,28 (1,58)	7,78 (1,26)	7,66 (1,43)	8,08 (1,46)	8,08 (1,43)	-0,21 (1,54)
Humaninsulin	8,14 (1,62)	8,04 (1,42)	7,88 (1,70)	8,20 (1,43)	8,22 (1,44)	0,08 (1,28)
Z015 <sup>f</sup>					<i>p</i> =0,958	
Lispro	9,17 (2,20) <sup>g</sup>	6,97 (1,44)	7,48 (1,90)	7,80 (2,34)	7,77 (2,24)	k.A.
Humaninsulin	8,84 (2,19) <sup>g</sup>	6,96 (1,07)	7,32 (1,60)	7,88 (2,40)	7,84 (2,35)	k.A.
GVAD <sup>h</sup>	9,0 (1,1) <sup>i</sup>		<i>p</i> =0,14		k.A.	k.A.
Lispro		k.A.	9,1 (0,8)	j		
Humaninsulin		k.A.	9,3 (1,0)	j		
Recasens 2003						
Lispro	10,5 (2,4)	k.A.	k.A.	6,3 (1,5) <sup>k</sup>	k.A.	k.A.
Humaninsulin	11,4 (1,9)	k.A.	k.A.	6,3 (1,1) <sup>k</sup>	k.A.	k.A.
Persson 2002					„n.s.“	
Lispro	5,3 (3,9-6,7) <sup>l</sup>	k.A.	k.A.	-	5,2 (4,6-5,9) <sup>l</sup>	k.A.
Humaninsulin	5,8 (4,9-7,5) <sup>l</sup>	k.A.	k.A.	-	5,0 (4,5-6,7) <sup>l</sup>	k.A.
<p>a: Mittelwerte, sofern nicht anders bezeichnet, ggf. gerundet, mit Angabe der Standardabweichung in Klammern, sofern verfügbar.                      b: Wert zum Zeitpunkt der letzten Beobachtung.                      c: Anzahl der Patienten zum Endpunkt: [L]: 81; [H]: 84. In die Analyse „Veränderung Beginn-Endpunkt“ gingen 75 Lispro- und 76 Humaninsulin-Patienten ein.                      d: ANOVA, adjustiert nach Studienzentrum.                      e: Anzahl der Patienten zum Endpunkt: [L]: 80, [H]: 88.                      f: Anzahl der Patienten zum Endpunkt: [L]: 50, [H]: 46.                      g: Erhebung zwei Wochen nach Studienbeginn.                      h: Angaben wurden der Publikation entnommen. Im Studienbericht lediglich Angaben zu den einzelnen Studienperioden, nicht kumuliert für beide Perioden im Gruppenvergleich.                      i: Nur für die Gesamtgruppe angegeben.                      j: Beobachtungsdauer sechs Monate.                      k: Angaben wurden aus Abbildung 2 der Publikation abgelesen.                      l: Median (Spannweite).                      n.s.: nicht signifikant. k.A.: keine Angaben. <i>kursiv</i>: Angaben laut jeweiligem Studienbericht; in öffentlich zugänglichen Publikationen keine oder unzureichende Angaben.</p>						

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

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

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

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

*Insulin Aspart vs. Humaninsulin*

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

In beiden Studien führte die Therapie mit Insulin Aspart laut jeweiliger Publikation über den Studienzeitraum von sechs Monaten zu einer Absenkung des HbA1c-Wertes um etwa 0,1%-Punkte, während der HbA1c-Wert in der Humaninsulin-Gruppe jeweils praktisch unverändert blieb. In der Publikation von Home 2000 (Studie 035) gab es allerdings diskrepante Angaben (absolut 0,02%-Punkte) zum HbA1c-Wert am Studienende zwischen Tabelle und Text für beide Behandlungsgruppen. Inwieweit diese Diskrepanz möglicherweise aufgrund der Angabe der adjustierten bzw. nicht adjustierten Werte beruht, konnte auch durch eine Anfrage bei dem Autor der Publikation nicht eindeutig geklärt werden. Bei der Studie 036 gab es diskrepante Angaben zwischen der Publikation Raskin 2000 und der Übersicht Lindholm 2002 bzgl. des HbA1c-Wertes zu Studienbeginn. Diese Diskrepanzen betragen für beide Gruppen ca. 0,2% HbA1c und lagen damit oberhalb des berichteten Gruppenunterschieds. Für beide Studien wurde bei der Berechnung des Gruppenunterschiedes nach sechs Monaten eine Adjustierung für den HbA1c-Wert zum Studienbeginn vorgenommen.

Beide Studien waren als Nichtunterlegenheitsstudien angelegt, was sich für die Studie 036 (Raskin 2000) allerdings nur aus den öffentlich zugänglichen Unterlagen der FDA ableiten ließ [39]. Für beide Studien fanden sich in den Publikationen keine Angaben bzgl. einer Nichtunterlegenheitsgrenze. In den FDA-Unterlagen wurde jedoch für die Studien 035 und 036 eine vordefinierte Nichtunterlegenheitsgrenze von jeweils 0,6% berichtet. Der zwischen den Gruppen beobachtete HbA1c-Unterschied einschließlich des 95%-Konfidenzintervalls (nur bei Home 2000 angegeben) lag damit in beiden Studien unterhalb der vorab definierten Grenze der klinischen Relevanz. Offenbar erfolgte nachträglich in beiden Fällen ein Test auf Überlegenheit, zumindest enthalten die jeweiligen Publikationen Aussagen bzgl. einer Überlegenheit von Insulin Aspart gegenüber Humaninsulin. Die Publikationen enthalten hingegen keine näheren Angaben dazu, ob dieses Vorgehen vorab geplant war. Aus den Zulassungsunterlagen ging jedoch hervor, dass für beide Studien ein Test auf Überlegenheit von dem Hersteller „beantragt“ wurde. Dieser wurde laut Unterlagen der FDA unter anderem deshalb abgelehnt, weil der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen nach sechs Monaten zwar statistisch signifikant, aber klinisch nicht relevant war. Außerdem wurde eine Korrelation zwischen der Reduzierung des HbA1c und dem signifikanten Anstieg der NPH-Dosis in der Aspart-Gruppe gegenüber der Humaninsulin-Gruppe nach sechs Monaten von den Autoren der FDA-Dokumente für wahrscheinlich gehalten. In den Publikationen Home 2000 und Raskin 2000 wurden die Gruppenunterschiede hinsichtlich des HbA1c zusätzlich nach Adjustierung für die Insulin-Dosis berichtet, wobei in Raskin 2000 unklar blieb, ob sich diese Angaben auf den Zeitpunkt nach 6 Monaten oder nach 12 Monaten (Extensionsphase) bezogen. Die in Home 2000 dargestellten Ergebnisse unterschieden sich von den Angaben in

den FDA-Dokumenten. So wird in der Publikation von Home 2000 auch nach der Adjustierung für Basalinsulin ein statistisch signifikanter HbA1c-Gruppenunterschied berichtet, während laut FDA-Unterlagen der Unterschied nach Adjustierung für das Basalinsulin nach sechs Monaten nicht mehr statistisch signifikant war. Auch für die Studie 036 war der HbA1c-Gruppenunterschied laut FDA nach Adjustierung für Basalinsulin nach sechs Monaten nicht mehr signifikant.

In der Gesamtschau zeigte sich bzgl. des HbA1c-Wertes in beiden Studien ein Unterschied im HbA1c von ca. 0,1% zu Gunsten von Insulin Aspart. Es blieb unklar, ob nach Adjustierung für die Basalinsulin-Dosis der Unterschied statistisch signifikant war. In jedem Fall lagen in beiden Studien die Konfidenzintervall-Grenzen sowohl unterhalb der vorab definierten Nichtunterlegenheitsgrenze von 0,6% als auch unterhalb der zurzeit von den Zulassungsbehörden akzeptierten Nichtunterlegenheitsgrenze von 0,4% und war damit klinisch nicht relevant.

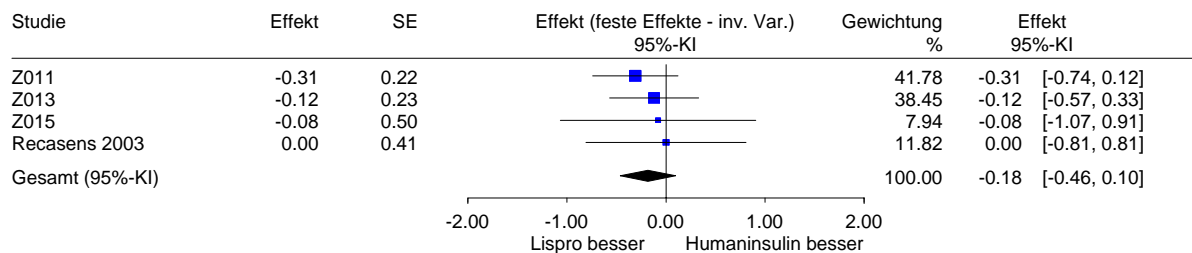
### *Insulin Lispro vs. Humaninsulin*

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

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

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

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



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

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

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

#### B. Studie über sechs Monate bei Patienten mit Hypoglykämiewahrnehmungsstörung

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

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

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

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

### *Insulin Glulisin vs. Insulin Lispro*

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

#### **5.3.4.2 Definition einer Hypoglykämie**

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

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

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

Studie	Definition	Anfälligkeit für systematische Verzerrung
035	<p><u>leicht</u>: Hypoglykämie assoziierte Symptome, keine Fremdhilfe erfordernd.</p> <p><u>schwerwiegend</u>: Fremdhilfe erforderlich (Grad A), parenterale Gabe von Glukose oder Glukagon (Grad B)</p> <p><u>nächtlich</u>: zwischen 0:00 und 6:00 Uhr<sup>a</sup></p>	möglich, für schwerwiegende Hypoglykämien Grad B eher unwahrscheinlich
036	<p><u>leicht</u>: <i>entweder</i> Blutzuckerselbstmessung &lt; 45 mg/dl <i>oder</i> Hypoglykämie assoziierte Symptome, jeweils keine Fremdhilfe erfordernd.</p> <p><u>schwerwiegend</u>: wie leicht, aber Fremdhilfe erfordernd <i>oder</i> parenterale Gabe von Glukose oder Glukagon erforderlich<sup>b</sup></p> <p><u>nächtlich</u>: zwischen 0:00 und 6:00 Uhr<sup>a</sup></p>	möglich, für schwerwiegende Hypoglykämien Grad B eher unwahrscheinlich <sup>b</sup>

a: Laut EMEA-Unterlagen zwischen 0:00 und 8:00 Uhr auftretend

b: Laut FDA-Unterlagen erfolgte eine Einteilung in Grad A und Grad B (siehe Studie 035). In Raskin 2000 wurde diese Unterteilung nicht berichtet.



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

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

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

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

### 5.3.4.3 Schwerwiegende Hypoglykämien

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

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

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

Studie	Patienten mit mindestens einem Ereignis	Ereignisse / Patient / Jahr	Ereignisse insgesamt
035 <sup>a</sup>	<p>Grad A: 97 (14%) [A] vs. 51 (14%) [H], „n.s.“</p> <p>Grad B: 22 (3,1%) [A] vs. 17 (4,7%) [H], „n.s.“</p> <p>Gesamt: 111 (16%) [A] vs. 65 (18%) [H], „n.s.“</p>	<p>Grad A: 0,83 [A] vs. 0,94 [H], „n.s.“<sup>b</sup></p> <p>Grad B: 0,09 [A] vs. 0,12 [H], „n.s.“<sup>b</sup></p> <p>Gesamt: 0,81 [A] vs. 0,97 [H], „n.s.“<sup>b</sup> RR: 0,83 (95%-KI: 0,59 – 1,18)</p>	<p>Grad A: 272 [A] vs. 126 [H], „n.s.“</p> <p>Grad B: 42 [A] vs. 26 [H], „n.s.“</p> <p>Gesamt: 314 [A] vs. 152 [H], „n.s.“</p>
036	„ca. 20%“ in jeder Gruppe	0,91 [A] vs. 1,13 [H], p: k.A. („similar“)	k.A.
<p>a: Grad A: gemäß Home 2000 definiert durch das „Aufreten von Symptomen und Fremdhilfe erforderlich“; Grad B: „parenterale Gabe von Glukose oder Glukagon“; Gesamt: Grad A und Grad B. b: Adjustierte Inzidenzraten, mit Poisson-Regression ermittelt.</p> <p>[A]: Aspart. [H]: Humaninsulin. n.s.: nicht signifikant. k.A.: keine Angaben.</p>			

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

Studie	Patienten mit mindestens einem Ereignis	Ereignisse / Patient / Jahr	Ereignisse insgesamt
Z011	<i>Koma: 4 (4,9%) [L] vs. 3 (3,5%) [H]</i> <i>i.v.-Glukose: 2 (2,5%) [L] vs. 0 (0%) [H]</i> <i>Glukagon: 2 (2,5%) [L] vs. 3 (3,5%) [H]</i> aus Brunelle 1998 <sup>a</sup> : 5 (6,2%) [L] vs. 7 (8,1%) [H]; p=0,623	k.A.	<i>Koma: 10 [L]<sup>b</sup> vs. 3 [H]</i> <i>i.v.-Glukose: 4 [L] vs. 0 [H]</i> <i>Glukagon: 9 [L] vs. 3 [H]</i> aus Brunelle 1998: 15 [L] vs. 7 [H]
Z013	<i>Koma: 4 (4,9%) [L] vs. 5 (5,7%) [H]</i> <i>i.v.-Glukose: 6 (7,4%) [L] vs. 2 (2,3%) [H]</i> <i>Glukagon: 3 (3,7%) [L] vs. 5 (5,7%) [H]</i> aus Brunelle 1998 <sup>a</sup> : 9 (11,1%) [L] vs. 8 (9,1%) [H]; p=0,663	k.A.	<i>Koma: 4 [L] vs. 5 [H]</i> <i>i.v.-Glukose: 6 [L] vs. 2 [H]</i> <i>Glukagon: 6 [L] vs. 11 [H]</i> aus Brunelle 1998: 12 [L] vs. 16 [H]
Z015	<i>Koma: 1 (2%) [L] vs. 0 (0%) [H]</i> <i>i.v.-Glukose: 0 (0%) [L] vs. 1 (2,1%) [H]</i> <i>Glukagon: 0 (0%) [L] vs. 0 (0%) [H]</i> aus Brunelle 1998 <sup>a</sup> : 1 (2,0%) [L] vs. 1 (2,1%) [H]; p=0,977	k.A.	<i>Koma: 1 [L] vs. 0 [H]</i> <i>i.v.-Glukose: 0 [L] vs. 1 [H]</i> <i>Glukagon: 0 [L] vs. 0 [H]</i> aus Brunelle 1998: 1 [L] vs. 1 [H]
GVAD	18 (55%) [L] vs. 18 (55%) [H], „n.s.“	1,6 (3,1) [L] vs. 2,2 (3,2) [H], p=0,11 <sup>c</sup>	Koma: 8 [L] vs. 19 [H], „n.s.“ Glukagon: 6 [L] vs. 18 [H], „n.s.“ Gesamt: 55 [L] vs. 84 [H], p=0,087
Recasens 2003	0 [L] vs. 0 [H]	0 [L] vs. 0 [H].	0 [L] vs. 0 [H]
Persson 2002	0 (0%) [L] vs. 2 (12%) [H], p=0,16 <sup>d</sup>	k.A.	0 [L] vs. 4 [H], p: k.A.
<p>a: Angaben aus Brunelle 1998 beziehen sich auf die Definition „schwerwiegende Hypoglykämie“ insgesamt (Koma, Behandlung mit i.v.-Glukose oder Behandlung mit Glukagon).</p> <p>b: Sechs der hypoglykämischen Komata wurden von einem Patienten berichtet.</p> <p>c: Angabe als Rate der Ereignisse/Patient/Beobachtungsdauer (ca. 6 Monate). In Klammern Angabe der Standardabweichung.</p> <p>d: <math>\chi^2</math>-Test, eigene Berechnung; in Persson 2002 k.A.</p> <p>[L]: Lispro. [H]: Humaninsulin. n.s.: nicht signifikant. k.A.: keine Angaben.</p> <p><i>kursiv</i>: Angaben laut jeweiligem Studienbericht; in öffentlich zugänglichen Publikationen keine oder unzureichende Angaben.</p>			

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

<b>Studie</b>	<b>Patienten mit mindestens einem Ereignis</b>	<b>Ereignisse / Patient / Jahr<sup>a</sup></b>	<b>Ereignisse insgesamt</b>
3001	38 (11,2%) [G] vs. 29 (8,7%) [L]; <i>p=0,34</i>	0,4 (1,46) [G] vs. 0,3 (1,30) [L]; <i>p=0,24</i>	61 [G] vs. 47 [L]
<p>a: Angabe in Mittelwert und Standardabweichung.</p> <p>[G]: Glulisin. [L]: Lispro.</p> <p><i>kursiv</i>: Angaben laut jeweiligem Studienbericht; in öffentlich zugänglicher Publikation keine oder unzureichende Angaben.</p>			

### *Insulin Aspart vs. Humaninsulin*

In zwei der vorliegenden Publikationen zu den Studienberichten zu Aspart (Home 2000 und Raskin 2000) fanden sich Angaben zur Anzahl schwerwiegender Hypoglykämien.

In der Publikation von Home 2000 wurden die schwerwiegenden Hypoglykämien in die Grade A und B eingeteilt. Grad A war definiert durch die Erfordernis von Fremdhilfe, Grad B war durch die parenterale Gabe von Glukose oder Glukagon gekennzeichnet. Weder bei der Einzelauswertung von Grad A bzw. Grad B noch bei der Auswertung aller schwerwiegenden Hypoglykämien (Grad A und Grad B zusammen) zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Hinsichtlich der Definition einer schwerwiegenden Hypoglykämie für die Studie 036 fanden sich diskrepante Angaben zwischen der Publikation von Raskin 2000 und den Zulassungsdokumenten der FDA. Laut Raskin waren schwerwiegende Hypoglykämien durch die Erfordernis von Fremdhilfe oder die parenterale Gabe von Glukose oder Glukagon gekennzeichnet. Die Definition einer schwerwiegenden Hypoglykämie gemäß den FDA-Unterlagen war das Vorhandensein von Hypoglykämie assoziierten Symptomen mit Bewusstseinsbeeinträchtigung, auf Grund dessen Fremdhilfe und die Einweisung in ein Krankenhaus erforderlich waren. Darüber hinaus wurden in den FDA-Unterlagen für die Studie 036 Angaben zu einer Einteilung der schwerwiegenden Hypoglykämien in die Grade A und B (vgl. Definition in Home 2000) berichtet. Dabei bestand weder für Grad A noch für Grad B oder die Gesamtrate schwerwiegender Ereignisse laut Angaben der FDA ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen. In der Publikation von Raskin 2000 fand sich diese Einteilung nicht, sondern lediglich die Angabe, dass ein vergleichbarer Patientenanteil in beiden Gruppen eine schwerwiegende Hypoglykämie während der 6-monatigen Studiendauer erlitt.

In der Gesamtschau der Aspart-Publikationen zeigt sich hinsichtlich der Rate schwerwiegender Hypoglykämien kein Vorteil für eine der beiden Behandlungsoptionen.

### *Insulin Lispro vs. Humaninsulin*

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

Den Studienberichten der Studien Z011, Z013 und Z015 ließen sich nur einzeln für die drei Entitäten „Koma“, „Behandlung mit i.v.-Glukose“ und „Behandlung mit Glukagon“ Angaben entnehmen, nicht jedoch dazu, bei wie vielen Patienten mindestens ein schwerwiegendes Ereignis auftrat. Der Übersicht Brunelle 1998 ließen sich solche Angaben für die drei Studien zwar entnehmen, sie waren jedoch für die Studie Z011 diskrepant zu den Informationen des Studienberichts (sieben schwerwiegende Ereignisse unter Humaninsulin laut Brunelle 1998, [maximal] sechs Ereignisse laut Studienbericht) und sind daher nur mit Vorbehalt zu verwerten. In der vierten 12-Monats-Studie, Recasens 2003, mit ausschließlich neu

diagnostizierten Patienten mit Typ 1 Diabetes mellitus traten keine schwerwiegenden Hypoglykämien auf. Eine Meta-Analyse der vier 12-Monats-Studien, für die Studien Z011, Z013 und Z015 basierend auf den Angaben aus Brunelle 1998, zeigt keinen Hinweis auf eine Über- oder Unterlegenheit einer der Therapieoptionen (Abbildung 3).

In der Studie GVAD, in der ausschließlich Patienten mit gestörter Hypoglykämiewahrnehmung eingeschlossen waren, zeigte sich hinsichtlich der gesamten schwerwiegenden Ereignisse über die Studiendauer zwischen den beiden Behandlungsgruppen kein statistisch signifikanter Unterschied.

In der Publikation von Persson 2002 mit Schwangeren mit Typ 1 Diabetes mellitus erlitten zwei Patientinnen in der Humaninsulin-Gruppe insgesamt vier Ereignisse, in der Lispro-Gruppe traten keine schwerwiegenden Hypoglykämien auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant ( $p=0,16$ ; [ $\chi^2$ -Test, eigene Berechnung]).

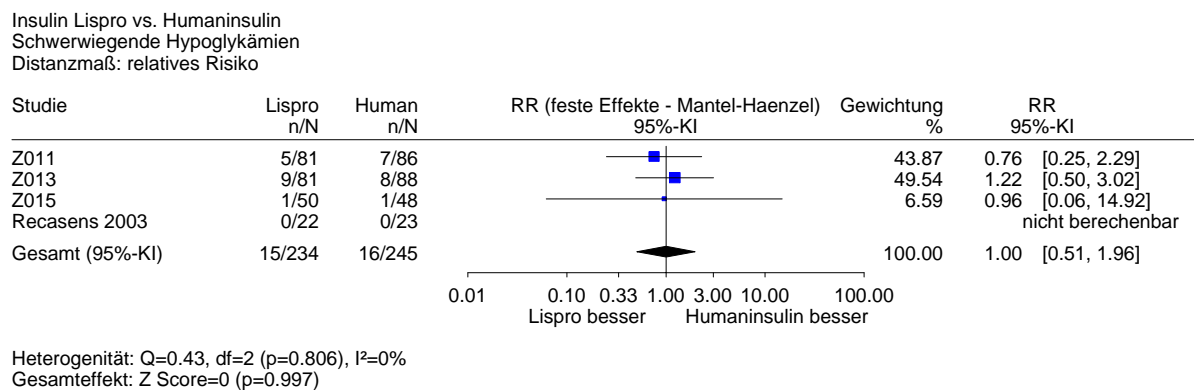


Abbildung 3: Meta-Analyse Insulin Lispro vs. Humaninsulin; schwerwiegende Hypoglykämien, 12-Monats-Studien.

### Insulin Glulisin vs. Insulin Lispro

In der Publikation von Dreyer 2005 zur Studie 3001 war die Anzahl der schwerwiegenden Hypoglykämien pro Patient pro Monat angegeben. Die Angaben zur Hypoglykämierate bezogen auf ein Jahr wurden dem Studienbericht entnommen. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Im Studienbericht zur Studie 3001 fanden sich zusätzlich Angaben zum Anteil der Patienten mit mindestens einem Ereignis (siehe Tabelle 30). Über den Studienzeitraum war der Anteil der Patienten mit schwerwiegenden Hypoglykämien in der Glulisin-Gruppe tendenziell, aber nicht statistisch signifikant, höher als in der Lispro-Gruppe.

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

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

#### 5.3.4.4 Schwerwiegende nächtliche Hypoglykämien

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

##### *Insulin Aspart vs. Humaninsulin*

In beiden Publikationen (Home 2000 und Raskin 2000) fanden sich Angaben zu schwerwiegenden nächtlichen Hypoglykämien. Sowohl für Studie 035 (1,3% vs. 3,4% der Patienten, nur Grad-B-Hypoglykämien,  $p < 0,05$ ) als auch für Studie 036 (4% vs. 8%,  $p = 0,013$ ) wurde angegeben, dass weniger Patienten unter Insulin Aspart eine schwerwiegende nächtliche Hypoglykämie erlitten hatten. In der Studie 036 wurde dieses Ergebnis dadurch relativiert, dass schwerwiegende Hypoglykämien tagsüber tendenziell bei mehr Patienten der Aspart-Gruppe als Patienten der Humaninsulin-Gruppe auftraten. Laut Angaben in Raskin 2000 war das Risiko einer schwerwiegenden nächtlichen Hypoglykämie in der 6-monatigen Extensionsstudie in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar. Die Autoren begründen dieses damit, dass weniger Humaninsulin-Patienten mit schwerwiegenden Hypoglykämien an der Extensionsstudie teilnahmen als Aspart-Patienten. Angaben zur Hypoglykämierate fanden sich für Studie 036 nicht, in Studie 035 fand sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (siehe Tabelle 31).

Aus den verfügbaren EMEA- und FDA-Unterlagen ergaben sich für die Interpretation der Ergebnisse wesentliche Zusatzinformationen. Der Zeitraum „nächtlich“ wurde in dem EMEA-Dokument als zwischen 0:00 und 8:00 Uhr auftretend definiert und nicht, wie in den Publikationen angegeben, zwischen 0:00 und 6:00 Uhr. Es ist unklar, welche dieser beiden Definitionen vorab geplant war. Laut FDA-Unterlagen traten im Zeitraum 6:00 bis 8:00 Uhr (in Studie 036, für Studie 035 fehlt die entsprechende Abbildung) schwerwiegende Ereignisse unter Aspart und unter Humaninsulin in vergleichbarer Häufigkeit auf. Eine Angabe zur Häufigkeit schwerwiegender nächtlicher Hypoglykämien fand sich in den EMEA-Unterlagen nicht, wohl aber der Hinweis, dass sich das Auftreten unter Anwendung der Definition „0:00 bis 8:00 Uhr“ tendenziell, aber nicht statistisch signifikant zwischen den beiden Behandlungsgruppen unterschied. Es wurde darauf hingewiesen, dass diese Beobachtung nicht konsistent zwischen den beiden Studien war, ohne diese Inkonsistenz näher zu charakterisieren.

In den FDA-Unterlagen fanden sich keine detaillierten Angaben zu schwerwiegenden nächtlichen Hypoglykämien. Aus einer grafischen Darstellung der schwerwiegenden Hypoglykämien im Tagesverlauf zur Studie 036 (für Studie 035 fehlt die entsprechende Abbildung) ging hervor, dass ein höherer Anteil der Humaninsulin-Patienten eine schwerwiegende Hypoglykämie in den Morgenstunden (10:00 bis 12:00 Uhr) hatte, während



tagsüber der Anteil der Aspart-Patienten höher war. Es fanden sich keine Angaben zur statistischen Signifikanz.

In den FDA-Dokumenten wurde weiterhin der Verdacht geäußert, dass in der Aspart-Gruppe eine Optimierung der Behandlung einschließlich der Injektionszeitpunkte erfolgte. Die Tatsache, dass in beiden Studien im Studienverlauf die NPH-Dosis in der Aspart Gruppe jeweils stärker anstieg als in der Humaninsulin-Gruppe erhärtet den Verdacht einer häufiger vorgenommenen Therapieoptimierung bei mit Aspart behandelten Patienten. Es wurde in den FDA-Dokumenten berichtet, dass die Vorgabe, die Anzahl und Tageszeit der Basalinsulin-Injektionen (NPH) nach der Run-In Phase nicht mehr zu ändern, nicht eingehalten wurde. Weiter wurde von der FDA angegeben, dass weder Daten, die die Unterschiede bzgl. Häufigkeit und Zeitpunkt der NPH-Gabe bestätigen oder widerlegen könnten, vom Sponsor vorgelegt wurden, noch dass Anstrengungen unternommen wurden, um solche Unterschiede zwischen den Gruppen zu vermeiden. Dabei hätten unverhältnismäßig viele Patienten aus der Aspart-Gruppe eine zusätzliche Basalinsulin-Injektion erhalten. In Anbetracht des offenen Studiendesigns ist dies insgesamt als erheblicher Mangel zu bezeichnen.

Zusammenfassend zeigt sich bzgl. der Rate schwerwiegender nächtlicher Hypoglykämien kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen, jedoch bzgl. des Anteils der Patienten mit mindestens einem solchen Ereignis. Auf Grund von Hinweisen für eine Verzerrung zu Gunsten von Insulin Aspart, bedingt durch einen Unterschied hinsichtlich der Therapieoptimierung, und nicht ausreichend transparenter Darstellung in den Publikationen ist die Validität der Ergebnisse stark eingeschränkt. Von Novo wurden keine nicht vertraulichen Informationen zu den Studien übermittelt, so dass eine abschließende Klärung der offenen Fragen, insbesondere zur Therapieoptimierung, nicht möglich war. In der Gesamtschau sind die derzeit vorliegenden Informationen zu den Studien 035 und 036 nicht ausreichend für einen Nachweis einer Überlegenheit von Insulin Aspart gegenüber Humaninsulin hinsichtlich der Vermeidung schwerwiegender nächtlicher Hypoglykämien.

#### *Insulin Lispro vs. Humaninsulin*

Angaben zu schwerwiegenden nächtlichen Hypoglykämien fanden sich nur in der Publikation von Ferguson 2001, in der ausschließlich Patienten mit einer gestörten Hypoglykämiewahrnehmung eingeschlossen waren. Als „nächtlich“ wurde in Ferguson 2001 eine schwerwiegende Hypoglykämie definiert, wenn diese zwischen 0:00 Uhr und 8:00 Uhr auftrat. Abweichend davon wurde im Studienbericht eine Hypoglykämie, die zwischen 0:00 Uhr und 6:00 Uhr auftrat, als „nächtlich“ festgelegt. Die in Ferguson 2001 zwischen 0:00 Uhr und 8:00 Uhr berichteten schwerwiegenden Hypoglykämien wiesen einen auffälligen numerischen Unterschied zu Gunsten von Insulin Lispro auf. Dieser numerische Unterschied verringerte sich allerdings je nach betrachtetem Zeitraum. So relativierte sich laut Studienbericht die erhöhte Rate der schwerwiegenden nächtlichen Hypoglykämien (zwischen 0:00 Uhr und 6:00 Uhr auftretend) in der Humaninsulin-Gruppe auf Grund einer numerisch erhöhten Rate für die morgendlichen schwerwiegenden Hypoglykämien (zwischen 6:00 Uhr

und 12:00 Uhr) in der Lispro-Gruppe ( $0,5 \pm 1,12$  Ereignisse/Patient/Beobachtungsdauer unter Insulin Lispro vs.  $0,2 \pm 0,70$  Ereignisse/Patient/Beobachtungsdauer unter Humaninsulin). Weder in Ferguson 2001 noch in den als Zusatzinformation von der Firma Lilly zugesandten Unterlagen war der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen statistisch signifikant.

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

#### *Insulin Glulisin vs. Insulin Lispro*

Für die Studie 3001 fanden sich Angaben zu nächtlichen Hypoglykämien, ohne dass jeweils ein konkreter Erfassungszeitraum (z.B. zwischen 0:00 Uhr und 6:00 Uhr auftretend) angegeben wurde. Die Bezeichnung „nächtlich“ wurde als „im Schlaf auftretend“ definiert.

In der Publikation von Dreyer 2005 fanden sich keine Angaben zu schwerwiegenden nächtlichen Hypoglykämien. Dem Studienbericht ließ sich jedoch entnehmen, dass die Rate schwerwiegender nächtlicher Hypoglykämien unter Insulin Glulisin statistisch signifikant höher war als unter Insulin Lispro ( $0,2 \pm 0,63$  Ereignisse / Patient / Jahr vs.  $0,1 \pm 0,59$  Ereignisse / Patient / Jahr;  $p=0,04$  den Ereignissen pro Patient pro Monat. Auch die Anzahl der Patienten, die mindestens ein solches Ereignis im Studienverlauf erlitten, war unter Insulin Glulisin höher als unter Insulin Lispro (21 [6,2%] vs. 10 [3,0%];  $p=0,049$  [ $\chi^2$ -Test, eigene Berechnung]). In der Studie 3001 bestand, analog zu den Studien mit Insulin Aspart, ein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen hinsichtlich der Änderung der Basalinsulindosis im Studienverlauf: die Glargin-Dosis stieg unter Insulin Lispro stärker an als unter Insulin Glulisin ( $+1,82$  IU vs.  $+0,12$  IU;  $p<0,001$ ). Diese Information ist im vorliegenden Fall jedoch von geringerer Relevanz für die Ergebnisinterpretation. Laut Studienplanung wurde Insulin Glargin in beiden Gruppen einmal täglich abends verabreicht. Lediglich 12 Patienten (1,8%) wurden mit Insulin Glargin morgens behandelt (laut Studienbericht), so dass in beiden Gruppen die weitaus überwiegende Zahl identisch mit einmaliger Abendgabe von Insulin Glargin behandelt wurde.

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

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

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

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

Studie	Tageszeit	Patienten mit mindestens einem Ereignis	Ereignisse / Patient / Jahr	Ereignisse insgesamt
035 <sup>a</sup>	zwischen 0:00 und 6:00 Uhr auftretend <sup>b</sup>	Grad A: 46 (6,5%) [A] vs. 27 (7,5%) [H], „n.s.“ Grad B: 9 (1,3%) [A] vs. 12 (3,4%) [H], p<0,05 <sup>c</sup> Gesamt: 54 (7,6%) [A] vs. 39 (10,9%) [H], p=0,076 <sup>d</sup>	Grad A: 0,32 [A] vs. 0,38 [H], „n.s.“ Grad B: 0,03 [A] vs. 0,05 [H], „n.s.“ Gesamt: 0,34 [A] vs. 0,46 [H], „n.s.“	Grad A: 99 [A] vs. 40 [H], „n.s.“ Grad B: 17 [A] vs. 15 [H], „n.s.“ Gesamt: 116 [A] vs. 55 [H], „n.s.“
036	zwischen 0:00 und 6:00 Uhr auftretend <sup>b</sup>	4% [A] vs. 8% [H], p=0,013	k.A.	k.A.
<p>a: Grad A: gemäß Home 2000 definiert durch das „Auftreten von Symptomen und Fremdhilfe erforderlich“; Grad B: „parenterale Gabe von Glukose oder Glukagon“; Gesamt: Grad A und Grad B.                      b: Angaben diskrepant zum Bericht der EMEA; dort wird „nächtlich“ als „zwischen 0:00 Uhr und 8:00 Uhr“ auftretend bezeichnet.                      c: RR: 0,38; 95%-KI: [0,17-0,87].                      d: RR: 0,70; 95%-KI: [0,47-1,04].</p> <p>[A]: Insulin Aspart. [H]: Humaninsulin. k.A.: keine Angaben. n.s.: nicht signifikant.</p>				

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

Studie	Tageszeit	Patienten mit mindestens einem Ereignis	Ereignisse / Patient / Jahr	Ereignisse insgesamt
Z011	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Z013	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Z015	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
GVAD	zwischen 0:00 und 8:00 Uhr auftretend <sup>a</sup>	k.A.	0,6 (1,6) [L] vs. 1,1 (2,2) [H]; <i>p</i> =0,28 <sup>b</sup>	25 [L] vs. 47 [H]; <i>p</i> =0,11
Recasens 2003	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Persson 2002	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.

a: Diskrepante Angabe zum Studienbericht, in dem nächtliche Hypoglykämien als zwischen 0:00 und 6:00 Uhr auftretend definiert sind.  
b: Angaben aus dem Studienbericht für zwischen 0:00 und 6:00 Uhr auftretende Ereignisse (ITT-Population), Angabe als Ereignisse / Patient / Beobachtungsdauer.  
k.A.: keine Angaben. [L]: Insulin Lispro. [H]: Humaninsulin.

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

Studie	Tageszeit	Patienten mit mindestens einem Ereignis	Ereignisse / Patient / Jahr <sup>a</sup>	Ereignisse insgesamt
<b>Glulisin vs. Lispro</b>				
3001	„im Schlaf auftretend“	21 (6,2%) [G] vs. 10 (3,0%) [L]; $p=0,049^b$	0,2 (0,63) [G] vs. 0,1 (0,59) [L]; $p=0,04$	25 [G] vs. 15 [L]
<p>a: Angabe als Mittelwerte (Standardabweichung), ggf. gerundet.                      b: <math>\chi^2</math>-Test, eigene Berechnung.</p> <p>[G]: Glulisin. [L]: Lispro.  <i>kursiv</i>: Angaben laut jeweiligem Studienbericht; in öffentlich zugänglicher Publikation keine oder unzureichende Angaben.</p>				

#### **5.3.4.5 Hypoglykämierate insgesamt**

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

Tabelle 34: Hypoglykämierate insgesamt in den einzelnen Studien

Therapievergleich Studie	Patienten mit mindestens einem Ereignis	Ereignisse / Patient / Jahr <sup>a</sup>	Ereignisse insgesamt
<b>Aspart vs. Humaninsulin</b>			
035	674 (95,3%) [A] vs. 335 (93,6%) [H], „n.s.“	k.A.	10427 [A] vs. 4474 [H], „n.s.“
036	k.A.	k.A.	k.A.
<b>Lispro vs. Humaninsulin</b>			
Z011	k.A.	<i>Ereignisse / Patient / 30 Tage:</i> <i>Studienbeginn:</i> 7,2±7,0 [L] vs. 9,3±8,5 [H]; p=0,25 <i>Studienende:</i> 5,4±6,7 [L] vs. 5,4±6,4 [H]; p=0,41 <i>Änderung:</i> -1,8±6,4 [L] vs. -3,9±7,1 [H]; p=0,06	k.A.
Z013	k.A.	<i>Ereignisse / Patient / 30 Tage:</i> <i>Studienbeginn:</i> 5,2±5,7 [L] vs. 5,3±5,2 [H]; p=0,86 <i>Studienende:</i> 3,4±4,8 [L] vs. 3,6±4,2 [H]; p=0,80 <i>Änderung:</i> -1,7±6,5 [L] vs. -1,7±5,1 [H]; p=0,99	k.A.
Z015	k.A.	<i>Ereignisse / Patient / 30 Tage:</i> <i>Studienbeginn</i> <sup>b</sup> : 7,5±7,0 [L] vs. 4,8±5,4 [H]; p=0,08 <i>Studienende:</i> 3,4±4,2 [L] vs. 3,4±5,0 [H]; p=0,68 <i>Änderung:</i> -4,1 [L] vs. -1,4 [H]; eigene Berechnung.	k.A.
GVAD	k.A.	15,0 (17,37) [L] vs. 13,4 (15,9) [H]; p=0,44 <sup>c</sup>	1156 [L] vs. 1115 [H], „n.s.“
Recasens 2003	k.A.	Ereignisse Monat 1 bis 4: 0,9 [L] vs. 1,3 [H] (Ereignisse/Woche) <sup>d</sup> , p: k.A. Ereignisse Monat 5 bis 12: 0,3 [L] vs. 0,8 [H] (Ereignisse/Woche) <sup>d</sup> , „n.s.“	k.A.
Persson 2002	5,5% [L] vs. 3,9% [H], p <0,05	Ereignisse / Patient / 30 Tage: 1,2 <sup>e</sup> [L] vs. 0,8 <sup>e</sup> [H], p: k.A.	105 <sup>e</sup> [L] vs. 81 <sup>e</sup> [H], p: k.A.
<b>Glulisin vs. Lispro</b>			
3001	296 (87,3%) [G] vs. 274 (82,3%) [L], p: k.A. <sup>f</sup>	43,7 (53,84) [G] vs. 41,8 (52,54) [L]; p = 0,74	7412 [G] vs. 6745 [L], p: k.A.
<p>a: Angabe als Mittelwert, ggf. gerundet, ggf. ±Standardabweichung, falls genannt.  b: Angaben für den Zeitpunkt „2 Wochen nach Studienbeginn“.  c: Angabe der Mittelwerte über den Beobachtungszeitraum.  d: Es ist unklar, ob die angegebene Einheit (Ereignisse/Woche) korrekt ist; vermutlich beziehen sich Angaben auf Ereignisse/Patient/Woche.  e: Laut persönlicher Kommunikation vom 05.02.2003 zwischen externen Sachverständigen und dem Autor.  f: Eigene Berechnung: p=0,07 (χ<sup>2</sup>-Test).</p> <p>k.A.: keine Angaben. [A]: Aspart. [L]: Lispro. [H]: Humaninsulin. [G]: Glulisin.  <i>kursiv</i>: Angaben laut jeweiligem Studienbericht; in öffentlich zugänglichen Publikationen keine oder unzureichende Angaben.</p>			

### **5.3.5 Lebensqualität und Behandlungszufriedenheit**

#### **5.3.5.1 Ergebnisse zur Lebensqualität**

*Insulin Aspart vs. Humaninsulin*

*Charakterisierung der vorliegenden Informationen*

Informationen zur Lebensqualität fanden sich nur für die Studie 035 (in Home 2000 und Bott 2003). Obwohl in Home 2000 die Lebensqualität als sekundäres Zielkriterium angegeben war, wurden die entsprechenden Ergebnisse jedoch nicht präsentiert.

In Bott 2003 wurden die Ergebnisse der deutschsprachigen Subgruppe beschrieben (283 [40%] der Aspart-Patienten; 141 [39%] der Humaninsulin-Patienten). Aus den vorliegenden Publikationen blieb unklar, ob die Erhebung der Lebensqualität für die gesamte Population der Studie 035 durchgeführt wurde, oder ob dies nur für einzelne Untergruppen der Fall war und eine Auswertung in diesen Untergruppen auch vorab geplant wurde.

Die Erhebung der Lebensqualität erfolgte mittels des DSQOLS-Bogens (Diabetes-Specific Quality Of Life Scale) zu Studienbeginn sowie nach jeweils drei und sechs Monaten. In der Publikation wird auf eine Validierung des Bogens verwiesen [51]. Die in Bott 2003 verwendete Version entsprach jedoch nicht der dort berichteten. Insbesondere wurden für die Subskala „diet restrictions“ 4 zusätzliche Items in Bott 2003 verwendet. Zudem wurde auf eine Abstractpublikation zur Validierung einer erweiterten Version des Bogens verwiesen [52], die nochmals eine andere Item-Anzahl verschiedener Subskalen beinhaltet.

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

Relevante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen zeigten sich bezüglich des Geschlechts (50% Frauen in der Aspart-Gruppe gegenüber 38% in der Humaninsulin-Gruppe). Dies ist insbesondere auf Grund fehlender Informationen zur Randomisierung und zur Zuteilungsverdeckung für die Gesamtstudie 035 kritisch zu sehen, da sich hieraus ein Hinweis auf eine inadäquate Randomisierung ergibt. Diese Vermutung wird durch eine statistisch signifikante Interaktion zwischen Behandlungsgruppe und deutschsprachige Subgruppe / übrige Studienpopulation bzgl. der Geschlechtsverteilung gestützt ( $p=0,01$ ; eigene Berechnung).

Bei der Auswertung des Gesamt-Scores und des Scores in den Subskalen wurde eine Adjustierung nach Geschlecht (und Ausgangswert) vorgenommen. Die Darstellung der



absoluten Änderung innerhalb einer Gruppe erfolgte hingegen nicht korrigiert bzgl. des Einflusses des Geschlechts.

### Ergebnisse

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

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

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

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

Die Responderanalyse wurde nach einer von Guyatt vorgeschlagenen Methode [53] vorgenommen. Bzgl. der Anwendung dieser Methode beim DSQOLS sind folgende Einschränkungen zu erwähnen:

- die Methode wurde für Fragebögen zu Atemwegserkrankungen entwickelt
- die zu Grunde gelegten Likert-Skalen umfassten sieben Punkte, die des DSQOLS 6 Punkte
- Voraussetzung für die sinnvolle Anwendung der Methode ist laut Guyatt [53] ein statistisch signifikanter Unterschied im Gesamt-Score; dies ist im vorliegenden Fall nicht gegeben.

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

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

### *Insulin Lispro vs. Humaninsulin*

#### *Charakterisierung der vorliegenden Informationen*

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

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

### Ergebnisse

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

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

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

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

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

*Insulin Glulisin vs. Insulin Lispro*

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

**5.3.5.2 Ergebnisse zur Behandlungszufriedenheit**

*Insulin Aspart vs. Humaninsulin*

*Charakterisierung der vorliegenden Informationen*

Informationen zur Behandlungszufriedenheit fanden sich nur für die Studie 035 (in Home 2000 und Bott 2003). In Home 2000 wurden die Ergebnisse der englischsprachigen, in Bott 2003 die Ergebnisse der deutschsprachigen Subpopulation berichtet. Aus den vorliegenden Publikationen blieb unklar, ob die Erhebung der Behandlungszufriedenheit für die gesamte Population der Studie 035 durchgeführt wurde oder ob dies nur für die beiden Untergruppen der Fall und eine Auswertung in diesen Untergruppen auch vorab geplant waren.

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

Die Erhebung der Behandlungszufriedenheit erfolgte in Home 2000 anhand des „Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaires“ (DTSQ) nach Bradley [54] und in Bott 2003 unter Verwendung der deutschen Version des DTSQ sowie den Behandlungszufriedenheits-Domänen des DSQOLS. Der verwendete DTSQ beinhaltete acht Fragen zur Therapiezufriedenheit, wobei die „empfundene Häufigkeit“ von Hypo- und Hyperglykämien zwei separate Elemente darstellten. Offensichtlich wurden in den beiden Subpopulationen unterschiedliche Bögen verwendet, die sich bzgl. einer der acht Fragen unterschieden. Zumindest wird in Bott 2003 auf eine andere Version des DTSQ verwiesen [55,56] als in Home 2000 [54]. Für alle verwendeten Instrumente waren Verweise auf eine Validierung vorhanden.

In Home 2000 fand sich keine a priori Definition zu Domänen, anhand derer die Gleichwertigkeit oder Überlegenheit von Insulin Aspart gegenüber Humaninsulin gezeigt werden sollte. In Bott 2003 wurde angegeben, dass vorab die Subskala „Behandlungszufriedenheit“ des DSQOLS als eine von vier „primären Outcome-Domänen“ festgelegt wurde, da hier der größte Benefit von Insulin Aspart erwartet wurde. Ob und wie genau die Auswertung bzgl. der Therapiezufriedenheit mit Hilfe der zwei Instrumente vorab geplant wurde, lässt sich der Publikation nicht entnehmen.

*Ergebnisse zur Behandlungszufriedenheit*

Die Scores des DTSQ wurden in Home 2000 als Mittelwerte mit Standardfehler und in Bott 2003 als Mittelwert mit Standardfehler sowie als mittlere Änderung vom Ausgangswert mit Standardfehler angegeben. Responderanalysen fanden sich in keiner der Publikationen. Die Ergebnisse sind in der nachfolgenden Tabelle 37 dargestellt.

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

Studie	Erhebungsinstrument	Gruppenunterschied der Veränderung	Responderanalyse
<b>035</b>			
Gesamtpopulation	k.A.	k.A.	k.A.
englischsprachige Subpopulation aus Home 2000	DTSQ	1,9 [A] vs. -0,2 [H]; Differenz: 2,27 [1,22-3,32]; p<0,0001 <sup>a</sup> auf einer Skala von 0-36 Punkten	k.A.
deutschsprachige Subpopulation aus Bott 2003	DTSQ	ca. 3,0±0,3 [A] vs. ca. 0,4±0,4 [H]; Differenz ca. 2,6; p<0,0001 <sup>b</sup> auf einer Skala von 0-36 Punkten	k.A.
	DSQOLS	ca. 2,9±0,4 [A] vs. ca. 0,3±0,6 [H]; Differenz ca. 2,6; p<0,01 <sup>c</sup> auf einer Skala von 10-60 Punkten	k.A.
<b>036</b>	nicht untersucht	-	-
<p>a: Angabe der Differenz der mittleren Änderung zwischen den Behandlungsgruppen, mit 95%-Konfidenzintervall, adjustiert nach Zentrum und Ausgangswert.                      b: Alle Werte aus Abbildung 3 aus Bott 2003 abgelesen, mit Angabe des Standardfehlers; p-Wert adjustiert nach Ausgangswert und Geschlecht.                      c: Alle Werte aus Abbildung 2 aus Bott 2003 abgelesen, mit Angabe des Standardfehlers; p-Wert adjustiert nach Ausgangswert und Geschlecht.</p> <p>[A]: Aspart. [H]: Humaninsulin. DSQOLS: Diabetes-Specific Quality Of Life Scale. DTSQ: Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire.</p>			

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

Laut Bott 2003 war der Unterschied insbesondere auf die Items „Annehmlichkeit“, „Flexibilität“, „Zufriedenheit, die momentane Therapie fortzusetzen“ und „Empfehlung der eigenen Behandlung an andere“ zurückzuführen.

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

Angaben zur klinischen Relevanz des Unterschiedes fanden sich für beide Erhebungsinstrumente weder in den Publikationen Bott 2003 noch Home 2000 selbst, aber auch nicht in den zitierten Validierungspublikationen der Instrumente.

In der Gesamtschau zeigt sich in beiden Subpopulationen der Studie 035 ein statistisch signifikanter Effekt auf die Zielgrößen der Behandlungszufriedenheit. Die klinische Relevanz des beobachteten Unterschieds ist unklar. Der Effekt ist wesentlich auf Items zurückzuführen, die die Annehmlichkeit und/oder Flexibilität der Behandlung beschreiben. Gerade bei diesen Zielgrößen ist durch die Vorgabe eines festen Spritz-Ess-Abstandes ein Effekt zu erwarten, so dass sich auf Grund des Studiendesigns (Spritz-Ess-Abstand nur in der Humaninsulin-Gruppe vorgegeben) nicht ablesen lässt, ob der beobachtete Unterschied auf diese Vorgabe oder tatsächlich auf das verwendete Insulin zurückzuführen ist. Die sonstigen Studienmängel (offenes Studiendesign, Hinweise auf Unterschiede bzgl. der Therapieoptimierung [siehe auch Abschnitt 5.3.4.4], Hinweise auf inadäquate Randomisierung) schränken die Validität der Ergebnisse zusätzlich stark ein.

#### *Insulin Lispro vs. Humaninsulin*

##### *Charakterisierung der vorliegenden Informationen*

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

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

*Ergebnisse*

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

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

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

<b>Studie</b>	<b>Erhebungs- instrument</b>	<b>Gruppenunterschied der Veränderung</b>	<b>Responderanalyse</b>
<b>Z011</b>	nicht untersucht	-	-
<b>Z013</b>	nicht untersucht	-	-
<b>Z015</b>	<i>DQOLCTQ</i>	<i>kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (Art der Analyse unklar)</i>	
<b>GVAD</b>	DTSQ	kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen; <i>Angaben nur für einzelne Perioden, keine Cross-Over-Analyse</i>	
<b>Recasens 2003</b>	nicht untersucht	-	-
<b>Persson 2002</b>	nicht untersucht	-	-
DQOLCTQ: Diabetes Quality of Life Clinical Trial Questionnaire. DTSQ: Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire. <i>kursiv: Angaben laut jeweiligem Studienbericht; in öffentlich zugänglichen Publikationen keine oder unzureichende Angaben.</i>			

## *Insulin Glulisin vs. Insulin Lispro*

### *Charakterisierung der vorliegenden Informationen*

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

In der Studie 3001 kam eine aktuelle Version des DTSQ zur Anwendung, bei der zwischen einer Statusversion (DTSQs) und einer Version zur Erfassung von Veränderungen (DTSQc) unterschieden wurde [55,57-60]. Der DTSQs-Bogen wurde zu Studienbeginn, nach 12 Wochen und am Studienende ausgefüllt, der DTSQc-Bogen nur am Studienende.

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

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

### *Ergebnisse*

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



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

Studie	Erhebungs-instrument	Gruppenunterschied der Veränderung	Responderanalyse
3001	DTSQs	0,5 [G] vs. 1,1 [L]; $p=0,0732^a$ auf einer Skala von 0 bis 36 Punkten	k.A.
	DTSQc	10,3 [G] vs. 10,5 [L]; $p=0,8626^b$ auf einer Skala von -18 bis +18 Punkten	k.A.

a: Mittlere Veränderung zwischen Studienbeginn und Endpunkt (LOCF). Adjustiert nach Ausgangswert.  
b: Angabe als Mittelwert zum Studienende; Erhebung bei 493 Patienten (250 [G] bzw. 243 [L] Patienten).  
Diskrepanz zur Angabe von 496 innerhalb des Studienberichts.

[G]: Insulin Glulisin. [L]: Insulin Lispro. DTSQ: Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire. LOCF: Last Observation Carried Forward.  
*kursiv*: Angaben laut jeweiligem Studienbericht; in öffentlich zugänglichen Publikationen keine oder unzureichende Angaben.

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

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

### 5.3.6 Unerwünschte Ereignisse

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

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

Tabelle 40: Unerwünschte Ereignisse – Insulin Aspart vs. Humaninsulin

Studie	Schwerwiegende UE <sup>a</sup>	Therapieabbrüche wegen UE	Einzelne schwere UE <sup>a,b</sup>	Gewichtsverlauf
035	Patienten mit mindestens einem Ereignis: 31 (4%) [A] vs. 21 (6%) [H]; p=0,29 <sup>c</sup>  Ereignisse insgesamt: 36 [A] vs. 25 [H]  Ereignisse/Patient/Jahr: 0,10 [A] vs. 0,15 [H]	6 (0,8%) [A] vs. 3 (0,8%) [H]; p=0,99 <sup>c</sup>	k.A.	k.A.
036	k.A.	3 (0,5%) [A] vs. 2 (0,7%) [H]; p=0,72 <sup>c</sup>	k.A.	k.A. <sup>d</sup>
a: Außer Hypoglykämien. b: Schwere UE, bei denen in mindestens einer für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studie zwischen den Behandlungsgruppen auffällige numerische Unterschiede bestanden. c: $\chi^2$ -Test, eigene Berechnung. d: Angabe nur für den Studienzeitraum einschließlich Extensionsphase (nach 12 Monaten); Anstieg des BMI: 0,44 [A] vs. 0,48 [H] kg/m <sup>2</sup> ; p: k.A.  UE: Unerwünschte Ereignisse. [A]: Insulin Aspart. [H]: Humaninsulin. k.A.: keine Angaben. BMI: Body Mass Index.				

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

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

a: Außer Hypoglykämien.  
b: Schwere UE, bei denen in mindestens einer für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studie zwischen den Behandlungsgruppen auffällige numerische Unterschiede bestanden.  
c:  $\chi^2$ -Test, eigene Berechnung.  
d: Angabe der Patienten mit mindestens einem Ereignis; insgesamt zwei Ereignisse unter Insulin Lispro und 8 Ereignisse unter Humaninsulin.  
e: Gruppenunterschied für die Änderung vom Endpunkt zum Studienbeginn.  
f: Angabe der Patienten mit mindestens einem Ereignis; insgesamt ein Ereignis unter Insulin Lispro und 2 Ereignisse unter Humaninsulin.  
g: Angabe der Patienten mit mindestens einem Ereignis; insgesamt zwei Ereignisse unter Insulin Lispro und 2 Ereignisse unter Humaninsulin.  
h: Keine kumulierte Analyse für die beiden Behandlungsphasen.  
i: Angaben zu perinatalen Komplikationen: bis auf eine Malformation in der Humaninsulingruppe keine Komplikationen.

UE: Unerwünschte Ereignisse. [L]: Lispro. [H]: Humaninsulin. k.A.: keine Angaben. n.s.: nicht signifikant.  
*kursiv*: Angaben laut jeweiligem Studienbericht; in öffentlich zugänglichen Publikationen keine oder unzureichende Angaben.

Tabelle 42: Unerwünschte Ereignisse – Insulin Glulisin vs. Insulin Lispro

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

### *Insulin Aspart vs. Humaninsulin*

Angaben zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen fanden sich nur für die Studie 035. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse waren in beiden Studien 035 und 036 selten (jeweils < 1%) und zwischen den beiden Gruppen nicht unterschiedlich. Zu einzelnen schweren unerwünschten Ereignissen sowie zum Gewichtsverlauf fanden sich keine Angaben.

In der Zusammenschau zeigten sich keine Hinweise bzgl. einer Über- oder Unterlegenheit einer der Therapieoptionen.

### *Insulin Lispro vs. Humaninsulin*

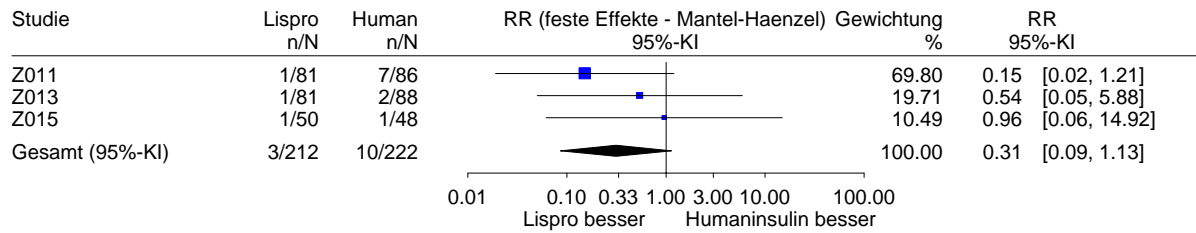
Die Angaben bzgl. schwerwiegender unerwünschter Ereignisse waren auch in den Studienberichten insgesamt nicht ausreichend transparent. So wurden in den vorliegenden Unterlagen zu den Studien Z011, Z013 und Z015 keine detaillierten Auswertungen bzgl. des Gruppenvergleichs vorgenommen. Es fanden sich jedoch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

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

Hinsichtlich einzelner, als „schwer“ eingestufte unerwünschter Ereignisse, wurde im Studienbericht der Studie Z011 auf einen statistisch signifikanten Unterschied bzgl. des Auftretens einer Pharyngitis zu Ungunsten von Humaninsulin berichtet. Die metaanalytische Zusammenfassung der vorliegenden Ergebnisse aus den 12-Monatsstudien Z011, Z013 und Z015 zeigt insgesamt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsoptionen (s. Abbildung 4).

Bezüglich des Gewichtsverlaufs waren die Ergebnisse uneinheitlich, jedoch in keiner der Einzelstudien statistisch signifikant unterschiedlich zwischen den Behandlungsgruppen. Die metaanalytische Zusammenfassung zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen, weder im Modell mit festen Effekten (Abbildung 5) noch im Modell mit zufälligen Effekten (Abbildung 6). In der Gesamtschau ergibt sich auch bezüglich des Gewichtsverlaufs kein eindeutiger Hinweis auf einen Vorteil für eine der beiden Behandlungsoptionen.

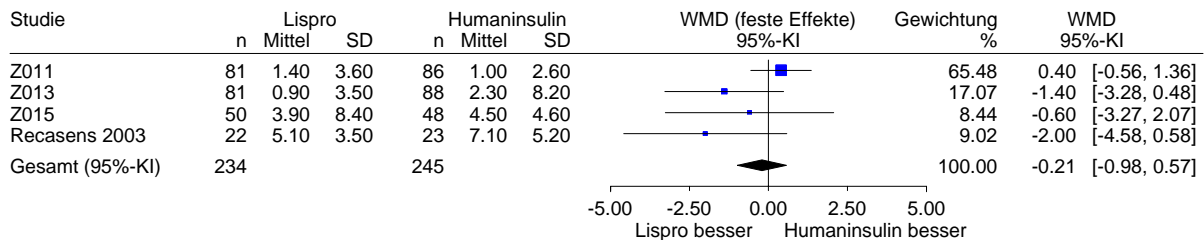
Insulin Lispro vs. Humaninsulin  
Pharyngitis  
Distanzmaß: relatives Risiko



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

Abbildung 4: Meta-Analyse Insulin Lispro vs. Humaninsulin; Pharyngitis, als „schwer“ eingestuft

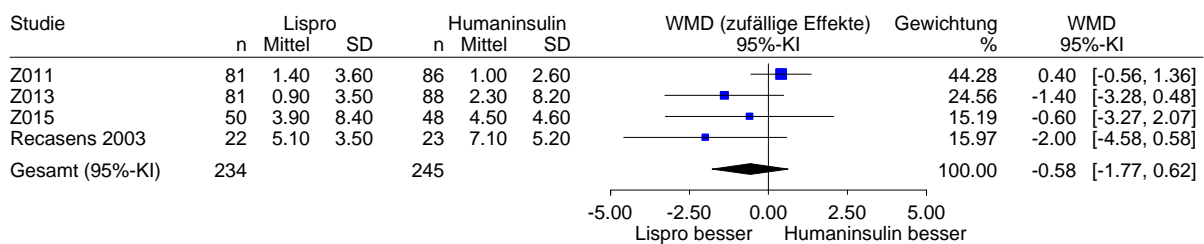
Insulin Lispro vs. Humaninsulin  
Gewichtsverlauf  
Distanzmaß: absolute Mittelwertsdifferenz



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

Abbildung 5: Meta-Analyse Insulin Lispro vs. Humaninsulin; Gewichtsverlauf in den 12-Monats-Studien; Modell mit festen Effekten

Insulin Lispro vs. Humaninsulin  
Gewichtsverlauf  
Distanzmaß: absolute Mittelwertsdifferenz



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

Abbildung 6: Meta-Analyse Insulin Lispro vs. Humaninsulin; Gewichtsverlauf in den 12-Monats-Studien; Modell mit zufälligen Effekten

*Insulin Glulisin vs. Insulin Lispro*

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

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

## 5.4 Subgruppenanalysen

### 5.4.1 Geschlecht

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

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

### 5.4.2 Alter

Aus den vorliegenden Daten ließen sich kaum altersspezifische Aussagen treffen.

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

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

Kinder unter 12 Jahren wurden aus allen relevanten Studien ausgeschlossen.



### **5.4.3 Begleiterkrankungen**

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

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

### **5.4.4 Spezielle Patientengruppen**

#### *Patienten mit Hypoglykämiewahrnehmungsstörungen*

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

#### *Schwangere*

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

## 5.5 Zusammenfassung

### *Ergebnis der Recherche*

Mittels ausführlicher Recherche in bibliografischen Datenbanken, Suche in Literaturverzeichnissen relevanter Übersichtsartikel und von HTA-Berichten, einer Recherche in öffentlich zugänglichen Studienregistern und Zulassungsdokumenten sowie Anfrage an die Hersteller von Insulinaloga wurden insgesamt neun relevante Studien identifiziert, zu denen hinreichend transparente Informationen vorlagen und in die deshalb in die Nutzenbewertung eingingen. Darüber hinaus fanden sich fünf weitere Studien potenzieller Relevanz, die aus Gründen fehlender vollständiger oder für die Klärung der Relevanz nicht ausreichend transparenter Publikation nicht in den Bewertungsprozess eingingen. Drei dieser Studien wurden mit Insulin Aspart durchgeführt; ihre Relevanz konnte nicht abschließend geklärt werden, da die Firma Novo Nordisk nicht zur Weitergabe von Informationen unter der Voraussetzung der Veröffentlichung bereit war. Die beiden anderen Studien wurden mit Insulin Lispro durchgeführt. Zu einer dieser beiden Studien erfolgte seitens des Autors keine Rückmeldung, zur zweiten (durchgeführt von der Firma Sanofi Aventis) lag zum Zeitpunkt der Fertigstellung des Vorberichts noch kein Studienbericht vor.

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

- In acht Studien wurde die Behandlung mit einem kurzwirksamen Insulinalogon mit Humaninsulin verglichen, davon wurde in zwei Studien Insulin Aspart verwendet und in sechs Insulin Lispro; Studien mit Insulin Glulisin lagen zu dieser Fragestellung nicht vor. Dabei wurden insgesamt etwa 2500 Patienten in diese Studien eingeschlossen.
- In einer Studie wurde Insulin Glulisin mit Insulin Lispro verglichen. In diese Studie wurden 683 Patienten eingeschlossen. Weitere direkte Vergleichsstudien zwischen zwei Insulinaloga lagen nicht vor.

### *Design und Qualität der relevanten Studien*

In allen neun Studien wurde in einem offenen Studiendesign die Anwendung kurzwirksamer Insulinaloga im Rahmen einer intensivierten Insulintherapie mittels multipler subkutaner Injektionen untersucht. In allen Studien mit Humaninsulin wurde für die Humaninsulin-Gruppe ein fester Spritz-Ess-Abstand vorgegeben. Für die Insulinaloga war dies nicht der Fall bzw. unklar, da die Angaben hierzu zwischen Studienberichten und Publikation z. T. widersprüchlich waren (Studien Z011, Z013 und Z015 mit Insulin Lispro). Die maximale Behandlungsdauer betrug ein Jahr (vier Studien mit Insulin Lispro, alle übrigen: sechs Monate exklusive Extensionsphasen). Damit wurde keine Studie identifiziert, die die Auswirkungen einer langfristigen Behandlung auf Folgekomplikationen des Diabetes zum Ziel hatte. Angaben zur Notwendigkeit stationärer Behandlungen lagen, wenn überhaupt, ausschließlich im Rahmen der jeweiligen Sicherheitsevaluation vor.

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

Für die beiden Studien mit Insulin Aspart lagen Publikationen in Fachzeitschriften vor, bei denen grobe Mängel hinsichtlich der Berichtsqualität bestanden. Essentielle Informationen zu den Studien ließen sich z.T. nur aus öffentlich zugänglichen Zulassungsdokumenten identifizieren, allerdings auch nicht vollständig. Zwischen den und innerhalb der einzelnen vorliegenden Publikationen zeigten sich z.T. erhebliche und für die Bewertung relevante Widersprüche. Diese Mängel konnten nicht geklärt werden, da die Firma Novo Nordisk zur Weitergabe der Informationen unter der Voraussetzung der Publikation nicht bereit war. Darüber hinaus ergaben sich aus den öffentlich zugänglichen Zulassungsdokumenten Hinweise darauf, dass das Vorgehen bzgl. der Optimierung der blutzuckersenkenden Behandlung zwischen den Gruppen unterschiedlich war zu Gunsten von Insulin Aspart. Die derzeit vorliegenden Informationen sind mit somit sehr hoher Ergebnisunsicherheit behaftet und für eine abschließende Aussage zu Insulin Aspart daher nicht geeignet.

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

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

#### *Folgekomplikationen und Mortalität*

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

#### *Hyperglykämien*

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

### *Stationäre Behandlungen*

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

### *Blutzuckersenkung, gemessen am HbA1c*

Die Angaben zum HbA1c waren für alle Studien bis auf die Studie 036 (Insulin Aspart) und GVAD (Insulin Lispro) ausreichend transparent.

Für beide Aspart-Studien wurde eine statistisch signifikant stärkere Blutzuckersenkung unter Insulin Aspart gegenüber Humaninsulin um ca. 0,1% berichtet. Beide Studien waren als Nichtunterlegenheitsstudien angelegt, was sich für die Studie 036 nur den öffentlich zugänglichen Zulassungsunterlagen entnehmen ließ. Der beobachtete Unterschied einschließlich der Grenzen des 95%-Konfidenzintervalls lag unterhalb der vorab definierten Irrelevanzgrenze. Da in beiden Studien die Basalinsulin-Dosis in der Aspart-Gruppe jeweils statistisch signifikant höher als in der Humaninsulin-Dosis lag, wurden adjustierte Analysen in den öffentlich zugänglichen Zulassungsunterlagen präsentiert. Nach Adjustierung bestand demnach in keiner der beiden Studien ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen. Eine adjustierte Analyse wurde auch in der Publikation der Studie 035 präsentiert, hier blieb der Unterschied signifikant. Insgesamt sind die beobachteten Unterschiede nach eigener Studiendefinition klinisch nicht relevant und nach Adjustierung für die Basalinsulin-Dosis möglicherweise auch nicht statistisch signifikant.

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

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

### *Schwerwiegende Hypoglykämien*

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

Bezüglich schwerwiegender Hypoglykämien insgesamt zeigte sich in keiner der neun Studien ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Eine metaanalytische Zusammenfassung der beiden Studien mit Insulin Aspart war wegen intransparenter Darstellung für die Studie 036 nicht möglich. Die metaanalytische Zusammenfassung der 12-Monats-Studien mit Insulin Lispro zeigte keinen Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. In einer Studie bei Patienten mit einem hohen Risiko für schwerwiegende Hypoglykämien bestand ein numerisch auffälliger, statistisch nicht signifikanter Unterschied zu Gunsten von Insulin Lispro bzgl. der Ereignisrate. Die Rate der

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

Für die Untergruppe der schwerwiegenden nächtlichen Hypoglykämien wurden in einigen Studien statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen berichtet. Dies war bei Insulin Aspart in beiden Studien bzgl. der Rate der Patienten mit mindestens einem Ereignis der Fall, nicht jedoch bzgl. der Ereignisrate insgesamt, die allerdings nur für die Studie 035 berichtet wurde. Der sich aus den publizierten Daten ergebende Hinweis auf einen möglichen Nutzen von Insulin Aspart bzgl. schwerwiegender nächtlicher Hypoglykämien wird durch die Angaben in den öffentlich zugänglichen Zulassungsdokumenten einschließlich des Hinweises auf Unterschiede bei der Therapieoptimierung stark in Frage gestellt. In der Studie 3001 zum Vergleich von Insulin Glulisin und Insulin Lispro zeigte sich ebenfalls bezüglich nächtlicher Hypoglykämien ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen, und zwar zu Gunsten von Insulin Lispro. Dies war sowohl bzgl. der Ereignisrate pro Jahr als auch bzgl. der Patienten, die mindestens ein solches Ereignis erlitten hatten, der Fall. Aus dieser einzelnen Studie allein, die auf die Untersuchung der Wirksamkeit und nicht auf den Vergleich bzgl. schwerwiegender Hypoglykämien ausgerichtet war, lässt sich nicht der sichere Nachweis für eine Überlegenheit von Insulin Lispro folgern, es ergibt sich aber ein entsprechender Hinweis.

### *Lebensqualität*

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

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

In den Lispro-Studien Z015 und GVAD zeigte sich bzgl. der dort erhobenen Lebensqualitätsparameter kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Die Informationen waren jedoch nicht ausreichend transparent, um hieraus eine Gleichwertigkeit

der Behandlungsoptionen zu postulieren. Es ließ sich daher auch nicht ableiten, ob die Vorgabe eines festen Spritz-Ess-Abstandes auch für Insulin Lispro, wie dies möglicherweise in der Studie Z015 der Fall war, zu diesem Ergebnis geführt hat.

#### *Behandlungszufriedenheit*

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

In der Hauptpublikation der Aspart-Studie 035 wurde von einem statistisch signifikanten Unterschied im Gesamt-Score des DTSQ zu Gunsten von Insulin Aspart bei der Untergruppe der Patienten aus England berichtet. Eine Ergebnisdarstellung für Unterdomänen erfolgte nicht. Für die deutschsprachige Subpopulation wurden detaillierte Ergebnisse berichtet. Auch in dieser Gruppe zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied im Gesamt-Score zu Gunsten von Insulin Aspart. Der Unterschied beruhte zu einem großen Teil auf Zielgrößen, die die Annehmlichkeit und/oder Flexibilität der Behandlung beschreiben. Ob der beobachtete Effekt daher durch die Vorgabe eines festen Spritz-Ess-Abstandes in der Humaninsulingruppe bedingt ist oder tatsächlich auf Insulin Aspart zurückgeführt werden kann, ist unklar.

In den Lispro-Studien Z015 und GVAD zeigte sich bzgl. der Behandlungszufriedenheit kein Unterschied zwischen den Gruppen. Die Informationen waren jedoch erneut nicht ausreichend transparent. Es ließ sich wiederum nicht klären, ob die Vorgabe eines festen Spritz-Ess-Abstandes auch für Insulin Lispro, wie dies möglicherweise in der Studie Z015 der Fall war, zu diesem Ergebnis geführt hat.

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

#### *Sonstige unerwünschte Ereignisse*

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

Angaben zu unerwünschten nicht hypoglykämischen Ereignissen fanden sich für die relevanten Studien in den öffentlich zugänglichen Publikationen kaum, jedoch in den zur Verfügung gestellten Studienberichten. Weder für Insulin Aspart noch für Insulin Lispro ließ sich ein eindeutiger Vor- oder Nachteil gegenüber Humaninsulin im Rahmen der Sicherheitsevaluation ableiten. Aus einer Studie Lispro-Studie ergab sich ein Signal für ein häufigeres Auftreten des unerwünschten Ereignisses „Pharyngitis“ unter Humaninsulin. Dies wurde in den anderen Lispro-Studien nicht bestätigt. Auch in der direkten Vergleichsstudie zwischen Insulin Glulisin oder Insulin Lispro ergab sich kein Hinweis zu Gunsten einer der beiden Therapieoptionen.

In allen Studien kam es, sofern berichtet, unter der jeweiligen Prüf- und Kontrollsubstanz (Insulinanalogon bzw. Humaninsulin) zu einer Gewichtszunahme im Studienverlauf, die mehr

oder weniger stark ausgeprägt war (von im Mittel ca. 0,5 kg in der Studie 3001 bis zu ca. 6 kg in der Studie Recasens 2003). Weder in den einzelnen Studien noch in der metaanalytischen Zusammenfassung der 12-Monats-Studien mit Insulin Lispro zeigte sich dabei ein statistisch signifikanter Vorteil für eine der untersuchten Behandlungsoptionen.

#### *Untergruppenanalysen*

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

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

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

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

## 6 DISKUSSION

Die vorliegende systematische Analyse randomisierter Interventionsstudien mit einer Behandlungsdauer von mindestens 24 Wochen erbrachte keinen sicheren Nachweis für einen patientenrelevanten Zusatznutzen kurzwirksamer Insulinaloga gegenüber Humaninsulin bei der Behandlung des Typ 1 Diabetes mellitus. Dies gilt sowohl jeweils für die einzelnen Substanzen als auch wirkstoffübergreifend in der Gesamtschau der bewerteten Studien.

Auffällig ist, dass hochwertige Langzeitstudien, die primär den Nachweis eines patientenrelevanten Nutzens zum Ziel haben, fast vollständig fehlen, obwohl einer der untersuchten Wirkstoffe (Insulin Lispro) bereits seit etwa 10 Jahren für die Diabetesbehandlung zugelassen und marktpresent ist. Lediglich in einer Sechsmontatsstudie mit Insulin Lispro wurde geprüft, ob sich bei Patienten mit einem erhöhten Risiko für schwerwiegende Hypoglykämien die Hypoglykämierate durch eine Behandlung mit Insulin Lispro im Vergleich zu Humaninsulin senken lässt. Bei allen anderen Vergleichsstudien zwischen einem und Insulinalogon und Humaninsulin waren solche Patienten explizit ausgeschlossen. Allerdings war auch für die Studie GVAD wie für die übrigen relevanten Studien nicht erkennbar, dass mittels adäquater Instrumente eine Verzerrungsminimierung hinsichtlich der patientenrelevanten Zielkriterien unternommen worden wäre. Im Gegenteil ergaben sich für einige der Studien Hinweise darauf, dass eine selektive Publikation von Teilaspekten vorgenommen wurde, während auf der anderen Seite Ergebnisse zu ebenfalls prädefinierten Zielkriterien teilweise unbegründet fehlten. Darüber hinaus waren zum Teil wesentliche Diskrepanzen zwischen den Angaben in Publikationen in Fachzeitschriften und den zusätzlichen Informationen aus sonstigen öffentlich zugänglichen Quellen und/oder den vollständigen Studienberichten erkennbar. Das in dem vorliegenden Bericht festgestellte Bild einer insgesamt grob mangelhaften Berichterstattung der Studien deckt sich mit einer kürzlich publizierten Analyse, in der die Publikationsqualität von Diabetesstudien systematisch untersucht und ebenfalls als mangelhaft klassifiziert wurde [61].

Ebenfalls auffällig ist, dass keine einzige vollständig publizierte Studie mit Kindern unter 12 Jahren vorliegt, und dass zu Jugendlichen zwischen 12 und 18 Jahren ebenfalls praktisch keine Aussagen getroffen werden können. Lediglich in einer Studie mit Insulin Lispro wurde ein relevanter Anteil Jugendlicher eingeschlossen, die Berichterstattung über diese Untergruppe war jedoch unzureichend. Insulin Glulisin ist für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen nicht zugelassen<sup>‡</sup>.

Für Insulin Aspart lagen nur für zwei von fünf potenziell relevanten Studien Vollpublikationen vor. Beide Publikationen hatten erhebliche Mängel in der Berichtsqualität, die nur zum Teil und nur aus öffentlich zugänglichen Zulassungsdokumenten geklärt werden konnten. Allerdings offenbarten sich hierbei zusätzlich zentrale Mängel hinsichtlich der

---

<sup>‡</sup> Angabe laut Fachinformation zu Apidra<sup>®</sup>, Stand September 2005.



Durchführung der Studien, die auf eine Verzerrung der Therapiequalität zu Gunsten von Insulin Aspart hinwiesen. Die Firma Novo Nordisk war generell nicht zur Übersendung bislang unpublizierter Daten unter der Voraussetzung der Publikation dieser Daten bereit. Unter Berücksichtigung der Informationen aus den FDA-Dokumenten wurden von der Firma Novo Nordisk Informationen zurückgehalten, die die Aussagen in den Publikationen in Frage stellen, wie bspw. Angaben zu Therapieoptimierungen oder zu den Injektionszeitpunkten in beiden Behandlungsgruppen sowie Angaben zur Einteilung des Grades schwerwiegender Hypoglykämien in der Studie 036. Die Gesamtschau der vorliegenden Informationen zu Insulin Aspart erlaubte, auch unter Berücksichtigung der vergleichsweise großen Zahl unveröffentlicher, potenziell relevanter Studien, keine abschließende Bewertung von Insulin Aspart.

Für Insulin Lispro lagen unter Hinzuziehung einzelner Studienberichte, die durch die Firma Lilly bereitgestellt wurden, sechs relevante Studien mit ausreichend transparenten Informationen vor. Nur für Insulin Lispro wurden Studien über einen Zeitraum von 12 Monaten (exklusive Extensionsstudien) identifiziert. Auch war, wie oben erwähnt, Insulin Lispro der einzige Wirkstoff, zu dem explizit eine Studie bei Patienten mit einem hohen Risiko für Hypoglykämien durchgeführt wurde. In der Gesamtschau der Studien zeigte sich bei keiner der relevanten Zielgrößen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Insulin Lispro und Humaninsulin. In der Studie, die bei Patienten mit hohem Hypoglykämierisiko durchgeführt wurde, traten numerisch (statistisch nicht signifikant) weniger schwerwiegende Hypoglykämien unter Insulin Lispro als unter Humaninsulin auf. Die Zahl der Patienten mit mindestens einem solchen Ereignis war allerdings vergleichbar. Für eine abschließende Bewertung des Nutzens von Insulin Lispro in dieser speziellen Patientengruppe sind die Daten nicht ausreichend.

Zu Insulin Glulisin wurde keine relevante Vergleichsstudie mit Humaninsulin identifiziert. Allerdings lag eine direkte Vergleichsstudie mit Insulin Lispro vor. Zentraler Mangel dieser Studie war die fehlende Verblindung trotz identischer Vorgaben bzgl. des Spritz-Ess-Abstandes in beiden Gruppen. In der Studie zeigte sich für die meisten der relevanten Zielgrößen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Allerdings traten bei vergleichbarer Blutzuckersenkung statistisch signifikant mehr schwerwiegende nächtliche Hypoglykämien unter Insulin Glulisin auf. Diese Studie allein kann nicht als Nachweis für eine Überlegenheit von Insulin Lispro gegenüber Insulin Glulisin gelten. Sie gibt jedoch einen Hinweis darauf, dem in einer adäquaten, verblindeten und auf den Nachweis eines Unterschiedes bzgl. der Vermeidung schwerwiegender Hypoglykämien nachgegangen werden sollte.

Insgesamt ist zur Nutzenbewertung der Insulinaloga gerade auch für die Einschätzung der langfristigen Blutzuckersenkung und die dabei auftretenden schwerwiegenden Hypoglykämien die Durchführung von adäquaten, verblindeten Studien zu fordern. Die Dosierung des Insulins, sowohl des kurzwirksamen als auch des Basalinsulins, hat unmittelbar Einfluss auf das Ausmaß der Blutzuckersenkung. Unterschiede bzgl. der

Insulindosierungen in offenen kontrollierten Studien können insbesondere durch ein unterschiedliches Vorgehen bei der Therapieoptimierung bedingt sein. Deshalb besteht in offenen Studien generell eine erhebliche Verzerrungsmöglichkeit bzgl. der Blutzuckereinstellung einschließlich des Risikos für schwerwiegende Hypoglykämien.

Aspekte der Lebensqualität wurden in den vorliegenden Studien entweder nicht untersucht oder die entsprechenden Ergebnisse nicht ausreichend transparent berichtet bzw. waren nicht interpretierbar. Aus den vorliegenden Informationen ließ sich keine Überlegenheit der kurzwirksamen Insulinanaloga gegenüber Humaninsulin ableiten. Einzig in einer Untergruppe der Studie 035 mit Insulin Aspart wurde in einer der drei primären Outcome-Domänen zur Lebensqualität ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Insulin Aspart beobachtet. Es blieb aus der Publikation aber völlig unklar, welche Analysen vorab geplant waren, und wie sich die Ergebnisse in der gesamten Studienpopulation darstellten. Auch bildeten die in der Publikation genannten Zitate zur Validierung des Instruments nicht das tatsächlich verwendete Instrument ab. Insbesondere bzgl. der signifikant unterschiedlichen Domäne, „diet restrictions“, zeigten sich hier Diskrepanzen. Auf Grund der festen Vorgabe eines Spritz-Ess-Abstandes nur für Humaninsulin und der oben beschriebenen Hinweise auf eine, durch unterschiedliches Vorgehen bei der Therapieoptimierung bedingte, Verzerrung zu Gunsten von Insulin Aspart, lassen sich die beobachteten Effekte darüber hinaus nicht zwangsläufig auf Insulin Aspart zurückführen. In diesem Zusammenhang sind die Ergebnisse aus doppelblinden Kurzzeitstudien über einen Zeitraum zwischen 12 und 24 Wochen für die Interpretation relevant, über die in einer kürzlich publizierten systematischen Übersicht berichtet wurde [50]. In einer dieser Publikationen wurden auch Daten zur Lebensqualität erhoben [62]. Es zeigten sich unter identischen Bedingungen bzgl. des Spritz-Ess-Abstandes keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen hinsichtlich der Lebensqualitätsparameter.

Die Frage, ob ein fester Spritz-Ess-Abstand bei der Anwendung von Humaninsulin zwingend erforderlich ist, aber für kurzwirksame Insulinanaloga entfallen kann, ist für die Interpretation der vorliegenden Studienergebnisse von zentraler Bedeutung, vor allem bzgl. der Beurteilung der Lebensqualität und Therapiezufriedenheit der Patienten. Wenn die Einhaltung eines festen Spritz-Ess-Abstandes nur bei der Verwendung von Humaninsulin für eine vergleichbare Stoffwechsellage erforderlich wäre, müssten doppelblinde Studien Vergleichsstudien zwischen Humaninsulin und Insulinanaloga ohne Vorgabe eines Spritz-Ess-Abstandes höhere HbA1c-Werte für Humaninsulin als für kurzwirksame Insulinanaloga zeigen. Es liegen doppelblinde, randomisierte Kurzzeitstudien über 2x12 bzw. 2x16 Wochen (Cross-Over-Studien) vor, in denen sowohl für das jeweilige Insulinanalogon (Insulin Lispro bzw. Insulin Aspart) als auch für Humaninsulin kein fester Spritz-Ess-Abstand vorgegeben wurde [62,63]. In beiden Studien zeigte sich sowohl bzgl. des HbA1c als auch bzgl. der Gesamtrate schwerwiegender Hypoglykämien kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem jeweiligen Insulinanalogon und Humaninsulin. Zur Frage des Effekts eines unterschiedlich langen Spritz-Ess-Abstandes von Humaninsulin auf den HbA1c-Wert im Rahmen einer

intensivierten Insulintherapie liegt eine Kurzzeitstudie über einen Behandlungszeitraum von 2x6 Wochen (Cross-Over-Studie) vor [64]. In dieser Studie wurde der Effekt der Vorgabe eines kurzen Spritz-Ess-Abstandes (5 Minuten) mit dem der Vorgabe eines langen Spritz-Ess-Abstandes (30 Minuten) verglichen. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied bzgl. des Ausmaßes der Blutzuckersenkung und des Auftretens schwerwiegender Hypoglykämien. Auf Grund der kurzen Studiendauer kann diese Studie nicht als Beweis dafür angesehen werden, dass es bzgl. der Qualität der langfristigen Blutzuckersenkung tatsächlich keinen Unterschied macht, ob der vorgegebene Spritz-Ess-Abstand kurz oder lang ist. Auf der anderen Seite ergibt sich aus dieser Studie auch kein Hinweis darauf, dass der längere Spritz-Ess-Abstand tatsächlich vorteilhaft ist. Weiterhin gaben Patienten, die zur Einhaltung eines empfohlenen Spritz-Ess-Abstandes befragt wurden, in der überwiegenden Zahl der Fälle an, dass keiner oder ein kurzer Spritz-Ess-Abstand (unter 20 Minuten) eingehalten wurde [65,66]. Schließlich findet sich in Fachinformationen<sup>§</sup> zu kurzwirksamen Humaninsulinen kein Hinweis darauf, dass bei Anwendung von Humaninsulin ein fester Spritz-Ess-Abstand, insbesondere nicht ein Spritz-Ess-Abstand von 30-45 Minuten wie in den in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien vorgegeben, notwendig ist. Im Gegenteil findet sich beispielsweise für „Actrapid®“ der Hinweis, dass innerhalb von 30 Minuten nach der Injektion eine Mahlzeit eingenommen werden sollte.

In diesem Zusammenhang ist erwähnenswert, dass das Ziel eines möglichst niedrigen postprandialen Blutzuckerwert zur Vorgabe eines vergleichsweise langen Spritz-Ess-Abstandes auch bei Anwendung kurzwirksamer Insulinanaloga zwingen würde. So wurde in einer Ein-Tages-Studie mit hyperglykämischen Patienten mit Typ 1 Diabetes mellitus gezeigt, dass die Injektion von Insulin Lispro 15 bis 30 Minuten vor einer Mahlzeit die postprandialen Blutzuckerspitzen stärker senkt als eine Injektion unmittelbar vor der Mahlzeit [67]. Wie im Abschnitt „Hintergrund“ beschrieben ist die Frage des Nutzens einer auf die Senkung postprandialer Blutzuckerspitzen ausgerichteten Therapie jedoch umstritten [5,6].

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

Im vorliegenden Projekt zeigte sich, übereinstimmend mit systematischen Analysen zu diesem Thema [68,69], dass die Berichterstattung über unerwünschte Ereignisse in Publikationen eklatant mangelhaft war. Nur auf Grundlage der unpublizierten Studienberichte, und damit nur für Insulin Lispro und Insulin Glulisin, aber nicht für Insulin Aspart, waren ausreichend transparente Informationen hierzu zu gewinnen. Es zeigte sich kein Nachweis für eine Über- oder Unterlegenheit einer der untersuchten Behandlungsoptionen. Wie oben erwähnt war aber keine der Studien darauf angelegt, das Schadenpotenzial

---

<sup>§</sup> Angaben aus folgenden Fachinformationen: Berlinsulin® H (Stand: April 2004); Actrapid® (Stand: März 2005); Huminsulin (Stand: März 2000); Insuman® Rapid (Stand: August 2004); Insulin B. Braun ratiopharm® Rapid (Stand: März 2000).

kurzwirksamer Insulinanaloga im Vergleich zu Humaninsulin in der Langzeitbehandlung darzustellen. Diese Frage bleibt damit unbeantwortet.

Aus den 12-Monats-Studien mit Insulin Lispro wurde ersichtlich, dass die HbA1c-Senkung nach etwa sechs Monaten ihr Maximum erreicht hatte, sich nach 12 Monaten aber weitgehend wieder das Ausgangsniveau eingestellt hatte. Für eine Beurteilung des Nutzens blutzuckersenkender Medikamente in der Langzeittherapie erscheinen Kurzzeitstudien auch aus diesem Grund ungeeignet.

Abschließend bleibt zu erwähnen, dass keine vergleichenden Langzeitstudien im Rahmen einer Insulinpumpentherapie identifiziert wurden. Mit der in dem erwähnten systematischen Review [50] berichteten Studie von Zinman 1997 [70] liegt eine doppelblinde Kurzzeitstudie (12 Wochen-Cross-Over-Studie) vor, in der sich eine statistisch signifikant stärkere HbA1c-Senkung unter Insulin Lispro gegenüber Humaninsulin zeigte (absolute Differenz: 0,34% HbA1c), ohne dass eine Zunahme schwerwiegender Hypoglykämien beobachtet wurde. Diese Kurzzeitstudie sollte Anlass sein, die Hypothese einer Überlegenheit von Insulin Lispro bei der Insulinpumpentherapie in adäquaten, verblindeten Langzeitstudien zu prüfen. Derzeit lässt sich für die Langzeitpumpentherapie mit Insulinanaloga keine abschließende Aussage treffen.

## 7 FAZIT

Der Nutzen von Insulin Aspart im Vergleich mit Humaninsulin bei erwachsenen Patienten ist auf Grund fehlender und mangelhafter Daten unklar. Für Kinder und Jugendliche gibt es auf Grund fehlender Daten keinen Beleg eines Zusatznutzens.

Es liegen Hinweise dafür vor, dass Insulin Lispro bei Patienten ohne ein über das übliche Maß hinaus erhöhtes Hypoglykämierisiko gegenüber Humaninsulin keinen Zusatznutzen hat. Für erwachsene Patienten mit einem erhöhten Risiko für schwere Hypoglykämien ist auf Grundlage der vorliegenden Daten unklar, ob Insulin Lispro einen Zusatznutzen hat. Für Kinder und Jugendliche gibt es wegen fehlender Daten keinen Beleg eines Zusatznutzens.

Wegen fehlender Daten gibt es keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Insulin Glulisin gegenüber Humaninsulin. Für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen ist Insulin Glulisin nicht zugelassen.

Es gibt einen Hinweis dafür, dass Insulin Glulisin gegenüber Insulin Lispro bei erwachsenen Patienten einen geringeren Nutzen hat. Dieser Hinweis beruht ausschließlich auf einer geringeren Rate schwerwiegender nächtlicher Hypoglykämien unter Insulin Lispro.

Der Langzeitnutzen / -schaden der kurzwirksamen Insulinanaloga ist insgesamt unklar.

## 8 LISTE DER EINGESCHLOSSENEN STUDIEN

### Studien mit Insulin Aspart vs. Humaninsulin

#### Studie „035“

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

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

#### Studie „036“

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

### Studien mit Insulin Lispro vs. Humaninsulin

#### Studie „Z011“

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

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

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

#### Studie „Z013“

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

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

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

#### Studie „Z015“

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

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

#### Studie „GVAD“

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

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

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

#### Recasens 2003

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

#### Persson 2002

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

## **Studien mit Insulin Glulisin vs. Insulin Lispro**

### Studie „3001“ (einschließlich Extensionsstudie 3011)

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

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

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



## 9 LITERATUR

1. Heise T, Heinemann L. Rapid and long-acting analogues as an approach to improve insulin therapy: An evidence-based medicine assessment. *Curr Pharm Des* 2001; 7(14): 1303-1325.
2. Oiknine R, Berbaum M, Mooradian AD. A critical appraisal of the role of insulin analogues in the management of diabetes mellitus. *Drugs* 2005; 65(3): 325-340.
3. Oduneye F. Insulin pumps, conventional and intensive multiple injection insulin therapy for type 1 diabetes mellitus. *Steer* 2002; 2(4): 1-8.
4. Jeffcoate SL. Diabetes control and complications: the role of glycated haemoglobin, 25 years on. *Diabet Med* 2004; 21(7): 657-665.
5. Buse JB. Should postprandial glucose be routinely measured and treated to a particular target? No! *Diabetes Care* 2003; 26(5): 1615-1618.
6. Gerich JE. Clinical significance, pathogenesis, and management of postprandial hyperglycemia. *Arch Intern Med* 2003; 163(11): 1306-1316.
7. Egger M, Davey Smith G, Stettler C, Diem P. Risk of adverse effects of intensified treatment in insulin-dependent diabetes mellitus: a meta-analysis. *Diabet Med* 1997; 14(11): 919-928.
8. King GL, Goodman AD, Buzney S, Moses A, Kahn CR. Receptors and growth-promoting effects of insulin and insulinlike growth factors on cells from bovine retinal capillaries and aorta. *J Clin Invest* 1985; 75(3): 1028-1036.
9. Drejer K. The bioactivity of insulin analogues from in vitro receptor binding to in vivo glucose uptake. *Diabetes Metab Rev* 1992; 8(3): 259-285.
10. Hansen BF, Danielsen GM, Drejer K, Sorensen AR, Wiberg FC, Klein HH et al. Sustained signalling from the insulin receptor after stimulation with insulin analogues exhibiting increased mitogenic potency. *Biochem J* 1996; 315(Pt 1): 271-279.
11. Ish-Shalom D, Christoffersen CT, Vorwerk P, Sacerdoti-Sierra N, Shymko RM, Naor D et al. Mitogenic properties of insulin and insulin analogues mediated by the insulin receptor. *Diabetologia* 1997; 40(Suppl 2): S25-S31.
12. Kurtzhals P, Schaffer L, Sorensen A, Kristensen C, Jonassen I, Schmid C et al. Correlations of receptor binding and metabolic and mitogenic potencies of insulin analogs designed for clinical use. *Diabetes* 2000; 49(6): 999-1005.
13. Kellerer M, Haring H. Insulin analogues: impact of cell model characteristics on results and conclusions regarding mitogenic properties. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2001; 109(1): 63-64.
14. Bundesärztekammer (Ed). Nationale Versorgungsleitlinie Typ- 2- Diabetes 2002: 4.3 Insulintherapie [Online-Text]. Letztes Update 16.08.2005 [Zugriff am 25.08.2005].

Gelesen unter:

[http://www.leitlinien.de/versorgungsleitlinien/diabetes2/4\\_3insulintherapie/view](http://www.leitlinien.de/versorgungsleitlinien/diabetes2/4_3insulintherapie/view).

15. European Medicines Agency. Apidra - Scientific Discussion [Online-Text]. [Zugriff am: 15.02.2006]. Gelesen unter: <http://www.emea.eu.int/humandocs/PDFs/EPAR/apidra/121804en6.pdf>.
16. European Medicines Agency. Lispro - Scientific Discussion [Online-Text]. [Zugriff am: 15.02.2006]. Gelesen unter: <http://www.emea.eu.int/humandocs/PDFs/EPAR/Humalog/060195en6.pdf>.
17. European Medicines Agency. NovoRapid - Scientific Discussion [Online-Text]. [Zugriff am: 15.02.2006]. Gelesen unter: <http://www.emea.eu.int/humandocs/PDFs/EPAR/Novorapid/272799en6.pdf>.
18. European Medicines Agency. NovoMix - Scientific Discussion [Online-Text]. [Zugriff am: 15.02.2006]. Gelesen unter: <http://www.emea.eu.int/humandocs/PDFs/EPAR/Novomix/136300en6.pdf>.
19. Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research. Application-Number 21017/21018 (Humalog) [Online-Text]. [Zugriff am: 16.11.2005]. Gelesen unter: [http://www.fda.gov/cder/foi/nda/99/21017\\_Humalog\\_medr.pdf](http://www.fda.gov/cder/foi/nda/99/21017_Humalog_medr.pdf).
20. Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research. Application-Number 21629 (Apidra): Pharmacology Review [Online-Text]. [Zugriff am: 12.06.2005]. Gelesen unter: [http://www.fda.gov/cder/foi/nda/2004/21-629\\_Apidra\\_Pharmr\\_P1.pdf](http://www.fda.gov/cder/foi/nda/2004/21-629_Apidra_Pharmr_P1.pdf)  
[http://www.fda.gov/cder/foi/nda/2004/21-629\\_Apidra\\_Pharmr\\_P2.pdf](http://www.fda.gov/cder/foi/nda/2004/21-629_Apidra_Pharmr_P2.pdf)  
[http://www.fda.gov/cder/foi/nda/2004/21-629\\_Apidra\\_Pharmr\\_P3.pdf](http://www.fda.gov/cder/foi/nda/2004/21-629_Apidra_Pharmr_P3.pdf)
21. Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research. Application-Number 20986 (NovoLog): Pharmacology Review [Online-Text]. [Zugriff am: 12.06.2005]. Gelesen unter: [http://www.fda.gov/cder/foi/nda/2001/20-986\\_NovoLog\\_pharmr\\_P1.pdf](http://www.fda.gov/cder/foi/nda/2001/20-986_NovoLog_pharmr_P1.pdf)  
[http://www.fda.gov/cder/foi/nda/2001/20-986\\_NovoLog\\_pharmr\\_P2.pdf](http://www.fda.gov/cder/foi/nda/2001/20-986_NovoLog_pharmr_P2.pdf)  
[http://www.fda.gov/cder/foi/nda/2001/20-986\\_NovoLog\\_pharmr\\_P3.pdf](http://www.fda.gov/cder/foi/nda/2001/20-986_NovoLog_pharmr_P3.pdf)  
[http://www.fda.gov/cder/foi/nda/2001/20-986\\_NovoLog\\_pharmr\\_P4.pdf](http://www.fda.gov/cder/foi/nda/2001/20-986_NovoLog_pharmr_P4.pdf)  
[http://www.fda.gov/cder/foi/nda/2001/20-986\\_NovoLog\\_pharmr\\_P5.pdf](http://www.fda.gov/cder/foi/nda/2001/20-986_NovoLog_pharmr_P5.pdf)
22. Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research. Application-Number 21172 (NovologMix): Pharmacology Review [Online-Text]. [Zugriff am: 12.06.2005]. Gelesen unter: [http://www.fda.gov/cder/foi/nda/2001/21172\\_NovoLog\\_pharmr.pdf](http://www.fda.gov/cder/foi/nda/2001/21172_NovoLog_pharmr.pdf).
23. Slieker LJ, Brooke GS, DiMarchi RD, Flora DB, Green LK, Hoffmann JA et al. Modifications in the B10 and B26-30 regions of the B chain of human insulin alter affinity for the human IGF-I receptor more than for the insulin receptor. *Diabetologia* 1997; 40(Suppl 2): S54-61.
24. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ). Nutzen-Risikobewertung von Insulinanaloga [Online-Text]. Letztes Update 04.12.2005 [Zugriff am 21.08.2006]. Gelesen unter: [http://www.akdae.de/20/55/Archiv/2004/88\\_20040214.html](http://www.akdae.de/20/55/Archiv/2004/88_20040214.html).

25. World Health Organization (Ed). Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: report of a WHO consultation. Genf: WHO; 1999.
26. European Medicines Agency, Committee for Proprietary Medicinal Products. Note for guidance on clinical investigation of medicinal products in the treatment of diabetes mellitus. London: EMEA; 2002.
27. Altman DG, Schulz KF, Moher D, Egger M, Davidoff F, Elbourne D et al. The revised CONSORT statement for reporting randomized trials: explanation and elaboration. *Ann Intern Med* 2001; 134(8): 663-694.
28. Brunelle BL, Llewelyn J, Anderson JH, Jr, Gale EA, Koivisto VA. Meta-analysis of the effect of insulin lispro on severe hypoglycemia in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 1998; 21(10): 1726-1731.
29. Lindholm A, Jensen LB, Home PD, Raskin P, Boehm BO, Rastam J. Immune responses to insulin aspart and biphasic insulin aspart in people with type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25(5): 876-882.
30. Anderson JH, Brunelle RL, Koivisto VA, Trautmann ME, Vignati L, DiMarchi R. Improved mealtime treatment of diabetes mellitus using an insulin analogue. *Clin Ther* 1997; 19(1): 62-72.
31. Fineberg SE, Huang J, Brunelle R, Gulliya KS, Anderson JH, Jr. Effect of long-term exposure to insulin lispro on the induction of antibody response in patients with type 1 or type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26(1): 89-96.
32. Cintora H, Rodrigues M, Klyver MI, Claus-Hermerg H, González G, Kanevsky D et al. Insulin aspártica versus insulina soluble humana: estudio comparativo cruzado en pacientes con diabetes tipo 1. *Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes* 2004; 38(4): 218-224.
33. Arslanian S, Foster C, Wright N, Stender S, Hu P, Hale P et al. Comparison of insulin aspart, regular insulin, and insulin lispro in basal bolus therapy with NPH to treat pediatric patients with type 1 diabetes mellitus [P2150]. *Diabetes* 2005; 54(Suppl 1): A517-518.
34. Home PD, Lindholm A, Riis A. Insulin aspart vs. human insulin in the management of long-term blood glucose control in type 1 diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *Diabet Med* 2000; 17(11): 762-770.
35. Bott U, Ebrahim S, Hirschberger S, Skovlund SE. Effect of the rapid-acting insulin analogue insulin aspart on quality of life and treatment satisfaction in patients with Type 1 diabetes. *Diabet Med* 2003; 20(8): 626-634.
36. Raskin P, Guthrie RA, Leiter L, Riis A, Jovanovic L. Use of insulin aspart, a fast-acting insulin analog, as the mealtime insulin in the management of patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23(5): 583-588.
37. Dreyer M, Prager R, Robinson A, Busch K, Ellis G, Souhami E et al. Efficacy and safety of insulin glulisine in patients with type 1 diabetes. *Horm Metab Res* 2005; 37(11): 702-707.

38. Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research. Application-Number 20986 (Novolog): Medical Review [Online-Text]. [Zugriff am: 16.11.2005]. Gelesen unter: [http://www.fda.gov/cder/foi/nda/2000/20-986\\_NovoLog\\_medr\\_P1.pdf](http://www.fda.gov/cder/foi/nda/2000/20-986_NovoLog_medr_P1.pdf)  
[http://www.fda.gov/cder/foi/nda/2000/20-986\\_NovoLog\\_medr\\_P2.pdf](http://www.fda.gov/cder/foi/nda/2000/20-986_NovoLog_medr_P2.pdf).
39. Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research. Application Number 20986 (NovoLog): Statistical Review [Online-Text]. [Zugriff am: 16.11.2005]. Gelesen unter: [http://www.fda.gov/cder/foi/nda/2001/20-986\\_NovoLog\\_statr.pdf](http://www.fda.gov/cder/foi/nda/2001/20-986_NovoLog_statr.pdf).
40. Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research. Application-Number 20986/SE3003 (NovoLog): Medical Review [Online-Text]. [Zugriff am: 16.11.2005]. Gelesen unter: [http://www.fda.gov/cder/foi/nda/2001/20-86SE3003\\_NovoLog\\_medr.pdf](http://www.fda.gov/cder/foi/nda/2001/20-86SE3003_NovoLog_medr.pdf).
41. Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research. Application Number 21172 (NovologMix): Medical Review [Online-Text]. [Zugriff am: 16.11.2005]. Gelesen unter: [http://www.fda.gov/cder/foi/nda/2001/21172\\_Novolog\\_medr\\_P1.pdf](http://www.fda.gov/cder/foi/nda/2001/21172_Novolog_medr_P1.pdf)  
[http://www.fda.gov/cder/foi/nda/2001/21172\\_Novolog\\_medr\\_P2.pdf](http://www.fda.gov/cder/foi/nda/2001/21172_Novolog_medr_P2.pdf).
42. Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research. Application Number 21629 (Apidra): Medical Review [Online-Text]. [Zugriff am: 16.11.2005]. Gelesen unter: [http://www.fda.gov/cder/foi/nda/2004/21-629\\_Apidra\\_Medr\\_P1.pdf](http://www.fda.gov/cder/foi/nda/2004/21-629_Apidra_Medr_P1.pdf)  
[http://www.fda.gov/cder/foi/nda/2004/21-629\\_Apidra\\_Medr\\_P2.pdf](http://www.fda.gov/cder/foi/nda/2004/21-629_Apidra_Medr_P2.pdf).
43. Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research. Application Number 21629 (Apidra): Statistical Review [Online-Text]. [Zugriff am: 16.11.2005]. Gelesen unter: [http://www.fda.gov/cder/foi/nda/2004/21-629\\_Apidra\\_Statr.pdf](http://www.fda.gov/cder/foi/nda/2004/21-629_Apidra_Statr.pdf).
44. Garg SK, Carmain JA, Braddy KC, Anderson JH, Vignati L, Jennings MK et al. Pre-meal insulin analogue insulin lispro vs Humulin R insulin treatment in young subjects with type 1 diabetes. *Diabet Med* 1996; 13(1): 47-52.
45. Ferguson SC, Strachan MW, Janes JM, Frier BM. Severe hypoglycaemia in patients with type 1 diabetes and impaired awareness of hypoglycaemia: a comparative study of insulin lispro and regular human insulin. *Diabetes Metab Res Rev* 2001; 17(4): 285-291.
46. Holcombe JH, Zalani S, Arora VK, Mast CJ. Comparison of insulin lispro with regular human insulin for the treatment of type 1 diabetes in adolescents. *Clin Ther* 2002; 24(4): 629-638.
47. Deeb LC, Holcombe JH, Brunelle R, Zalani S, Brink S, Jenner M et al. Insulin lispro lowers postprandial glucose in prepubertal children with diabetes. *Pediatrics* 2001; 108(5): 1175-1179.
48. Scherthaner G, Wein W, Sandholzer K, Equiluz-Bruck S, Bates PC, Birkett MA. Postprandial insulin lispro: a new therapeutic option for type 1 diabetic patients. *Diabetes Care* 1998; 21(4): 570-573.
49. Wyatt JW, Frias JL, Hoyme HE, Jovanovic L, Kaaja R, Brown F et al. Congenital anomaly rate in offspring of mothers with diabetes treated with insulin lispro during pregnancy. *Diabet Med* 2005; 22(6): 803-807.

50. Siebenhofer A, Plank J, Berghold A, Narath M, Gfrerer R, Pieber TR. Short acting insulin analogues versus regular human insulin in patients with diabetes mellitus [Cochrane Review]. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; Issue 2. Chinchester: John Wiley & Sons Ltd.
51. Bott U, Muhlhauser I, Overmann H, Berger M. Validation of a diabetes-specific quality-of-life scale for patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 1998; 21(5): 757-769.
52. Bott U, Ebrahim S. Further development of an quality-of-life measure for IDDM patients: P286. *Diabetologia* 1998; 41: A74.
53. Guyatt GH, Juniper EF, Walter SD, Griffith LE, Goldstein RS. Interpreting treatment effects in randomised trials. *BMJ* 1998; 316(7132): 690-693.
54. Bradley C, Lewis KS. Measures of psychological well-being and treatment satisfaction developed from the responses of people with tablet-treated diabetes. *Diabet Med* 1990; 7(5): 445-451.
55. Bradley C. Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire (DTSQ). In: Bradley C (Ed). *Handbook of psychology and diabetes: a guide to psychological measurement in diabetes research and practice*. Chur: Harwood academic publishers; 1994. S. 111-132.
56. Bradley C, Meadows K, Sowden AJ. General well-being and satisfaction with treatment scales for use with people with insulin requiring diabetes: Part 1: Psychometric development and retranslation of the English, French and German versions. 1992: 1-24.
57. Bradley C. Diabetes treatment satisfaction questionnaire: change version for use alongside status version provides appropriate solution where ceiling effects occur. *Diabetes Care* 1999; 22(3): 530-532.
58. Bradley C, Plowright R, Stewart J, Witthaus E. Diabetes Treatment satisfaction questionnaire (change) in English and German evaluated in insulin glargine trials: P754. *Diabetologia* 2000; 43(Suppl 1): A196.
59. Howorka K, Pumprla 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.
60. Plowright R, Witthaus E, Bradley C. Psychometric evaluation of Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire in eight languages. *Proceedings of the British Psychological Society* 2000; 8(2): 43.
61. Montori VM, Wang YG, Alonso-Coello P, Bhagra S. Systematic evaluation of the quality of randomized controlled trials in diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29(8): 1833-1838.
62. 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.

63. 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.
64. Scheen AJ, Letiexhe MR, Lefebvre PJ. Minimal influence of the time interval between injection of regular insulin and food intake on blood glucose control of type 1 diabetic patients on a basal-bolus insulin scheme. *Diabetes Metab* 1999; 25(2): 157-162.
65. Ahmed ABE, Badgandi M, Home PD. Intervall between insulin injection and meal in relation to glycated haemoglobin. *Pract Diab Int* 2001; 18(2): 51-56.
66. Overmann H, Heinemann L. Injection-meal interval: recommendations of diabetologists and how patients handle it. *Diabetes Res Clin Pract* 1999; 43(2): 137-142.
67. Rassam AG, Zeise TM, Burge MR, Schade DS. Optimal administration of lispro insulin in hyperglycemic type 1 diabetes. *Diabetes Care* 1999; 22(1): 133-136.
68. Ioannidis JP, Lau J. Completeness of safety reporting in randomized trials: an evaluation of 7 medical areas. *JAMA* 2001; 285(4): 437-443.
69. Loke YK, Derry S. Reporting of adverse drug reactions in randomised controlled trials - a systematic survey. *BMC Clin Pharmacol* 2001; 1: 3.
70. Zinman B, Tildesley H, Chiasson JL, Tsui E, Strack T. Insulin lispro in CSII: results of a double-blind crossover study. *Diabetes* 1997; 46(3): 440-443.

**ANHANG A - SUCHSTRATEGIE**

**Erstresearche, Suchdatum: 15.04.2005**

**Suchmaske: Ovid**

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

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

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



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

**Korrigierte Erstrecherche für die Datenbank „CENTRAL“, Suchdatum: 15.05.2005**

**Suchmaske: Ovid**

**Datenbanken: CENTRAL**

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

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

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

**1. Nachrecherche, Suchdatum: 25.01.2006**

**Suchmaske: Ovid**

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

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

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

**2. Nachrecherche, Suchdatum: 18.08.2006**

**Suchmaske: Ovid**

**Datenbanken: MEDLINE 96, Pre-MEDLINE, EMBASE 96**

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

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

## 2. Nachrecherche, Suchdatum: 18.08.2006

Suchmaske: Cochrane via Wiley

Datenbanken: CENTRAL

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



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

**Nicht vordefinierte Zielintervention (Einschlusskriterium E2 nicht erfüllt)**

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

**Sonstige Blutzucker senkende Behandlung unterschiedlich (Einschlusskriterium E4 nicht erfüllt)**

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

**Keine Angaben zu relevanten Zielkriterien (Einschlusskriterium E6 nicht erfüllt)**

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

**Keine RCT (Einschlusskriterium E7 nicht erfüllt)**

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

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

**Studiendauer unter 24 Wochen (Einschlusskriterium E8 nicht erfüllt)**

1. Caixas A, Perez A, Payes A, Otal C, Carreras G, Ordonez-Llanos J, et al. Effects of a short-acting insulin analog (Insulin Lispro) versus regular insulin on lipid metabolism in insulin-dependent diabetes mellitus. *Metabolism: Clinical & Experimental* 1998; 47(4): 371-376.
2. Chan WB, Chow CC, Yeung VT, Chan JC, So WY, Cockram CS. Effect of insulin lispro on glycaemic control in Chinese diabetic patients receiving twice-daily regimens of insulin. *Chin Med J* 2004; 117(9): 1404-1407.

3. Holleman F. Pre-meal therapy with lispro insulin and regular insulin in IDDM patients. *Neth J Med* 1997; 50(5): A20-A21.
4. Laube H. Experience with Lispro-insulin in the intensified therapy of IDDM and NIDDM patients. *Diabetes und Stoffwechsel* 1996; 5(6): 273-276.
5. Lindholm A, McEwen J, Riis AP. Improved postprandial glycaemic control with insulin aspart. A randomized double-blind cross-over trial in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 1999; 22(5): 801-805.
6. Rami B, Schober E. Postprandial glycaemia after regular and lispro insulin in children and adolescents with diabetes. *Eur J Pediatr* 1997; 156(11): 838-840.
7. Skrha J, Smahelova A, Andel M, Vrtovec M, Subic J, Kreze A, et al. Insulin lispro improves postprandial glucose control in patients with diabetes mellitus. *Sbornik Lekarsky* 2002; 103(1): 15-21.
8. Tubiana-Rufi N, Munz-Licha G. [Lispro analog and quality of life]. [French]. *Diabetes Metab* 1997; 23(Suppl 3): 58-62.
9. Vignati L, Anderson JH,Jr, Iversen PW. Efficacy of insulin lispro in combination with NPH human insulin twice per day in patients with insulin-dependent or non-insulin-dependent diabetes mellitus. Multicenter Insulin Lispro Study Group. *Clin Ther* 1997; 19(6): 1408-1421.

**Nicht vordefinierte Publikationssprache (Einschlusskriterium E9 nicht erfüllt)**

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

**Keine Vollpublikation verfügbar (Ausschlusskriterium A3)**

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

### **ANHANG C - LISTE DER GESCREENTEN SYSTEMATISCHEN ÜBERSICHTEN**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Tabelle 45: Übersicht über Autorenanfragen

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



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

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

Tabelle 46: FDA-Angaben zu Insulin Aspart - HbA1c Efficacy Results

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

X-14: Insulin Aspart

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

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

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

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

Angaben aus [43], Seite 18, Tabelle 19

Tabelle 48: FDA-Angaben zu Insulin Aspart - Major Hypoglycemic Events during Run-In and Treatment Period

Study	035				036			
	IAsp		HI		IAsp		HI	
	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E
<b>Major A &amp; B</b>								
Run-in	44 (6%)	70	21 (6%)	30	44 (7%)	86	20 (7%)	42
<b>Treatment</b>	<b>109 (15%)</b>	<b>312</b>	<b>64 (18%)</b>	<b>151</b>	<b>104 (17%)</b>	<b>265</b>	<b>54 (19%)</b>	<b>155</b>
<b>Major A</b>								
Run-in	38 (5%)	62	16 (4%)	25	38 (6%)	79	19 (7%)	41
<b>Treatment</b>	<b>97 (14%)</b>	<b>272</b>	<b>51 (14%)</b>	<b>126</b>	<b>93 (16%)</b>	<b>239</b>	<b>49 (17%)</b>	<b>144</b>
<b>Major B</b>								
Run-in	6 (<1%)	8	5 (1%)	5	6 (1%)	7	1 (<1%)	1
<b>Treatment</b>	<b>20 (3%)</b>	<b>40</b>	<b>16 (4%)</b>	<b>25</b>	<b>22 (4%)</b>	<b>26</b>	<b>7 (2%)</b>	<b>11</b>

IAsp: Insulin Aspart. HI: Human Insulin. n: number of subjects with a major episode. E: number of episodes.

Angaben aus [43], Seite 21, Tabelle 21

**ANHANG G - WEITERER ZEITPLAN**

<b>Arbeitsschritt</b>	<b>Termin (geplant)</b>
Anhörung (schriftliche Stellungnahmen)	Bis vier Wochen nach Veröffentlichung des Vorberichts
Ggf. Diskussion der schriftlichen Stellungnahmen	Oktober 2006
Weitergabe des Abschlussberichts an den G-BA	November 2006
Veröffentlichung des Abschlussberichts	Acht Wochen nach Weitergabe an den G-BA