

IQWiG-Berichte · Jahr: 2005 Nr. 3

Kurzwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2

Abschlussbericht

Auftrag A05-04 Version 1.0

Stand: 15.12.2005

Version 1.0 15.12.2005

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)

Thema:

Nutzenbewertung kurzwirksamer Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

22.02.2005

Interne Auftragsnummer:

A05-04

Anschrift des Herausgebers:

IQWiG Dillenburger Straße 27 51105 Köln

Telefon (02 21) 3 56 85-0 Telefax (02 21) 3 56 85-1 berichte@iqwig.de www.iqwig.de

ISSN

1864-2500



Kurzwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2

- Abschlussbericht -

[Auftrag A05-04]

Version 1.0

Stand: 15. Dezember 2005

<u>Thema:</u> Nutzenbewertung kurzwirksamer Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2

Auftraggeber: Gemeinsamer Bundesausschuss

<u>Datum des Auftrags:</u> 22. Februar 2005 Interne Auftragsnummer: A05-04

Externe Sachverständige:

Univ. Doz. Dr. Andrea Siebenhofer-Kroitzsch, Med. Universitätsklinik Graz, Österreich

Dr. Karl Horvath, Med. Universitätsklinik Graz, Österreich Dr. Klaus Jeitler, Med. Universitätsklinik Graz, Österreich

Externer Peer Reviewer:

Priv. Doz. Dr. med. Bernd Richter, Cochrane Metabolic and Endocrine Disorders Review Group, Medizinische Einrichtungen der Heinrich-Heine Universität Düsseldorf

Kontakt:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen Dillenburger Str. 27 51105 Köln

Internet: www.iqwig.de

Tel: 0221/35685-0 Fax: 0221/35685-1

Email: A05-04@iqwig.de

Im folgenden Text wurde bei der Angabe von Personenbezeichnungen jeweils die männliche Form angewandt. Dies erfolgte ausschließlich zur Verbesserung der Lesbarkeit. Die Bezeichnung "Diabetes" bezieht sich verkürzend in allen Fällen auf die Krankheit "Diabetes mellitus".

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 Zugriffsdresse verfügbar sein sollten, können sie im Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) eingesehen werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
BMI	body mass index
CDSR	Cochrane Database of Systematic Reviews
CENTRAL	Cochrane Central Register of Controlled Trials
CONSORT	CONSORT Consolidated Standards of Reporting Trials
CSII	continuous subcutaneous insulin infusion (Bezeichnung für subkutane Insulinpumpen-Therapie)
DARE	Database of Abstracts of Reviews of Effects
DQOL	Diabetes Quality of Life Questionnaire
DTSQ (DTSQc, DTSQs)	Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire, change version (DTSQc) bzw. status version (DTSQs)
EMBASE	Excerpta Medica Database
EMEA	European Medicines Agency
FDA	United States Food and Drugs Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GHb	Glykolisiertes Hämoglobin
HbA1c	Unterfraktion "c" des glykolisierten Hämoglobins (GHb)
НТА	Health Technology Assessment
IGF-I-Rezeptor	Insulinlike growth factor I
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention-to-Treat
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
NPH	Neutrales Protamin Hagedorn
OAD	Orale Antidiabetika
PhRMA	Pharmaceutical Research and Manufacturers of America
RCT	Randomised controlled trial (Randomisierte kontrollierte Studie)
SEM	standard error of the mean
UL	Ultralente
WHO	World Health Organization

Inhaltsverzeichnis

sverzeichnis	4
eichnis	5
grund	7
s Berichts	9
tablauf	10
den	11
Population	11
Intervention und Vergleichsbehandlung	11
Zielgrößen	12
Studientypen	12
Sonstige Studiencharakteristika	13
Übersicht der Ein-/Ausschlusskriterien	13
formationsbeschaffung.	15
Suche nach weiteren publizierten und nicht publizierten Studien	15
Suche nach zusätzlichen Informationen zu relevanten Studien	16
Einholung von Stellungnahmen und wissenschaftliche Anhörung	16
udienbewertung	17
Datenextraktion	17
Studien- und Publikationsqualität	17
Konsistenz der Informationen	18
udiensynthese	19
Meta-Analyse	19
Sensitivitätsanalyse	19
Subgruppenanalyse	19
Änderungen bis zur Erstellung des Vorberichts	20
Änderungen nach Veröffentlichung des Vorberichts	21
iisse	22
rgebnisse der Informationsbeschaffung	22
Literaturrecherche	22
Studienregister	24
Öffentliche Unterlagen von Zulassungsbehörden	24
Anfrage an Hersteller	25
Anfrage an Autoren	25
Informationen aus Stellungnahmen und wissenschaftlicher Anhörung	26
-	
Studiendesign und -population	28
	ichnis

	5.2.2	Studien- und Publikationsqualität	35
5	5.3 Str	udienergebnisse	39
	5.3.1	Folgekomplikationen und Mortalität	39
	5.3.2	Stationäre Behandlungen	40
	5.3.3	Hyperglykämie	41
	5.3.4	Hypoglykämien und Blutzuckerkontrolle	42
	5.3.5	Lebensqualität und Behandlungszufriedenheit	57
	5.3.6	Sonstige unerwünschte Arzneimittelwirkungen	59
5	5.4 M	eta-Analyse, Sensitivitätsanalyse	61
5	5.5 Su	bgruppenanalysen	61
	5.5.1	Geschlecht	61
	5.5.2	Alter	61
	5.5.3	Begleiterkrankungen	61
6.	Zusamr	nenfassung	62
7.	Diskuss	sion	64
8.	Fazit		70
9.	Liste de	er eingeschlossenen Studien	71
10.	Literatu	ır	73
An	hang A.1	: Nicht relevante, im Volltext gesichtete Publikationen	77
An	hang A.2	: Systematische Übersichten, Meta-Analysen und HTA-Berichte	79
An	hang B: S	Suchstrategien	81
An	hang C: N	Muster-Extraktionsbogen	90
An	hang D: A	Anfragen an Autoren und deren Antworten	95
An	hang E: P	rotokoll der wissenschaftlichen Anhörung	102
Anl	hang F: S	ubstanzielle Stellungnahmen.	124

1. Hintergrund

Insulin und Insulinanaloga

Die medikamentöse Blutzucker senkende Behandlung kann bei Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus unter anderem mit Insulin durchgeführt werden. Für die Insulintherapie stehen zurzeit im Wesentlichen strukturell unverändertes Insulin (Humaninsulin) und Insulinanaloga zur Verfügung. Als Insulinanaloga bezeichnet man Insulin ähnliche Moleküle, 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 längere oder kürzere Wirkdauer oder eine geringere Wirkspiegelvariabilität 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]. Aus der geänderten Pharmakokinetik und Pharmakodynamik der kurzwirksamen Insulinanaloga lassen sich potenzielle Vorteile hypothetisch ableiten, z.B. eine geringere Hypoglykämierate und 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 2 Diabetes mellitus

Ob und in wie weit durch eine ggf. stärkere oder gleichmäßigere Blutzuckersenkung schwerwiegende kardio-, zerebro- und sonstige vaskuläre Ereignisse, aber auch andere Folgekomplikationen des Diabetes vermieden werden, ist unklar. Höhere Blutzuckerwerte, auch postprandial, sind in epidemiologischen Untersuchungen mit dem Risiko für das Erleiden solcher Folgekomplikationen assoziiert [3]. Dies bedeutet jedoch nicht zwangsläufig, dass die Senkung erhöhter postprandialer Blutzuckerwerte auch zu einer Senkung des Risikos für Diabetes-Folgekomplikationen führt. Unterschiedliche, d.h. mit unterschiedlichen Wirkstoffen durchgeführte medikamentöse Strategien, die zumeist auf die Senkung der Nüchternblutzuckerkonzentrationen ausgerichtet waren, bei denen aber unvermeidbarer Weise auch postprandiale Blutzuckerwerte gesenkt wurden, haben in der Vergangenheit diesbezüglich zu unterschiedlichen Ergebnissen geführt: von einer Risikosenkung hinsichtlich mikrovaskulärer Komplikationen bei deutlicher Blutzuckersenkung [4] über eine deutliche Risikominderung bzgl. makrovaskulärer Ereignisse trotz fehlender Blutzuckerunterschiede zwischen den Therapiearmen [5] bis hin zu einer numerischen [6] oder sogar statistisch signifikanten [5] Risikosteigerung in Bezug auf makrovaskuläre Komplikationen bei stärkerer Blutzuckersenkung. Derart unterschiedliche Ergebnisse bezogen auf diese patientenrelevanten Endpunkte lassen auf substanzspezifische nützliche und schädliche Effekte schließen. Der Nutzen hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte lässt sich aus dem Ausmaß der Blutzuckersenkung allein, auch postprandial, daher nicht direkt ableiten, sondern muss für die einzelnen Substanzen in entsprechenden Studien individuell geprüft werden.

Nutzen-Schaden-Abwägung

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, und die jeweilige Relevanz bei der Behandlung von Patienten mit Diabetes mellitus ist unklar [7-12]. Zur informierten Nutzen-Schaden-Abwägung ist daher auch die Beschreibung von diesbezüglichen Langzeiteffekten einer Behandlung mit Insulinanaloga im Vergleich zu einer Behandlung mit Humaninsulin notwendig.

2. Ziel des Berichts

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 2 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

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat mit Schreiben vom 22.2.2005 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen mit der Nutzenbewertung kurzwirksamer Insulinanaloga zur Behandlung des Typ 2 Diabetes mellitus beauftragt. Die Auftragskonkretisierung erfolgte mit dem G-BA vorab auf Grundlage eines Auftragsentwurfs am 2.2.2005 mit schriftlicher Bestätigung am 22.2.2005.

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 9.6.2005 wurde am 5.7.2005 im Internet veröffentlicht. Der Vorbericht in der Version vom 25.7.2005 wurde am 1.8.2005 veröffentlicht und einem externen Peer Review unterzogen. Zu diesem Vorbericht konnten von allen Interessierten Stellungnahmen eingereicht werden. Die Stellungnahmenfrist endete am 28.8.2005. Da der Vorbericht zum Auftrag A05-04 die erste für Stellungnahmen offene Publikation des Instituts darstellte, wurden für den vorliegenden Bericht auch solche substanziellen Stellungnahmen berücksichtigt, die den Form- oder Zeitvorgaben nicht vollständig genügten. Alle substanziell Stellungnehmenden, die nach den Methoden des Instituts ihre potenziellen Interessenskonflikte dargelegt hatten, wurden zu einer wissenschaftlichen Anhörung am 8.9.2005 eingeladen. In der wissenschaftlichen Anhörung wurden die wesentlichen in den schriftlichen Stellungnahmen aufgeworfenen Aspekte diskutiert. Im Anschluss an die wissenschaftliche Anhörung wurde der vorliegende Abschlussbericht erstellt.

4. Methoden

Die Methoden zur Erstellung des Berichts wurden im Berichtsplan vom 9.6.2005 vorab festgelegt. Sofern sich im Verlauf der Berichtserstellung diesbezüglich Änderungen ergeben haben, sind diese im Abschnitt 4.5 dargestellt.

4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in den Bericht

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 mit manifestem Diabetes mellitus Typ 2 laut Studienangabe, z.B. nach Definition der WHO [13].

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. Der Begriff "Blutzucker senkende Therapie" beinhaltet dabei alle Behandlungsansätze, die primär auf die Blutzuckersenkung ausgerichtet sind einschließlich oraler Antidiabetika. Darüber hinaus wurden Studien zu Fertiggemischen aus kurz- und langwirksamen Insulinbestandteilen (Mischinsuline) nur dann eingeschlossen, wenn der jeweilige Anteil an kurz- und langwirksamen Bestandteilen zwischen den Behandlungsgruppen identisch war (z.B. 30% kurzwirksame Bestandteile, 70% langwirksame Bestandteile in beiden Behandlungsgruppen).

4.1.3 Zielgrößen

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

- Reduktion der Gesamtmortalität
- Reduktion kardialer Morbidität und Mortalität
- Reduktion zerebraler Morbidität und Mortalität
- Reduktion gefäßbedingter nichtkardialer und nichtzerebraler Morbidität und Mortalität
- Reduktion der Erblindungsrate
- Reduktion der Rate terminaler Niereninsuffizienzen mit Dialysenotwendigkeit
- Reduktion der Amputationsrate (Minor- und Majoramputationen)
- Reduktion der Rate stationärer Behandlungen jeglicher Ursache
- Reduktion der Rate hyperosmolarer bzw. ketoazidotischer Komata
- Reduktion der durch chronische Hyperglykämie bedingten Symptomatik
- Reduktion der Rate an Hypoglykämien, insbesondere schwerer Hypoglykämien
- Reduktion sonstiger unerwünschter Arzneimittelwirkungen
- Erhalt bzw. Besserung krankheitsbezogener Lebensqualität (einschließlich der Berufsfähigkeit und sonstiger Aktivitäten des täglichen Lebens) und der Therapiezufriedenheit

Darüber hinaus wurden Angaben zum HbA1c-Wert als Maß für die langfristige Blutzuckersenkung zur Interpretation der Ergebnisse hinsichtlich der Therapieziele, insbesondere auch bzgl. des Auftretens von Hypoglykämien, dargestellt.

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 Studie möglich und praktisch durchführbar.

In den vorliegenden Bericht gingen daher ausschließlich randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) als relevante wissenschaftliche Literatur in die Nutzenbewertung ein.

4.1.5 Sonstige Studiencharakteristika

Der vorliegende Bericht stellt den Nutzen einer Langzeitbehandlung kurzwirksamer Insulinanaloga sowohl im Vergleich zu Humaninsulin als auch untereinander dar. Bezüglich vaskulärer Morbidität und Mortalität 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.

4.1.6 Übersicht der Ein-/Ausschlusskriterien

In die Nutzenbewertung wurden Studien einbezogen, die

- alle nachfolgenden Einschlusskriterien und
- keines der nachfolgenden Ausschlusskriterien erfüllten.

Einschl	lusskriterien
E1	Patienten mit manifestem Diabetes mellitus Typ 2 wie unter 4.1.1 definiert
E2	Prüfintervention: Insulin Aspart, Insulin Glulisin oder Insulin Lispro, auch als Fertiggemisch aus kurz- und langwirksamen Bestandteilen, wie unter 4.1.2 definiert
E3	Vergleichsbehandlung: kurzwirksames Humaninsulin oder jeweils ein anderes der drei oben genannten Insulinanaloga, auch als Fertiggemisch aus kurz- und langwirksamen Bestandteilen, wie unter 4.1.2 definiert
E4	Aus den im Abschnitt 4.1.3 formulierten Therapiezielen abgeleitete Zielgrößen
E5	Randomisierte, kontrollierte Studie (verblindet oder unverblindet)
E6	Behandlungsdauer ≥ 24 Wochen (bei Cross-Over-Studien je Behandlungsarm)
E7	Publikationssprache Deutsch, Englisch, Französisch, Niederländisch, Portugiesisch oder Spanisch
E8	Applikationsort: subkutan
E9	Optionen für eine Kombination mit anderen Blutzucker senkenden Behandlungen (siehe auch 4.1.2):
	- in beiden Gruppen keine zusätzliche Blutzucker senkende Behandlung
	 in beiden Gruppen vergleichbare und in Deutschland verfügbare und ggf. zugelassene Blutzucker senkende Behandlung

Ausschlusskriterien Al Tierexperimentelle Studien

- A2 Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformation
- A3 Keine Volltext-Publikation verfügbar^a
- A4 Unterschiedlicher Applikationsmodus der Prüfintervention und Vergleichsbehandlung (z.B. Insulinpumpentherapie [CSII] vs. multiple subkutane Injektion)

a: Als Volltext-Publikation gilt in diesem Zusammenhang auch die nicht vertrauliche Weitergabe eines Studienberichts an das Institut oder die nicht vertrauliche Bereitstellung eines Berichts über die Studie, die den Kriterien des CONSORT-Statements [14] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht.

4.2 Informationsbeschaffung

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

4.2.1 Literaturrecherche

In folgenden Quellen wurde nach relevanten und vollständig veröffentlichten Studien gesucht:

- bibliographische Datenbanken: Medline, EMBASE, CENTRAL
- Literaturverzeichnisse relevanter Sekundärpublikationen (HTA-Berichte, systematische Übersichten, Meta-Analysen)

Suche in bibliographischen Datenbanken

Die Zitate wurden anhand ihres Titels und, sofern vorhanden, Abstracts von zwei Reviewern unabhängig voneinander hinsichtlich ihrer Relevanz bewertet. Publikationen, die von beiden Reviewern als potenziell relevant erachtet wurden, wurden an Hand ihres Volltextes auf Relevanz geprüft. Zitate, die nur von einem Reviewer als potenziell relevant erachtet wurden, wurden von beiden Reviewern nochmals gesichtet und anschließend nach Diskussion entweder als irrelevant bezeichnet oder ebenfalls an Hand ihres Volltextes auf Relevanz geprüft.

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 Literaturverzeichnissen von Sekundärpublikationen

Die Literaturverzeichnisse relevanter Sekundärartikel wurden bzgl. weiterer Primärpublikationen durchsucht. Die Suche nach relevanten Sekundärpublikationen (systematische Übersichten, Meta-Analysen und HTA-Berichte) erfolgte in den Datenbanken Medline und EMBASE parallel zur Suche nach relevanter Primärliteratur mittels geeigneter Formulierung der Suchstrategie (siehe Anhang B). Zusätzlich wurde 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.

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), Aventis Pharma Deutschland GmbH, Bad Soden am Taunus (Insulin

Glulisin) und Lilly Deutschland GmbH, Bad Homburg (Insulin Lispro); Anfragedatum jeweils 29.4.2005.

- Suche nach Studienberichten abgeschlossener Studien in via Internet öffentlich zugänglichen Studienregistern der Hersteller (http://www.lillytrials.com, Zugriff am 12.6.2005) und des US-amerikanischen Verbandes der pharmazeutischen Industrie (Pharmaceutical Research and Manufacturers of America, PhRMA, http://www.clinicalstudyresults.org, Zugriff am 12.6.2005)
- Suche auf den Internetseiten http://www.fda.gov (Zugriff am 12.6.2005) und http://www.fda.gov (Zugriff am 12.6.2005) nach öffentlich zugänglichen Dokumenten der europäischen (EMEA) und US-amerikanischen (FDA) Zulassungsbehörde.

4.2.3 Suche nach zusätzlichen Informationen zu relevanten Studien

In den durch die im Abschnitt 4.2.2 beschriebenen Schritte erhaltenen Dokumenten wurden zusätzliche Informationen zu bereits identifizierten, publizierten Studien gesucht. Darüber hinaus wurden die Erstautoren Altuntas, Anderson, Bastyr, Dailey und Ross am 20.6.2005/21.6.2005 sowie, als Erinnerung, am 29.7.2005 angeschrieben und um Angabe zusätzlicher Informationen gebeten.

4.2.4 Einholung von Stellungnahmen und wissenschaftliche Anhörung

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

- 1. im Vorbericht fehlende Originalstudien,
- 2. im Vorbericht fehlerhafte Bewertung von Originalstudien.

Nach Abschluss der Stellungnahmenfrist erfolgte eine wissenschaftliche Anhörung, in der einzelne Aspekte der eingegangenen Stellungnahmen hinsichtlich ihrer Relevanz für den Abschlussbericht diskutiert wurden.

4.3 Studienbewertung

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 Studien- und Publikationsqualität
- Bewertung der Konsistenz der Informationen innerhalb der Publikation und zwischen den Informationsquellen (z.B. Publikation und Angaben in Zulassungsdokumenten).

Am Ende dieses dreischrittigen Prozesses wurde unter Berücksichtigung der Studien- und Publikationsqualität sowie der Konsistenz der Informationen abschließend für jede Studie entschieden, ob die jeweilige Studie Eingang in die Nutzenbewertung findet und daher eine detaillierte Beschreibung im Abschlussbericht erfolgt.

4.3.1 Datenextraktion

Die Extraktion der Daten publizierter Studien wurde anhand von standardisierten Datenextraktionsbögen von zwei Reviewern unabhängig voneinander vorgenommen. Ein Muster-Extraktionsbogen findet sich in Anhang C. Beide Reviewer erstellten dann unter Zugrundelegung dieser Extraktionsbögen einen gemeinsamen Datenextraktionsbogen. Etwaige Diskrepanzen im ersten Bewertungsschritt wurden zuvor durch Diskussion zwischen den Reviewern aufgelöst. Der konsentierte Extraktionsbogen bildete neben den zu den relevanten Studien verfügbaren Publikationen die Grundlage für die Erstellung des vorliegenden Berichts.

4.3.2 Studien- und Publikationsqualität

Angaben zu folgenden wesentlichen Aspekten der Studienqualität wurden systematisch extrahiert:

- Randomisierungsprozess,
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (concealment of allocation),
- Verblindung der Behandelnden, der Behandelten und der Endpunkterhebung.

Darüber hinaus wurde unter Berücksichtigung dieser und anderer, im Einzelfall dann jeweils dargestellter 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 "groben Mängeln" wäre die Gesamtaussage grundsätzlich in Frage zu stellen, auch wenn die Mängel behoben würden. Da wie oben beschrieben 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.

4.3.3 Konsistenz der Informationen

An die Datenextraktion schloss sich ggf. ein Abgleich mit Informationen, die durch die in den Abschnitten 4.2.2 und 4.2.3 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.

4.4 Studiensynthese

Aspekte des Studiendesigns, der Studienqualität und die Ergebnisse der Studien wurden jeweils für den gesamten Studienpool zusammenfassend dargestellt.

4.4.1 Meta-Analyse

Eine Datenaggregierung 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 biometrische Qualitätsbewertung (siehe Abschnitt 4.3.2),
- sofern möglich 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 wird.

4.4.3 Subgruppenanalyse

Subgruppenanalysen waren für die folgenden Merkmale vorgesehen, sofern sinnvoll und möglich:

- Geschlecht
- Alter
- Begleiterkrankungen
- ggf. unterschiedliche Diabetes-Diagnose-Definitionen
- zusätzliche Blutzucker senkende Therapie
- 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 haben sich im Vergleich zu der im Berichtsplan vorab dargestellten Methodik Änderungen ergeben. Diese betreffen 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 wesentlichen Änderungen sind im Folgenden aufgelistet, zum einen für den Zeitraum bis zur Erstellung des Vorberichts, zum anderen für den Zeitraum nach Veröffentlichung des Vorberichts.

4.5.1 Änderungen bis zur Erstellung des Vorberichts

Inhaltliche Änderungen im Vergleich zum vorab geplanten Vorgehen

- Suche nach nicht publizierten Studien sowie zusätzlichen Informationen zu publizierten Studien in Studienregistern und in öffentlich verfügbaren Dokumenten von Zulassungsbehörden (EMEA und FDA).
- Kein direkter Zugriff auf Datenbestand der Cochrane Metabolic and Endocrine Disorders Review Group.
- Studienausschluss nach Bewertung der Studien- und Publikationsqualität einschließlich der Konsistenz der Informationen möglich.

Änderungen ohne wesentliche inhaltliche Konsequenz, da dem vorab geplanten Vorgehen entsprechend

- Vereinheitlichung der Formulierung der Therapieziele.
- Spezifizierung der Einschlusskriterien für Studien mit Mischinsulinen.
- Hinweis auf Aufnahme auch nicht verblindeter Studien in die Nutzenbewertung (solche Studien waren auch laut Berichtsplan nicht ausgeschlossen, es wird jetzt jedoch gesondert darauf hingewiesen).
- Aufnahme des Einschlusskriteriums E9 in die Übersichtstabelle der Einschlusskriterien. Dieses Kriterium wurde im Berichtsplan zwar im Text, nicht jedoch in der Übersichtstabelle aufgeführt.
- Spezifizierung des Begriffs "Volltextpublikation" für Studien, die zum Zeitpunkt der Berichtserstellung noch nicht in einer Fachzeitschrift veröffentlicht wurden.
- Explizite Angabe der Prüfung der Konsistenz der Informationen.
- Explizite Angabe der Datenquellen zur Suche nach systematischen Übersichten, Meta-Analysen und HTA-Berichten

4.5.2 Änderungen nach Veröffentlichung 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.

Änderungen ohne wesentliche inhaltliche Konsequenz da dem vorab geplanten Vorgehen entsprechend

- Spezifizierung des Begriffs "zusätzliche Blutzucker senkende Therapie"
- Spezifizierung der Behandlungsdauer für Cross-Over-Studien
- Separater Abschnitt zur Darstellung der Einholung von Stellungnahmen und Durchführung einer wissenschaftlichen Anhörung

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 in wie weit vorab geplante Meta-Analysen sowie Sensitivitäts- und Subgruppenanalysen durchgeführt wurden, und was ihr jeweiliges Ergebnis ist.

5.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung

5.1.1 Literaturrecherche

Die Suche in den bibliographischen Datenbanken erfolgte in drei Schritten:

- 1. Erstrecherche am 15. April 2005,
- 2. Korrektur der Erstrecherche für die Datenbank CENTRAL am 14. Mai 2005*,
- 3. Nachrecherche am 10. Juni 2005 nach Fertigstellung des Berichtsplans.

Alle Suchstrategien sind im Anhang B aufgeführt.

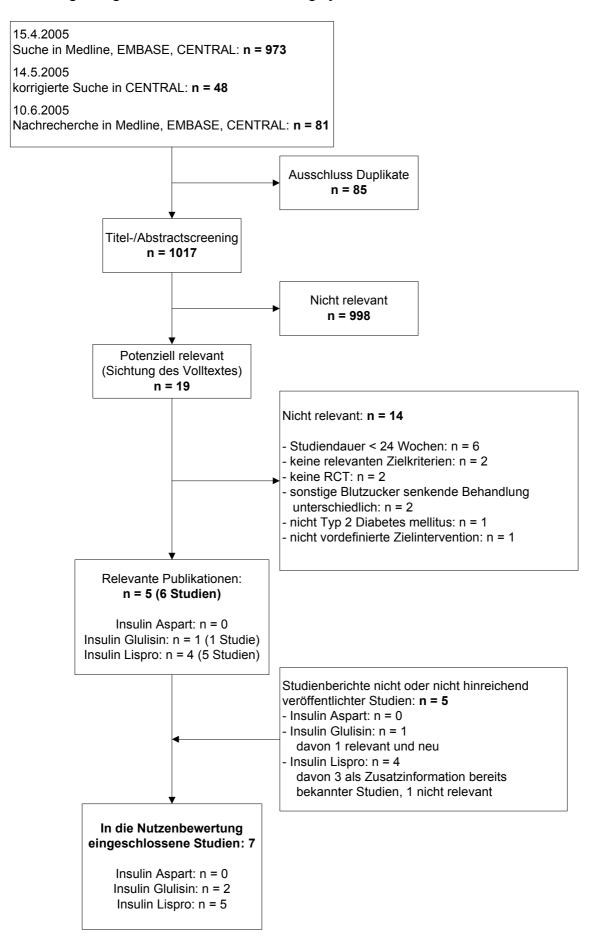
Das Ergebnis der Suche ist in Abbildung 1 dargestellt. Nach Aussortierung von Duplikaten ergaben sich zunächst 1017 Treffer. Von diesen wurden 995 Zitate von beiden Reviewern übereinstimmend und weitere 3 nach Diskussion im Konsens als nicht relevant eingestuft. Von den verbleibenden 19 Publikationen wurden 5 Publikationen von beiden Reviewern übereinstimmend als relevant identifiziert (Anhang A.1). Die Zitate der 14 im Volltext gesichteten, nicht relevanten Publikationen finden sich mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes im Anhang A.2.

Die Suche nach relevanter Sekundärliteratur erfolgte am 15.4.2005 und erneut am 10.6.2005 und identifizierte insgesamt 19 systematische Übersichten, Meta-Analysen bzw. HTA-Berichte (siehe Anhang A.3). In keiner dieser Publikationen wurden zusätzliche relevante Primärstudien identifiziert.

betroffenen Referenzen wurden mittels der korrigierenden Recherche identifiziert und dem Suchergebnis hinzugefügt.

^{*} In der ersten Recherche am 15. April 2005 wurde fälschlicher Weise auch für die CENTRAL-Datenbank eine AND-Verknüpfung mit dem Abfragekomplex "Studientyp" vorgenommen. Die von diesen Einschränkungen

Abbildung 1: Ergebnis der Recherche in bibliographischen Datenbanken



5.1.2 Studienregister

Unter http://www.lillytrials.com fanden sich Synopsen von drei bereits durch die Literaturrecherche identifizierten, den Einschlusskriterien entsprechenden Studien (Studiennummern: Z012, Z014, Z016). Die Studien Z012 und Z014 wurden zusammengefasst in der Publikation Anderson 1997 berichtet, die Studie Z016 in Bastyr 2000.

Unter http://www.clinicaltrialresults.org fanden sich folgende für den Bericht weitere Informationen liefernde Dokumente:

- zu Insulin Aspart: Hinweis auf eine potenziell relevante, nach Angaben im Studienregister bislang nicht publizierte Studie (BIASP-1466).
- zu Insulin Glulisin: keine.
- zu Insulin Lispro: Verweise auf das oben genannte Studienregister der Firma Lilly, keine zusätzlichen Informationen.

5.1.3 Öffentliche Unterlagen von Zulassungsbehörden

Unter http://www.emea.eu.int fanden sich folgende für den Bericht weitere Informationen liefernde Dokumente:

- zu Insulin Aspart: Scientific Discussion zu NovoRapid vom 1.9.2004; Hinweis auf eine potenziell relevante Phase-III-Studie ANA/DCD/037/USA (im Weiteren "037" genannt), kein Publikationsort genannt.
- zu Insulin Glulisin: Scientific Discussion unbekannten Datums (zuletzt geändert: 16.2.2005); Hinweis auf eine relevante Studie (3002); wurde in der Literaturrecherche bereits identifiziert (Dailey 2004).
- zu Insulin Lispro:
 - o Scientific Discussion zu Humalog vom 1.7.2004; Hinweis auf 4 potenziell relevante und im Studienregister der Firma Lilly noch nicht veröffentlichte klinische Studien (IOBJ, IOCF, IODQ, IONS); kein Publikationsort genannt. Informationen zu diesen Studien wurden bei der Firma Lilly am 17.6.2005 angefragt. Nach Angaben der Firma Lilly vom 21.6.2005 sind alle Studien publiziert. Nach Sichtung dieser Publikationen wurden alle 4 Studien wegen fehlender Relevanz für den vorliegenden Bericht (keine Studie wurde mit Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus durchgeführt) ausgeschlossen.
 - O Scientific Discussion unbekannten Datums (zuletzt geändert: 23.4.2001) zu Humalog Mix; Hinweis auf eine potenziell relevante Studie ohne Nennung einer Studiennummer; kein Publikationsort genannt. Informationen zu dieser Studie wurden bei der Firma Lilly am 4.7.2005 angefragt. Nach Angaben der Firma Lilly vom 14.7.2005 entspricht diese der Studie IODI. Als Publikation wurde der auch durch die Literaturrecherche identifizierte Artikel von Roach et al. 2001 angegeben. Diese Studie wurde wegen zwischen den Gruppen unterschiedlicher, zusätzlicher Blutzucker senkender Behandlung ausgeschlossen (siehe Anhang A.2).

Unter http://www.fda.gov fanden sich folgende für den Bericht weitere Informationen liefernde Dokumente:

- zu Insulin Aspart:
 - o zum Zulassungsantrag 20-986: Medical Review vom 13.8.1999 und Statistical Review vom 10.8.1999; Hinweis auf die in den EMEA-Dokumenten bereits genannte Studie 037; kein Publikationsort genannt.
 - o zum Zulassungsantrag 20-986/SE3-003: Medical Review vom 20.12.2001; kein Hinweis auf relevante Studien enthalten.
- zu Insulin Glulisin: Medical Review und Statistical Review zum Zulassungsantrag 21-629; Hinweis auf die in den EMEA-Dokumenten bereits genannte Studie 3002, zusätzlich auf eine weitere potenziell relevante Studie (3005); kein Publikationsort genannt.
- zu Insulin Lispro: Medical Review zu den Zulassungsanträgen 21-017 und 21-018;
 Hinweis auf die in den EMEA-Dokumenten bereits genannte Studie IODI; kein Publikationsort genannt.

5.1.4 Anfrage an Hersteller

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 3005; Übermittlung am 15.9.2005
- Firma Lilly Deutschland GmbH, Bad Homburg (Insulin Lispro): Studienberichte der Studien Z012, Z014, Z016 und IODI; Übermittlung am 29.8.2005

Von der Firma Novo Nordisk Pharma GmbH, Mainz (Insulin Aspart), wurden trotz mehrfacher Anfrage keine relevanten, nicht vertraulichen Informationen zur Verfügung gestellt. Bezogen auf die Studie 037 wurde lediglich auf ein bereits im Jahr 1999 veröffentlichtes Abstract verwiesen [15]. Die dort enthaltenen Informationen waren für den Eingang in die Nutzenbewertung nicht ausreichend.

5.1.5 Anfrage an Autoren

Von folgenden Autoren lagen zum Zeitpunkt der Erstellung des Abschlussberichts zusätzliche, für die Nutzenbewertung relevante Informationen vor:

- George Dailey zur Studie 3002.

Die Angaben des Autors sind in Anhang D dokumentiert.

Alle übrigen Autoren beantworteten die Anfragen des Instituts nicht oder gaben keine relevanten zusätzlichen Informationen. Dies ist ebenfalls in Anhang D dokumentiert.

5.1.6 Informationen aus Stellungnahmen und wissenschaftlicher Anhörung

Aus der Einholung von Stellungnahmen und der sich daran anschließenden wissenschaftlichen Anhörung ergaben sich folgende zusätzliche, für die Nutzenbewertung relevante Informationen:

- Zur Studie BIASP-1466 wurde eine Abstractpublikation vorgelegt [16], aus der hervorging, dass die Studie auf Grund zu kurzer Beobachtungsdauer nicht den Einschlusskriterien genügt.

Weitere im Rahmen der Stellungnahmen und der wissenschaftlichen Anhörung vorgebrachte Aspekte werden im Abschnitt 7 "Diskussion" und im Anhang E "Protokoll der wissenschaftlichen Anhörung" aufgegriffen.

5.1.7 Resultierender Studienpool

Tabelle 1 zeigt den aus den verschiedenen Schritten der Informationsbeschaffung resultierenden Pool von Studien sicherer oder potenzieller Relevanz. In die Bewertung eingeschlossen wurden alle relevanten Studien, zu denen eine Volltextpublikation gemäß der in Abschnitt 4.1.6 genannten Definition vorlag.

Tabelle 1: Studienpool

Insulinanalogon	Relevant	Volltextpublikati	Einschluss		
Studie		Publikation ^b	Studienbericht	– in den Bericht	
Aspart					
037	potenziell	nein	nein	nein	
Glulisin					
3002	ja	ja: Dailey 2004	nein	ja	
3005	ja	nein	ja	ja	
Lispro					
Z012	ja	ja: Anderson 1997 ^c	ja	ja	
Z014	ja	ja: Anderson 1997 ^c	ja	ja	
Z016	ja	ja: Bastyr 2000	ja	ja	
Canadian Lispro Study	ja	ja: Ross 2001	nein	ja	
Altuntas 2003	ja	ja: Altuntas 2003	nein	ja	

a: Wie in Abschnitt 4.1.6 definiert.

Für die einzelnen Informationsquellen werden im Weiteren folgende Begriffe verwendet: "Publikation" für öffentlich zugängliche Dokumente in Fachzeitschriften; "Studienberichte" für von den Herstellern übermittelte, ausführliche Studienberichte (siehe Abschnitt 5.1.4). 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, sofern 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 in sonstigen Dokumenten (z.B. öffentlich zugängliche Zulassungsunterlagen) wurden nur im Ausnahmefall herangezogen; dies wurde an den entsprechenden Stellen vermerkt.

b: Hierunter sind öffentlich zugängliche Publikationen in Fachzeitschriften zu verstehen.

c: Nur eingeschränkt verwendbar, da gepoolte Analyse der Studien Z012 und Z014.

5.2 Eingeschlossene Studien

5.2.1 Studiendesign und -population

In den Tabellen 2 bis 5 sind Angaben zum Design der sieben in den Bericht eingeschlossenen Studien sowie zum jeweils eingeschlossenen Patientenkollektiv aufgeführt.

In allen Studien wurde in einem offenen Studiendesign die Gabe eines kurzwirksamen Insulinanalogons mit der Gabe von Humaninsulin verglichen, jeweils additiv zur Behandlung mit einem in beiden Gruppen hinsichtlich Zubereitung und Applikationsschema identischen Verzögerungsinsulin. Fünf der sieben Studien untersuchten Insulin Lispro vs. Humaninsulin, zwei Studien untersuchten Insulin Glulisin vs. Humaninsulin. Zu Insulin Aspart fand sich keine relevante, vollständig publizierte Studie. In der dreiarmigen Studie von Altuntas 2003 wurde zusätzlich die Kombinationsbehandlung von Lispro und Metformin untersucht. Dieser Behandlungsarm ging nicht in die weitere Bewertung ein. Relevante Studien zu Fertigmischungen aus lang- und kurzwirksamen Insulinen (Mischinsuline) oder direkte Vergleichsstudien zwischen den Insulinanaloga fanden sich nicht.

Mit einer maximalen Beobachtungsdauer von 12 Monaten (ausschließlich Studien mit Insulin Lispro: Z012, Z014 und Z016) war keine der Studien auf den Nachweis der Effektivität oder Sicherheit des jeweiligen Prüfpräparates über mehrere Jahre ausgelegt. Beide Studien mit Insulin Glulisin hatten eine Beobachtungsdauer von 26 Wochen.

Die Zahl der eingeschlossenen Patienten lag in den Studien zu Insulin Lispro zwischen 40 (Altuntas 2003) und 375 (Z016). Insgesamt wurden 858 Patienten in die fünf relevanten Lispro-Studien eingeschlossen gegenüber 1766 in den beiden Studien mit Glulisin.

Die vorliegenden Studien zu Insulin Lispro schlossen entweder Patienten mit bestehender Insulintherapie, Insulin naive Patienten oder Patienten mit so genanntem "OAD-Versagen" (unzureichende Blutzuckersenkung trotz maximaler Dosis oraler Antidiabetika) ein. Im Gegensatz dazu wurden in den beiden Glulisin-Studien ausschließlich Patienten untersucht, die zuvor über einen Zeitraum von mindestens 6 Monaten mit Insulin behandelt worden waren. Keine der sieben Studien untersuchte Patienten mit neu diagnostiziertem Diabetes mellitus.

Die Geschlechterverteilung war in allen Studien annähernd gleich. Das mittlere Alter lag in allen Studien zwischen 55 und 60 Jahren.

Tabelle 2: Eingeschlossene Studien – Übersicht

Insulinanalogon Studie	Studiendesign	Studiendauer	Zahl der Patienten	Ort und Zeitraum der Durchführung	Relevante Zielkriterien ^a
Lispro					
Z012	RCT, parallel, offen	12 Monate + 2-4 Wochen Run-In-Phase	72 [Lispro] 73 [Humaninsulin]	USA, Südafrika, Belgien, Kanada 1992-1993	primäres Zielkriterium: unklar ^b relevant: Hypoglykämierate (auch Angaben zum Schweregrad), unerwünschte Ereignisse, HbA1c
Z014	RCT, parallel, offen	12 Monate + 2-4 Wochen Run-In-Phase	73 [Lispro] 77 [Humaninsulin]	USA, Deutschland, Niederlande, Südafrika, Australien, Israel 1992-1993	primäres Zielkriterium: unklar ^b relevant: Hypoglykämierate (auch Angaben zum Schweregrad), unerwünschte Ereignisse, HbA1c
Z016	RCT, parallel, offen	12 Monate	186 [Lispro] ^c 189 [Humaninsulin] ^c	USA, Europa, Kanada, Südafrika 1993-1994	primäres Zielkriterium: unklar ^b relevant: Hypoglykämierate (auch Angaben zum Schweregrad), Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse, HbA1c
Canadian Lispro Study	RCT, parallel, offen	5,5 Monate ^d	70 [Lispro] 78 [Humaninsulin]	Kanada Zeitraum unklar	primäres Zielkriterium: nicht genannt relevant: Hypoglykämierate (gesamt und nächtliche), Lebensqualität (DQOL), HbA1c ^e
Altuntas 2003	RCT, parallel, offen	6 Monate	20 [Lispro] 20 [Humaninsulin]	Türkei Zeitraum unklar	primäres Zielkriterium: nicht genannt relevant: Hypoglykämierate, unerwünschte Ereignisse, HbA1c ^e
Glulisin					
3002	RCT, parallel, offen	26 Wochen + 4 Wochen Run-In-Phase	435 [Glulisin] ^f 441 [Humaninsulin] ^f	USA, Kanada, Australien Zeitraum unklar	primär: Änderung des HbA1c außerdem: Hypoglykämierate (auch nächtliche und schwerwiegende), unerwünschte Ereignisse, Therapiezufriedenheit ^g
3005	RCT, parallel, offen	26 Wochen + 4 Wochen Run-In-Phase	448 [Glulisin] ^f 442 [Humaninsulin] ^f	Europa, Ozeanien, Argentinien, Südafrika, Israel 2001-2003	primär: Änderung des GHb außerdem: Hypoglykämierate (auch nächtliche und schwerwiegende), unerwünschte Ereignisse, Therapiezufriedenheit (DTSQ)

fortgesetzt

Tabelle 2: Eingeschlossene Studien – Übersicht (Fortsetzung)

- a: Angabe des jeweiligen primären Zielkriteriums und derjenigen Endpunkte, die zu den in Abschnitt 4.1.3 genannten patientenrelevanten Therapiezielen Informationen liefern.
- b: Widersprüchliche Angaben im jeweiligen Studienbericht; siehe auch nachfolgender Text.
- c: Angaben laut Studienbericht; Angabe in Publikation: n=182 [Lispro], n=183 [Humaninsulin].
- d: Keine Angaben zur Laufzeit in Wochen; 5,5 Monate entsprechen min. 23,6 Wochen, max. 24,1 Wochen.
- e: Keine Angaben zur Wertigkeit der genannten Zielkriterien (primäres / sekundäres Zielkriterium).
- f: Angabe der Anzahl der Patienten, die mindestens einmal die Studienmedikation erhielten; in beiden Studien 3002 und 3005 wurden zusätzlich 2 Patienten randomisiert, erhielten aber keine Studienmedikation und gingen auch nicht in die primäre Auswertung ein.
- g: Laut übereinstimmenden Angaben in den öffentlich zugänglichen Zulassungsunterlagen der FDA und EMEA (siehe Abschnitt 5.1.3).

DQOL: Diabetes Quality Of Life Questionnaire. DTSQ: Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire. GHb: Glykolisiertes Hämoglobin. RCT: randomisierte kontrollierte Studie.

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

Tabelle 3: Diabetes bezogene Ein- / Ausschlusskriterien

Insulinanalogon Studie Diagnosestellung		Wesentliche Ein- / Ausschlusskriterien			
Lispro					
Z012	nach WHO 1980	E: Insulintherapie seit mindestens 2 Monaten vor Studienbeginn A: Behandlung mit OAD; Insulinpumpen-Therapie			
Z014	nach WHO 1980	E: Insulintherapie seit mindestens 2 Monaten vor Studienbeginn A: Behandlung mit OAD; Insulinpumpen-Therapie			
Z016	nach WHO 1980	E: Insulintherapie seit höchstens 2 Monaten vor Studienbeginn A: Insulinpumpen-Therapie			
Canadian Lispro Study	k.A.	E: OAD Versagen A: Langzeitinsulintherapie; schwerwiegende Retinopathie oder Neuropathie, > zwei schwere Hypoglykämien in den letzten 12 Monaten			
Altuntas 2003	nach ADA 1997	E: OAD Versagen (unzureichende Blutzuckersenkung trotz maximaler Sulfonylharnstoffdosis)			
Glulisin					
3002	k.A.	E: Insulintherapie seit mindestens 6 Monaten vor Studienbeginn; HbA1c 6%-11%			
3005	Diabetes mellitus Typ 2 laut Krankenakte	E: Insulintherapie seit mindestens 6 Monaten vor Studienbeginn; HbA1c 6%-11%			
		A: Behandlung mit Gliniden oder Glitazonen in den letzten 4 Wochen vor Studieneinschluss; aktive proliferative Retinopathie			

Tabelle 4: Zielwerte und Therapieschemata der Blutzucker senkenden Behandlung

Insulinanalogon Studie	Therapieziel ^a	Insulin Insulinanalogon ^b	Sonstige Blutzucker senkende Behandlung	
		Insumanaiogon	Verzögerungsinsulin	Denandiung
Lispro				
Z012	< 140 mg/dl nüchtern und < 180 mg/dl 2 Stunden postprandial (Selbstmessung)	vor jeder Mahlzeit	<i>UL 1-2x / Tag</i>	keine erlaubt
Z014	< 140 mg/dl nüchtern und < 180 mg/dl 2 Stunden postprandial (Selbstmessung)	vor jeder Mahlzeit	<i>NPH 1-2x / Tag</i>	keine erlaubt
Z016	< 140 mg/dl nüchtern und < 180 mg/dl 2 Stunden postprandial (Selbstmessung)	vor jeder Mahlzeit	NPH oder UL 1-2x/Tag	keine erlaubt
Canadian Lispro Study	< 160 mg/dl 2 Stunden postprandial (Selbstmessung)	morgens und abends	NPH morgens und abends	unklar
Altuntas 2003	< 160 mg/dl 2 Stunden postprandial (Selbstmessung)	vor jeder Mahlzeit	NPH abends	unklar
Glulisin				
3002	120-160 mg/dl 2 Stunden postprandial (Selbstmessung); zusätzlich NPH-Titration, Ziel: 90-120 mg/dl präprandial (Selbstmessung)	morgens und abends	NPH 2x / Tag	OAD erlaubt
3005	120-160 mg/dl 2 Stunden postprandial (Selbstmessung); zusätzlich NPH-Titration, Ziel: 90-120 mg/dl präprandial (Selbstmessung)	morgens und abends	NPH 2x / Tag	OAD außer Gliniden und Glitazonen erlaubt, Dosierung sollte während der Studie möglichst beibehalten werden

NPH: neutrales Protamin Hagedorn. UL: Ultralente. OAD: orale Antidiabetika.

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

<sup>a: Angaben als Blutglukose-Konzentrationen.
b: Zeitpunkt der Applikation: Lispro jeweils unmittelbar vor der Mahlzeit außer Canadian Lispro Study (15 Minuten vor der Mahlzeit); Glulisin: 0-15 Minuten vor der Mahlzeit; Humaninsulin: 30-45 Minuten vor der Mahlzeit.</sup>

Tabelle 5: Demographische und Diabetes bezogene Basisdaten

Insulinanalogon Studie	N	Alter [Jahre] ^a	Gescl w[%]	nlecht m[%]	Diabetesdauer [Jahre] ^a	HbA1c [%] ^a	$\frac{BMI}{[kg/m^2]^a}$
Lispro							
Z012							
Lispro	72	56	50	50	11	8,7 (1,5)	29
Humaninsulin	73	57	44	56	12	8,8 (1,8)	28
Z014							
Lispro	73	56	48	52	14	8,8 (1,4)	28
Humaninsulin	77	55	51	49	12	9,0 (1,6)	29
Z016 ^b		56 (10) ^c			8 (7) ^c		28 (4) ^c
Lispro	186	55	43	57	8	$9,5 (1,9)^d$	28
Humaninsulin	189	57	44	56	8	$9,6 (1,8)^d$	28
Canadian Lispro Study							
Lispro	70	59 (8)	63	37	11 (8)	10,7 (1,7)	28 (8)
Humaninsulin	78	58 (9)	62	38	11 (7)	10,6 (1,8)	27 (9)
Altuntas 2003							
Lispro	20	55 (34)	k.	A.	6	unklar ^e	31
Humaninsulin	20	55 (34)	k.	A.	10	unklar ^e	31
Glulisin							
3002							
Glulisin	435	59 (10)	44	56	15 (8)	7,6 (0,9)	35 (7)
Humaninsulin	441	58 (10)	50	50	13 (8)	7,5 (1,0)	35 (7)
3005							
Glulisin	448	60 (9)	52	48	14 (8)	7,6 (0,9) ^f	31 (5)
Humaninsulin	442	60 (10)	49	51	13 (7)	7,5 (0,9) ^f	31 (5)

fortgesetzt

Tabelle 5: Demographische und Diabetes bezogene Basisdaten (Fortsetzung)

- a: Mittelwerte, ggf. gerundet, mit Angabe der Standardabweichung in Klammern, sofern verfügbar.
- b: Angaben für die einzelnen Gruppen aus Studienbericht, da diese in der Publikation Bastyr 2000 fehlen.
- c: Angabe für die gesamte Population, keine Angabe der Standardabweichung für die einzelnen Gruppen.
- d: Zeitpunkt der Messung: 2 Wochen nach Randomisierung.
- e: Divergente Angaben zu Basisdaten in der Publikation (Tabellen 1 und 3 sowie Angaben im Text).
- f: Angabe für GHb.
- w: weiblich. m: männlich. BMI: body mass index. k.A.: keine Angabe. GHb: glykolisiertes Hämoglobin.

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

5.2.2 Studien- und Publikationsqualität

Eine Übersicht über Kriterien der Studien- respektive Publikationsqualität gibt Tabelle 6. Fünf der sieben Studien hatten generell grobe und lediglich zwei Studien (beide Glulisin-Studien, Studie 2002 und Studie 3005) hatten leichte Qualitätsmängel. Ungeachtet dessen fanden sich bei allen sieben Studien, auch den Studie 3002 und 3005, bei einzelnen relevanten Endpunkten erhebliche Mängel, die im jeweiligen Abschnitt dargestellt und hinsichtlich ihrer Konsequenz für die Validität des Ergebnisses bewertet werden.

Das Merkmal "grobe Mängel" ergab sich für die Studien Z012, Z014 und Z016 insbesondere durch widersprüchliche Angaben zum primären Zielkriterium der Studie im jeweiligen Studienbericht. So wurde an einer Stelle der "postprandiale Blutzuckerwert" als "primary efficacy variable" bezeichnet, während er für die Fallzahlberechnung / Poweranalyse nicht relevant war, sondern die drei Parameter: "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 Z012, Z014 und Z016 gleichermaßen zu. Die Publikationen Ross 2001 (Canadian Lispro Study) und Altuntas 2003 enthielten keinerlei Angaben dazu, welches Zielkriterium das jeweils primäre war. Auch Angaben zur Fallzahlplanung fanden sich jeweils nicht. Zur Canadian Lispro Study fanden sich darüber hinaus keine Ergebnisse zum prädefinierten Zielkriterium "schwere Hypoglykämien".

Ausführlichere Angaben zum gesamten Randomisierungsprozess einschließlich Festlegung des Zuteilungsverfahrens (z.B. einer Randomisierungsliste) fanden sich lediglich in den Studienberichten der Studien Z012, Z014 und Z016 sowie für die Studien 3002 und 3005. In allen drei Studien wurde an Hand einer computergenerierten Randomisierungsliste zentral die Gruppenzuteilung vorgenommen. Zu den beiden anderen Lispro-Studien fanden sich diesbezüglich keine Informationen. Die Randomisierung wurde in den beiden Glulisin-Studien stratifiziert nach OAD-Einnahme zentral vorgenommen.

In allen Studien waren Patienten und Behandelnde nicht verblindet. Für alle Studien wurde als Grund hierfür der unterschiedliche Spritz-Ess-Abstand angegeben. Die fehlende Verblindung von Patienten und Behandelnden ist in Bezug auf die Bewertung verschiedener in den Studien berichteter Endpunkte, insbesondere Hypoglykämien, ein schwerwiegender Qualitätsmangel, zumal doppelt verblindete Kurzzeitstudien mit kurzwirksamen Insulinanaloga bereits durchgeführt wurden [17]. Dieser Mangel wird dadurch verstärkt, dass auch die Erhebung der für den vorliegenden Bericht primär relevanten Zielkriterien nicht verblindet erfolgte. Eine Begründung für dieses Vorgehen fand sich in keiner der vorliegenden Publikationen.

Die Fallzahlplanung war für alle Studien außer der Canadian Lispro Study und Altuntas 2003 adäquat beschrieben.

Die Angaben zu Studienabbrechern in den Studien Z012 und Z014 waren ausreichend transparent. Im Gegensatz dazu waren zur Studie Z016 die aus der Publikation von Bastyr 2000 und dem Studienbericht erhältlichen Angaben erheblich diskrepant. Die Angaben zur Canadian Lispro Study in der Publikation von Ross 2001 und zur Studie 3002 von Dailey 2004 waren ebenfalls nicht hinreichend transparent. Im Studienbericht der Studie 3005 war

dies zwar der Fall, allerdings unterschied sich die Rate der Studienabbrecher zwischen den Behandlungsgruppen auffällig, was insbesondere für die Bewertung des Zielkriteriums "schwerwiegende Hypoglykämien" relevant war (siehe dort).

Darüber hinaus fanden sich bei allen Studien für wesentliche Parameter diskrepante Angaben innerhalb der verfügbaren Publikationen (einschließlich des jeweiligen Studienberichts) und/oder zwischen den Publikationen. Die wesentlichen Diskrepanzen sind im Einzelnen an der entsprechenden Stelle, inbsbesondere im Ergebnisteil, nochmals dargestellt.

Tabelle 6: Studien- und Publikationsqualität

Insulinanalogon	Randomisierungs-		Verblindu	ng	Fallzahl-	Studienabbrecher	Konsistenz der	Studien-/ Publikations-	
Studie	prozess / Concealment of Allocation	Patient	Behan- delnder	Endpunkt- erhebung	- planung		Informationen	qualität ^a	
Lispro									
Z012	adäquat / adäquat	nein	nein	bzgl. Labor- parameter ja	adäquat beschrieben	[L]: 2 (3%); [H]: 2 (3%); Gründe genannt	nein ^b	grobe Mängel ^c	
Z014	adäquat / adäquat	nein	nein	bzgl. Labor- parameter ja	adäquat beschrieben	[L]: 5 (6%); [H]: 6 (7%); Gründe genannt	nein ^b	grobe Mängel ^c	
Z016	adäquat / adäquat	nein	nein	bzgl. Labor- parameter ja	adäquat beschrieben	laut Publikation: [L]: 25 (14%) [H]: 19 (10%); laut Studienbericht: [L]: 30 (16%), [H]: 28 (15%), Gründe genannt	nein ^d	grobe Mängel ^e	
Canadian Lispro Study	k.A./ k.A.	nein	nein	k.A.	k.A.	insgesamt 3% (n=5); Verteilung auf Gruppen unklar; Gründe genannt	nein	grobe Mängel ^f	
Altuntas 2003	k.A./ k.A.	nein	nein	k.A.	k.A.	keine	nein	grobe Mängel ^g	

fortgesetzt

Tabelle 6: Studien- und Publikationsqualität (Fortsetzung)

Insulinanalogon	Randomisierungs-		Verblindu	ng	Fallzahl-	Studienabbrecher	Konsistenz der Studien-/ Informationen Publikation	
Studie	prozess / Concealment of Allocation	Patient	Behan- delnder	Endpunkt- erhebung	- planung		iniormationen	Publikations- qualität ^a
Glulisin								
3002	adäquat/ adäquat	nein	nein	bzgl. HbA1c ja, sonst k.A.	adäquat beschrieben	[G]: 28 (6%); [H]: 36 (8%); Gründe genannt ^h	ja	leichte Mängel ⁱ
3005	adäquat/ adäquat	nein	nein	bzgl. HbA1c ja, sonst k.A.	adäquat beschrieben	[G]: 28 (6%); [H]: 14 (3%); Gründe genannt	ja	leichte Mängel ⁱ

- a: Ausprägungen siehe Abschnitt 4.3.2.
- b: Widersprüchliche Angaben zum primären Zielkriterium; in Anderson 1997 lediglich gepoolte Analyse der Studien Z012 und Z014 ohne Hinweis darauf.
- c: Da die Angaben zum "Primären Zielkriterium" widersprüchlich sind und dieses damit unklar bleibt.
- d: Bzgl. des Endpunkts "nächtliche Hypoglykämien" Diskrepanz zwischen Text und Abbildung in Bastyr 2000 (Kaplan-Meier-Analyse), allerdings fehlen in der Abbildung wesentliche Angaben (numbers at risk); Zielkriterium "nächtliche Hypoglykämien" laut Studienbericht nicht vorab definiert; Zahl randomisierter Patienten zwischen Publikation und Studienbericht unterschiedlich.
- e: Da die Angaben zum "Primären Zielkriterium" widersprüchlich sind und dieses damit unklar bleibt; zudem wird in Bastyr 2000 ein nicht prädefinierter Endpunkt berichtet (nächtliche Hypoglykämien), der sich im Studienbericht nicht findet; widersprüchliche Angaben zu der Subgruppe, in der Daten zur Lebensqualität erhoben wurden.
- f: Da primäres Zielkriterium nicht genannt wird und Angaben zum Randomisierungsprozess und zum Concealment of Allocation fehlen; zudem fehlen Angaben zum vorab definierten Zielkriterium "schwere Hypoglykämien".
- g: Da primäres Zielkriterium nicht genannt wird und Angaben zum Randomisierungsprozess und zum Concealment of Allocation fehlen; zudem an zentraler Stelle Dateninkonsistenz in der Publikation.
- h: Datenquelle: Statistical Review der FDA [18].
- i: Bezogen auf die Studie insgesamt. Darüber hinaus liegen spezielle Mängel hinsichtlich der Bewertung der einzelnen Endpunkte vor. Diese sind in den entsprechenden Abschnitten aufgeführt.
- k.A.: keine Angaben. [L]: Lispro. [H]: Humaninsulin. [G]: Glulisin.

5.3 Studienergebnisse

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 im Vergleich zur Behandlung mit Humaninsulin bezüglich der Verhinderung mikro- und makrovaskulärer Folgekomplikationen des Typ 2 Diabetes mellitus zu untersuchen. Hierzu gehören

- kardiale Morbidität und Mortalität
- zerebrale Morbidität und Mortalität
- gefäßbedingte nichtkardiale und nichtzerebrale Morbidität und Mortalität
- Erblindungsrate

unzureichende Angaben.

- Rate terminaler Niereninsuffizienzen mit Dialysenotwendigkeit
- Amputationsrate (Minor- und Majoramputationen).

Es bleibt daher für alle drei untersuchten kurzwirksamen Insulinanaloga unklar, ob sie diesbezüglich positiv, negativ oder neutral im Vergleich zu Humaninsulin abschneiden.

Gleiches gilt für die Gesamtmortalität. Die Angaben zu Todesfällen in den einzelnen Studien sind in Tabelle 7 aufgeführt. Keine der Studien war darauf ausgelegt und geeignet, den Effekt einer Behandlung mit kurzwirksamen Insulinanaloga auf die Gesamtsterblichkeit im Vergleich zur Behandlung mit Humaninsulin darzustellen. Aus den in den Studien beobachteten Mortalitätsraten lässt sich, auch in Gesamtschau, weder eine Gleichwertigkeit noch eine Überlegenheit einer der Behandlungsoptionen ableiten.

Tabelle 7: Todesfälle in den einzelnen Studien

	Todesfälle					
Insulinanalogon Studie	Insulinanalogon [N (%)]	Humaninsulin [N (%)]				
Lispro						
Z012	0 (0%)	0 (0%)				
Z014	0 (0%)	0 (0%)				
Z016	2 (1%)	0 (0%)				
Canadian Lispro Study	k.A.	k.A.				
Altuntas 2003	k.A.	k.A.				
Glulisin						
3002	1 (0,2%)	2 (0,5%)				
3005	2 (0,4%)	1 (0,2%)				

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

Im Studienbericht zur Studie 3005 mit Insulin Glulisin fand sich die Angabe, dass Hospitalisierungen auf Grund schwerwiegender unerwünschter Ereignisse bei 33 Patienten (7,4%) unter Insulin Glulisin und 36 Patienten (8,1%) unter Humaninsulin auftraten. Von diesen waren 0 (0%) bzw. 3 (0,7%) durch Hypoglykämien bedingt. Ein sicherer Nachweis für die Überlegenheit einer der Behandlungsoptionen ergibt sich hieraus nicht.

5.3.3 Hyperglykämie

Zur Häufigkeit hyperosmolarer bzw. ketoazidotischer Komata fanden sich weder in den öffentlich noch in den nicht öffentlich zugänglichen Publikationen ausführliche Angaben. Im Studienbericht der Studie Z016 wurde erwähnt, dass bei einem Patienten (0,5%) unter Insulin Lispro ein ketoazidotisches Koma auftrat.

Zu symptomatischen Hyperglykämien fanden sich in den Studienberichten Angaben im Rahmen der Auflistung unerwünschter Arzneimittelwirkungen. Die entsprechenden Angaben sind in Tabelle 8 aufgeführt. Ein sicherer Nachweis für die Überlegenheit einer der Behandlungsoptionen ergibt sich nicht.

Tabelle 8: Symptomatische und/oder schwerwiegende Hyperglykämien

	Symptomatische und/oder schwerwiegende Hyperglykämien			
Insulinanalogon Studie	Insulinanalogon [N (%)]	Humaninsulin [N (%)]		
Lispro				
Z012	0 (0%)	1 (1,4%)		
Z014	1 (1,4%)	1 (1,3%)		
Z016	3 (1,6%)	3 (1,6%)		
Canadian Lispro Study	k.A.	k.A.		
Altuntas 2003	k.A.	k.A.		
Glulisin				
3002	k.A.	k.A.		
3005	1 (0,2%)	0 (0%)		

k.A.: keine Angabe

5.3.4 Hypoglykämien und Blutzuckerkontrolle

Ausmaß der Blutzuckersenkung

Kontrollierte Studien, in denen eine intensivere mit einer weniger intensiven Blutzucker senkenden Insulin basierten Therapie verglichen wurde, haben wiederholt gezeigt, dass eine intensive Blutzucker senkende Behandlung mit einem höheren Risiko für das Erleiden schwerwiegender Hypoglykämien einhergeht [4-6]. Eine vermeintlich geringere Hypoglykämierate in einer der Behandlungsgruppen einer Interventionsstudie wäre möglicherweise alleine durch eine geringere Intensität der Blutzuckersenkung zu erklären und nicht zwangsläufig auf einen substanzspezifischen Effekt zurückzuführen. Die Interpretation Hypoglykämieraten in einer kontrollierten beobachteter Studie zum unterschiedlicher Blutzucker senkender Wirkstoffe setzt daher zwingend die Kenntnis des Ausmaßes der Blutzuckersenkung in den Behandlungsgruppen voraus. Tabelle 9 zeigt die diesbezüglichen Angaben in den Publikationen.

Tabelle 9: HbA1c (%) im Studienverlauf

Insulinanalogon Studie	Beginn ^a	3 Monate ^a	6 Monate ^a	12 Monate ^a	Endpunkt ^{a,b}	Veränderung Beginn-Endpunkt ^a
Lispro						
Z012 ^c						p=0,857
Lispro	8,7 (1,5)	8,0 (1,3)	7,8 (1,4)	8,0 (1,2)	8,0 (1,2)	-0,7 (1,2)
Humaninsulin	8,8 (1,8)	8,3 (1,5)	8,3 (1,6)	8,2 (1,7)	8,2 (1,6)	-0,6 (1,4)
Z014 ^d						p=0,465
Lispro	8,8 (1,4)	8,0 (1,2)	8,1 (1,5)	8,3 (1,6)	8,4 (1,5)	-0,4 (1,5)
Humaninsulin	9,0 (1,6)	8,3 (1,5)	8,5 (1,9)	8,5 (1,8)	8,5 (1,7)	-0,5 (1,7)
Z016 ^e						
Lispro	9,5 (1,9) ^f	8,2 (1,4)	7,9 (1,3)	8,2 (1,5)	8,3 (1,6)	k.A.
Humaninsulin	9,6 (1,8) ^f	8,1 (1,5)	7,9 (1,4)	8,1 (1,5)	8,1 (1,5)	k.A.
Canadian Lispro Study						k.A.
Lispro	$10,7 (0,2)^g$	k.A.	$8,0 (0,1)^{g,h}$	-	k.A.	$-2,5(0,2)^{g}$
Humaninsulin	$10,6 (0,2)^g$	k.A.	$8,0 (0,1)^{g,h}$	-	k.A.	$-2,3(0,2)^g$
Altuntas 2003						
Lispro	unklar ⁱ	k.A.	unklar ⁱ	-	unklar ⁱ	unklar ⁱ
Humaninsulin	unklar ⁱ	k.A.	unklar ⁱ	-	unklar ⁱ	unklar ⁱ
Glulisin						
3002						p=0,0029 ^m
Glulisin	7,6 (0,9)	$7,0^{j}$	$7,1^{k}$	-	7,1 ¹	-0,46
Humaninsulin	7,5 (1,0)	7,0 ^j	7,2 ^k	-	7,2 ¹	-0,3
3005 ^{n,o}						p=0,5726 ^p
Glulisin	7,6 (0,9)	7,2	7,3	-	7,3	-0,46
Humaninsulin	7,5 (0,9)	7,1	7,2	-	7,2	-0,3

fortgesetzt

Tabelle 9: HbA1c (%) im Studienverlauf (Fortsetzung)

- a: Mittelwerte, ggf. gerundet, mit Angabe der Standardabweichung in Klammern, sofern verfügbar.
- b: Wert zum Zeitpunkt der letzten Beobachtung.
- c: Gruppenvergleich zu jedem Zeitpunkt p > 0,05; Anzahl der beobachteten Patienten variiert: n=60..72 für Insulin Lispro bzw. n=65..72 für Humaninsulin.
- d: Gruppenvergleich zu jedem Zeitpunkt p > 0,05; Anzahl der beobachteten Patienten variiert: n=67..73 für Insulin Lispro bzw. n=70..77 für Humaninsulin.
- e: Gruppenvergleich zu jedem Zeitpunkt p > 0.05; Anzahl der beobachteten Patienten variiert: n=155..179 für Insulin Lispro bzw. n=159..182 für Humaninsulin.
- f: Erhebung zwei Wochen nach Studienbeginn.
- g: In Klammern Angabe des Standardfehlers.
- h: Nach 5.5 Monaten.
- i: Divergente Angaben zu Basisdaten in der Publikation (Tabellen 1 und 3 sowie Angaben im Text).
- j: Anzahl der für diese Auswertung berücksichtigten Patienten unklar; p = 0,0165; unklar, ob für Vergleich der Mittelwerte zum jeweiligen Zeitpunkt oder Vergleich der HbA1c-Änderung seit Studienbeginn.
- k: Anzahl der für diese Auswertung berücksichtigten Patienten unklar; p = 0,0341; unklar, ob für Mittelwerts-Vergleich oder Vergleich der mittleren Änderung.
- 1: Anzahl der berücksichtigten Patienten laut Angaben von Dailey vom 29.8.2005: n=404 (Insulin Glulisin) bzw. n=403 (Humaninsulin).
- m: Primäres Zielkriterium: Vergleich der Baseline-adjustierten HbA1c-Änderung; Differenz: -0,16% (95%-CI: -0,05% -0,26%).
- n: Alle Angaben für Glykolisiertes Hämoglobin gesamt (GHb).
- o: Gruppenvergleich zu jedem Zeitpunkt p > 0,05; Anzahl der beobachteten Patienten variiert: n=393..429 für Insulin Glulisin bzw. n=397..431 für Humaninsulin.
- p: Primäres Zielkriterium: Vergleich der Baseline-adjustierten HbA1c-Änderung; Differenz: 0,03% (95%-CI: -0,07% 0,13%).
- CI: Konfidenzintervall. k.A.: keine Angabe.

Insulin Lispro

In allen Studien außer Altuntas 2003 (widersprüchliche Angaben, siehe Tabelle 9) fanden sich ausreichend transparente Angaben zur langfristigen Blutzuckersenkung, gemessen am HbA1c-Wert. In der Gesamtschau zeigten sich zu keinem Zeitpunkt statistisch signifikante oder klinisch relevante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Insulin Glulisin

Für beide Studien lagen ausreichend transparente Informationen zum Effekt der jeweiligen Blutzucker senkenden Behandlung auf den HbA1c vor. Beide Studien waren auf den Nachweis der Nichtunterlegenheit von Insulin Glulisin gegenüber Humaninsulin angelegt. Dabei wurde in beiden Studien eine Differenz der mittleren HbA1c- bzw. GHb-Änderung von 0,4% als Relevanzgrenze vorab definiert. In beiden Studien wurde die Nichtunterlegenheit von Glulisin konstatiert. Der sich daran anschließende Test auf Überlegenheit von Glulisin gegenüber Humaninsulin war in der Studie 3002 statistisch signifikant, in der Studie 3005 bestand ein statistisch nicht signifikanter Unterschied zu Gunsten von Humaninsulin. In beiden Studien lagen sowohl die jeweiligen Effektschätzer für den Unterschied der HbA1c-Senkung zwischen den Behandlungsgruppen (mit 0,16% bzw. 0,03%) als auch die untere und obere Grenze des jeweiligen 95%-Konfidenzintervalls unterhalb der in beiden Studien vorab definierten Grenze klinischer Relevanz von 0,4% (siehe Tabelle 9). In der Gesamtschau ergibt sich aus den beiden vorliegenden Studien mit Insulin Glulisin daher, unabhängig von ggf. vorliegender statistischer Signifikanz, kein klinisch relevanter Unterschied zu Humaninsulin hinsichtlich der langfristigen Blutzucker senkenden Wirksamkeit. Auf eine meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse wurde aus diesem Grund verzichtet.

Definition einer Hypoglykämie

In allen Studien waren sowohl der Behandelnde als auch der Patient nicht 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 wäre 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 ebenfalls für subjektive Einflussnahme anfällig, da hierunter z.B. auch die Gabe von Traubenzucker durch eine andere Person bei unspezifischer Symptomatik verstanden werden könnte. Die Definition "i.v. Gabe von Glukose oder Gabe von Glukagon und/oder Koma und/oder Tod sowie Nachweis eines Blutzuckers unter 36 mg/dl" lässt hingegen weniger Spielraum für subjektive Interpretation.

In Tabelle 10 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

worden wären, so dass alle Studien für solche Verzerrungen auch schwerwiegender Hypoglykämien anfällig waren.

Tabelle 10: Definition des Ereignisses "Hypoglykämie" in den einzelnen Studien

Insulinanalogon Studie	Definition	Anfälligkeit für systematische Verzerrung
Lispro		
Z012	<u>generell:</u> Blutzuckerselbstmessung < 36 mg/dl oder Hypoglykämie assoziierte Symptome <u>zusätzlich u.a.^a:</u> Fremdbehandlung mit Glukagon / i.vGlukose, Hypoglykämie bedingtes Koma	möglich, auch bei Koma, da auf Patientenangaben beruhend
Z014	wie in Studie Z012	möglich, auch bei Koma, da auf Patientenangaben beruhend
Z016	<u>generell:</u> Blutzuckerselbstmessung < 63 mg/dl oder Hypoglykämie assoziierte Symptome <u>zusätzlich u.a.</u> ^a : Fremdbehandlung mit Glukagon / i.vGlukose, Hypoglykämie bedingtes Koma <u>nächtlich</u> ^b : wie generell, zwischen 0:00 Uhr und 6:00 Uhr auftretend	möglich, auch bei Koma, da auf Patientenangaben beruhend
Canadian Lispro Study	generell: Blutzuckerselbstmessung < 60 mg/dl oder Hypoglykämie assoziierte Symptome <u>nächtlich:</u> entsprechende Definition fehlt <u>schwerwiegend:</u> wie generell, aber Fremdhilfe erfordernd oder Koma / Bewusstlosigkeit	möglich; bei Koma / Bewusstlosigkeit unklar ^c
Altuntas 2003	<u>generell:</u> Blutzuckerselbstmessung < 60 mg/dl oder Hypoglykämie assoziierte Symptome	möglich
Glulisin		
3002	generell: Hypoglykämie assoziierte Symptome nächtlich: wie generell, im Schlaf auftretend schwerwiegend: wie generell, aber Fremdhilfe erfordernd sowie Blutzuckermessung < 36 mg/dl oder Erholung nach oraler oder intravenöser Glukosegabe oder Glukagongabe	möglich; bei schwerwiegenden Hypoglykämien unklar ^c
3005	wie in Studie 3002 <u>zusätzlich u.a.^a:</u> Hypoglykämie bedingte(s) Bewusstlosigkeit / Koma; nächtliche Hypoglykämien: zwei Zielkriterien "symptomatisch" und "schwerwiegend"	möglich, auch bei schwerwiegenden Hypoglykämien und Koma, da auf Patientenangaben beruhend

a: Z.B. im Rahmen der Sicherheitsevaluation.

i.v.: intravenös.

b: In der Publikation von Bastyr 2000; im Studienbericht der Studie Z016 findet sich diese Kategorie (nächtliche Hypoglykämien) nicht; offenbar nachträgliche, nicht vorab geplante Auswertung.

c: Keine Angabe zur Art der Erhebung (Patientenangaben? Krankenakten?) und ob eine Validierung durch das Studienpersonal durchgeführt wurde.

Schwerwiegende Hypoglykämien

"Schwerwiegende Hypoglykämien" waren in der Canadian Lispro Study und den beiden Glulisin-Studien 3002 und 3005 jeweils ein separates Zielkriterium. Darüber hinaus fanden sich in den Studienberichten der Studien Z012, Z014 und Z016 sowie im Studienbericht der Studie 3005 im Rahmen der Sicherheitsevaluation entsprechende Angaben. Die Ergebnisse sind in Tabelle 11 dargestellt.

Tabelle 11: Angaben zum Zielkriterium "Schwerwiegende Hypoglykämien"

Insulinanalogon Studie	Zielkriterium	Ergebnisse	Anzahl Patienten mit fehlenden Daten
Lispro			
Z012	jaª	Koma: 1 (1,4%) [L] vs. 1 (1,4%) [H] Behandlung mit i.v. Glukose: 2 (2,8%) [L] vs. 2 (2,7%) [H] Behandlung mit Glukagon: 0 (0%) [L] vs. 0 (0%) [H]	[L]: 0/72 (0%) [H]: 1/73 (1%)
Z014	ja ^a	Koma: 1 (1,4%) [L] vs. 2 (2,7%) [H] Behandlung mit i.v. Glukose: 1 (1,4%) [L] vs. 1 (1,4%) [H] Behandlung mit Glukagon: 0 (0%) [L] vs. 0 (0%) [H]	[L]: 0/73 (0%) [H]: 0/77 (0%)
Z016	ja ^a	Koma: 0 (0%) [L] vs. 2 (1,1%) [H] Behandlung mit i.v. Glukose: 1 (0,5%) [L] vs. 1 (0,5%) [H] Behandlung mit Glukagon: 1 (0,5%) [L] vs. 1 (0,5%) [H]	[L]: 4/186 (2%) [H]: 6/189 (3%)
Canadian Lispro Study	ja	Angaben fehlen	Angaben fehlen
Altuntas 2003	nein	-	-
Glulisin			
3002	ja	Behandlungsphase Monat 4 bis Monat 6 ^b : Anzahl Patienten mit \geq 1 Episode ^{c,d} : 6 (1,4%) [G] vs. 5 (1,2%) [H]	[G]: 19/435 (4%) ^d [H]: 21/441 (5%) ^d
3005	ja ^e	Gesamte Studiendauer: Anzahl Patienten mit ≥ 1 Episode ^f : $6 (1,3\%) [G]$ vs. $14 (3,2\%) [H]$ Anzahl Patienten mit ≥ 1 Episode (nur Koma) ^{g,h} : $4 (0,9\%) [G]$ vs. $7 (1,6\%) [H]$ Behandlungsphase Monat 4 bis Monat 6: Anzahl Patienten mit ≥ 1 Episode ⁱ : $2 (0,5\%) [G]$ vs. $7 (1,6\%) [H]$	[G]: 21/448 (5%) ^j [H]: 8/442 (2%) ^j

fortgesetzt

Tabelle 11: Angaben zum Zielkriterium "Schwerwiegende Hypoglykämien" (Fortsetzung)

- a: Im Rahmen der Sicherheitsevaluation.
- b: Keine Angaben für die erste Hälfte des Studienzeitraums; auch die zusätzlichen Angaben des Autors beschränken sich auf die zweite Studienhälfte.
- c: Anzahl Episoden insgesamt: 6 [G] vs. 5 [H].
- d: Laut zusätzlichen Angaben von Dailey.
- e: Sowohl als Effektivitätskriterium als auch im Rahmen der Sicherheitsevaluation.
- f: Anzahl Episoden insgesamt: 9 [G] vs. 16 [H].
- g: Anzahl Episoden insgesamt unklar.
- h: Koma/Bewusstlosigkeit, aus Angaben zur Sicherheitsevaluation.
- i: Anzahl Episoden insgesamt: 4 [G] vs. 8 [H]
- j: Die Angabe der Raten unter "Gesamte Studiendauer" bezieht sich dennoch auf die gesamte Studienpopulation, da diese Angaben denen des Studienberichts entsprechen. Siehe auch nachfolgender Text.
- [L]: Lispro. [G]: Glulisin. [H]: Humaninsulin. i.v.: intravenös.

Insulin Lispro

Obwohl prädefiniertes Zielkriterium, fanden sich in der Publikation der Canadian Lispro Study keine Angaben zu schwerwiegenden Hypoglykämien. Die Angaben aus den Studienberichten der Studien Z012, Z014 und Z016 (Sicherheitsevaluation) sind in Tabelle 11 dargestellt. In der Gesamtschau zeigt sich bei insgesamt niedriger Ereignisrate, [2 (Insulin Lispro) vs. 5 (Humaninsulin) für "Koma", 4 vs. 4 für "i.v. Glukose"] kein sicherer Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Insulin Glulisin

In der Publikation von Dailey 2004 (Studie 3002) zeigte sich hinsichtlich schwerwiegender Hypoglykämien kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (Tabelle 11). Allerdings fanden sich in der Publikation lediglich Angaben für die zweite Hälfte des Beobachtungszeitraums, jedoch nicht für die Einstellungsphase (erste drei Monate). Auch die zusätzlichen Informationen, die der Hauptautor Dailey auf Anfrage zur Verfügung stellte, bezogen sich bzgl. schwerwiegender Hypoglykämien nur auf die zweite Studienhälfte. Es bleibt unklar, ob die anfänglich stärkere Blutzuckersenkung unter Glulisin (siehe Tabelle 9) mit einer höheren Rate schwerwiegender Hypoglykämien einherging.

In der Studie 3005 zeigten sich laut Studienbericht tendenziell weniger schwerwiegende Hypoglykämien unter Insulin Glulisin als unter Humaninsulin (siehe Tabelle 11). Allerdings waren für die zweite Hälfte des Studienzeitraums, auf die der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen im Wesentlichen zurückzuführen ist, für auffällig mehr Patienten in der Glulisin-Gruppe (21 Patienten, 5%) als der Humaninsulin-Gruppe (8 Patienten, 2%) keine Angaben verfügbar. Dieser Unterschied ist mit 13 Patienten (3%) höher als der zwischen den Behandlungsgruppen beschriebene Unterschied hinsichtlich der Ereignisrate (8 Patienten entsprechend 2%). Die Ergebnisse sind damit weder gegenüber einer worst-case-Annahme (alle 21 fehlenden Glulisin-Patienten, aber keiner der 8 fehlenden Humaninsulin-Patienten haben eine Episode erlitten) noch gegenüber einer weniger konservativen Analyse robust, bei der alle Patienten mit fehlenden Angaben als "Therapieversager" im Sinne dieses Zielkriteriums gewertet werden (alle 21 Glulisin-Patienten und alle 8 Humaninsulin-Patienten haben eine Episode erlitten), sondern kehren sich im Gegenteil jeweils zu Gunsten von Humaninsulin um. Darüber hinaus wurden laut Angaben im Studienbericht zwei Patienten aus der Glulisin-Gruppe (aber keiner aus der Humaninsulin-Gruppe) vorzeitig wegen rezidivierender Hypoglykämien ausgeschlossen. Bei einem der Patienten wurden 6 der insgesamt 8 Episoden als "schwerwiegend" bezeichnet, bei dem anderen Patienten war von insgesamt 9 Episoden eine schwerwiegend. Unter Berücksichtigung der insgesamt aufgetretenen Episoden können die Ereginisse dieser beiden Patienten zumindest nicht vollständig in die Analyse eingegangen sein.

Sowohl in der Publikation zur Studie 3002 als auch in dem Studienbericht zur Studie 3005 fanden sich neben den in Tabelle 11 aufgeführten Raten der Patienten mit \geq 1 Episode auch die Angabe der mittleren Ereignisraten je Patient je Monat. Auf Grund der extrem schiefen Verteilung (bei mehr als 95% der Patienten in beiden Gruppen trat kein Ereignis auf) sind diese Angaben jedoch wenig informativ.

In der Gesamtschau beider Studien zeigt sich hinsichtlich symptomatischer schwerwiegender Hypoglykämien kein eindeutiger Vorteil für eine der beiden Behandlungsoptionen.

Hypoglykämierate insgesamt

Die Ergebnisse zum Zielkriterium "Gesamthypoglykämierate" sind im Einzelnen in Tabelle 12 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) von geringer Aussagekraft.

Tabelle 12: Hypoglykämierate insgesamt

Insulinanalogon Studie	Definition	Ergebnisse
Lispro		
Z012	Symptome oder BZ < 36 mg/dl	Ereignisse / Patient / 30 Tage ^a : Studienbeginn: 2,3±4,5 [L] vs. 3,4±5,3 [H]; p=0,61 Studienende: 2,1±3,2 [L] vs. 2,5±4,6 [H]; p=0,51 Änderung: -0,2±4,0 [L] vs0,9±4,1 [H]; p=1,0
Z014	Symptome oder BZ < 36 mg/dl	Ereignisse / Patient / 30 Tage ^a : Studienbeginn: 1,9 \pm 2,9 [L] vs. 1,6 \pm 3,2 [H]; p=0,61 Studienende: 0,8 \pm 2,3 [L] vs. 0,8 \pm 2,1 [H]; p=0,65 Änderung: -1,1 \pm 2,5 [L] vs0,8 \pm 2,3 [H]; p=0,32
Z016 ^b	Symptome oder BZ < 63 mg/dl	Ereignisse / Patient / 30 Tage ^a : Studienbeginn ^c : 1,3±2,7 [L] vs. 1,3±2,8 [H]; p =0,6 Studienende: 0,9±2,1 [L] vs. 0,8±1,9 [H]; p =0,39 Änderung: k . A .
Canadian Lispro Study	Symptome oder BZ < 60 mg/dl	Ereignisse / Patient / 30 Tage ^d : 1,8±0,3 [L] vs. 1,7±0,3 [H]; p: k.A.
Altuntas 2003	Symptome oder BZ < 60 mg/dl	0.57% [L] vs. $0.009%$ [H] ^e , p = 0.012
Glulisin		
3002	Symptome	Gesamte Behandlungsphase ^f : Ereignisse / Patient / Monat ^a : 1,2±2,1 [G] vs. 1,3±2,4 [H]; p: k.A. Anzahl Patienten mit ≥ 1 Episode: 317 (72,9%) [G] vs. 322 (73%) [H]; p: k.A.
3005	Symptome	Gesamte Behandlungsphase: Ereignisse / Patient / Monat ^a : $0,7\pm1,4$ [G] vs. $0,6\pm1,5$ [H]; p: k.A. Anzahl Patienten mit ≥ 1 Episode / 6 Monate: 226 (50,4%) [G] vs. 240 (54,3%) [H]; p: k.A.

- a: Angabe als Mittelwert±Standardabweichung, ggf. gerundet.
- b: Diskrepante Angaben zwischen Studienbericht und Publikation von Bastyr; im Weiteren Angaben aus dem Studienbericht, da transparentere Darstellung.
- c: Angaben für den Zeitpunkt "2 Wochen nach Studienbeginn".
- d: Angabe als Mittelwert±Standardfehler, ggf. gerundet.
- e: Bezugspunkt unklar (% wovon ?); Angaben für symptomatische Hypoglykämien fehlen.
- f: Laut zusätzlichen Angaben von Dailey.

BZ: Blutzucker in Selbstmessung. [L]: Lispro. [H]: Humaninsulin. [G] Glulisin. k.A.: keine Angabe.

Lispro

In allen Lispro-Studien wurden Hypoglykämien wie folgt definiert: Auftreten von mit Hypoglykämie assoziierten Symptomen (unabhängig vom tatsächlichen Blutzuckerwert) oder Unterschreiten eines selbst bestimmten Blutzuckerwertes (36 mg/dl, 60 mg/dl oder 63 mg/dl, je nach Studie). Damit wurden in allen Studien auch asymptomatische Hypoglykämien diesem Zielkriterium zugeordnet.

Die Änderung der Hypoglykämierate zwischen Studienbeginn und Studienende war in den Studien Z014 und Z016 vergleichbar. In der Studie Z012 wurde die Hypoglykämierate unter Humaninsulin auffällig stärker reduziert als unter Insulin Lispro. In dieser Studie wurde Ultralente in beiden Gruppen als Verzögerungsinsulin verwendet, in allen anderen Studien NPH-Insulin (in Z016 sowohl NPH-Insulin als auch Ultralente). Ob, und wenn ja, inwieweit dies zum beobachteten Unterschied beigetragen hat, ist, auch auf Grund der generellen Problematik der Validität des Zielkriteriums, allerdings unklar. Ebenso könnte das zu Studienbeginn deutlich höhere Ausgangsniveau in der Humaninsulin-Gruppe den beobachteten Unterschied hinreichend erklären.

Die Hypoglykämierate lag in der Studie von Ross 2001 (Canadian Lispro Study) in beiden Gruppen in vergleichbarer Größenordnung, ein Signifikanztest wurde nicht durchgeführt.

In der Publikation von Altuntas 2003 fanden sich trotz entsprechender Definition lediglich Ergebnisse für die zweite Kategorie (Blutzuckerwert < 60 mg/dl). Unter Lispro traten signifikant mehr Hypoglykämien auf als unter Humaninsulin. In dieser Studie blieben allerdings der Bezugspunkt (% wovon?) und damit die absolute Häufigkeit pro Zeiteinheit unklar. Darüber hinaus ist auf Grund der beschriebenen Mängel hinsichtlich der Darstellung des HbA1c-Verlaufs unklar, ob die höhere Hypoglykämierate unter Lispro Folge einer intensiveren Blutzuckersenkung ist.

In der Gesamtschau aller Lispro-Studien zeigt sich hinsichtlich der Hypoglykämierate kein eindeutiger Vorteil für eine der beiden Behandlungsoptionen.

Glulisin

In beiden Glulisin-Studien war das Ereignis "Hypoglykämie" als Vorliegen entsprechender Symptome definiert, so dass asymptomatische Hypoglykämien nicht erfasst wurden.

Die Publikation der Studie 3002 (Dailey 2004) enthielt erneut ausschließlich Angaben für die zweite Studienhälfte, die separat von Dailey übermittelten Informationen hingegen für die gesamte Studiendauer.

In beiden Studien (3002 und 3005) war sowohl die Ereignisrate pro Patient pro Monat als auch die Rate der Patienten mit \geq 1 Episode im Studienzeitraum vergleichbar.

In der Gesamtschau aller Glulisin-Studien zeigt sich hinsichtlich der Hypoglykämierate kein eindeutiger Vorteil für eine der beiden Behandlungsoptionen.

Nächtliche Hypoglykämien

Die Ergebnisse zum Zielkriterium "nächtlichen Hypoglykämien" sind im Einzelnen in Tabelle 13 dargestellt.

Tabelle 13: Nächtliche Hypoglykämien

Insulinanalogon Studie	Zielkriterium	Ergebnisse
Lispro		
Z012	nein	-
Z014	nein	-
Z016	im Studienbericht nein; in Bastyr 2000:	Anzahl Patienten mit genau 1 Episode/Jahr: 10,4% [L] vs. 13,7% [H] ^a
	wie generell definiert und zwischen 0:00 und 6.00 Uhr auftretend	Anzahl Patienten mit > 1 Episode/Jahr: 9,3% [L] vs. 8,2% [H] ^a
Canadian Lispro Study	ja, 0:00 bis 6:00	0,08 [L] vs. 0,16 [H]; p = 0,057 (Ereignisse / Patient / 30 Tage)
Altuntas 2003	nein	-
Glulisin		
3002	ja, wie generell definiert und "im Schlaf auftretend"	Behandlungsphase Monat 4 bis Monat 6^b : Rate Patienten mit ≥ 1 Episode ^c : 21,4% [G] vs. $24,5%$ [H]; $p = 0,3$
3005	ja, "nachts auftretend"; zwei verschiedene Zielkriterien: "schwerwiegend" und "symptomatisch"	Zielkriterium "schwerwiegend": Gesamte Studiendauer: Anzahl Patienten mit ≥ 1 Episode ^d : 3 (0,7%) [G] vs. 5 (1,1%) [H]; p: k.A. Behandlungsphase Monat 4 bis Monat 6: Anzahl Patienten mit ≥ 1 Episode ^e : 0 (0%) [G] vs. 3 (0,7%) [H]; p: k.A
		Zielkriterium "symptomatisch": Gesamte Studiendauer: Anzahl Patienten mit ≥ 1 Episode ^f : 95 (21,2%) [G] vs. 100 (22,6%) [H]; p: k.A. Behandlungsphase Monat 4 bis Monat 6: Anzahl Patienten mit ≥ 1 Episode ^g : 39 (9,1%) [G] vs. 63 (14,5%) [H]; p =0,029

a: Für die genannten Vergleiche kein Signifikanztest angegeben; für das Kriterium "Ereignisfreiheit" p=0,69.

- b: Keine Angaben für die erste Hälfte des Studienzeitraums.
- c: Keine Angabe der absoluten Zahlen.
- d: Anzahl Episoden insgesamt: 3 [G] vs. 6 [H].
- e: Anzahl Episoden insgesamt: 0 [G] vs. 4 [H].
- f: Anzahl Episoden insgesamt: 256 [G] vs. 347 [H].
- g: Anzahl Episoden insgesamt: 87 [G] vs. 158 [H].
- [L]: Lispro. [H]: Humaninsulin. [G] Glulisin.

Lispro

Angaben zu nächtlichen Hypoglykämien fanden sich in den Publikationen von Bastyr 2000 (Studie Z016) und Ross 2001 (Canadian Lispro Study). In beiden Fällen wurden unter diesem Zielkriterium alle (auch asymptomatische) Hypoglykämien erfasst, die zwischen 0:00 Uhr und 6:00 Uhr auftraten.

Im Studienbericht der Studie Z016 fand sich kein Hinweis auf ein Zielkriterium "Nächtliche Hypoglykämien", so dass es sich bei den Angaben in Bastyr 2000 offensichtlich um eine nachträgliche Auswertung handelt.

In der Canadian Lispro Study traten in beiden Gruppen vergleichsweise wenige Hypoglykämien auf, unter Insulin Lispro weniger als unter Humaninsulin. Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant. Angaben zur Variabilität fehlen. Auch für das Zielkriterium "Nächtliche Hypoglykämien" fehlen Angaben dazu, wie häufig diese schwerwiegend waren. In der Gesamtschau der Lispro-Studien zeigt sich hinsichtlich des Zielkriteriums "Nächtliche Hypoglykämien" kein eindeutiger Vorteil für eine der beiden Behandlungsoptionen.

Glulisin

Für beide Glulisin-Studien 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 in der Publikation von Dailey als "im Schlaf auftretend" definiert.

In der Studie 3002 zeigte sich kein signifikanter Unterschied hinsichtlich des Auftretens nächtlicher Hypoglykämien zwischen den Gruppen. Erneut wurden die Ergebnisse nur für die zweite Studienhälfte berichtet. Angaben dazu, ob und wenn ja wie häufig diese Hypoglykämien jeweils schwerwiegend waren, fanden sich nicht. Auch die zusätzlichen Angaben des Autors Dailey erbrachten diesbezüglich keinen Erkenntnisgewinn.

In der Studie 3005 war über den gesamten Studienzeitraum die Rate der Patienten, bei denen mindestens eine nächtliche Hypoglykämie auftrat, vergleichbar. Dies gilt auch für "schwerwiegende nächtliche Hypoglykämien". Für den Behandlungszeitraum Monat 4 bis Monat 6 (zweite Studienhälfte) zeigte sich ein auffälliger, statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich symptomatischer nächtlicher Hypoglykämien zu Gunsten von Glulisin. Er lässt sich durch die höhere Dropout-Rate in der Glulisin-Gruppe und die vorzeitige aktive Herausnahme aus der Studie zweier Glulisin-Patienten mit rezidivierenden Hypoglykämien (siehe oben unter "schwerwiegende" Hypoglykämien) nur zum Teil erklären. Zusätzlich bestand jedoch laut Studienbericht bzgl. des Kriteriums "nächtliche symptomatische Hypoglykämien" bereits vor Beginn der Behandlungsphase (in der Screening-/Run-In-Phase) ein auffälliger Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen: die Ereignisrate lag mit 0,16±0,59 Ereignissen je Patient je Monat in der Glulisin-Gruppe auffällig unterhalb der Ereignisrate in der Humaninsulin-Gruppe (0,23±0,76) bei zudem geringerer Varianz. Die Ereignisrate näherte sich über den gesamten Behandlungszeitraum an (0,1±0,33 in der Glulisin-Gruppe bzw. 0,13±0,39 in der Humaninsulin-Gruppe). Damit ergab sich in der Studie 3005 eine Reduktion der Ereignisrate (Differenz der Mittelwerte) um 0,06 in der Glulisin-Gruppe gegenüber 0,1 in der Humaninsulin-Gruppe. Darüber hinaus war die Intensität der Blutzuckersenkung im Mittel über den gesamten Studienzeitraum tendenziell

stärker unter Humaninsulin als unter Glulisin (laut Studienbericht zwischen ca. 0,05% bis 0,1% [Glykolisiertes Hämoglobin]). Neben der generellen Problematik der fehlenden Verblindung von Patient und Behandelndem sowie fehlender unabhängiger Validierung des Endpunkts "Hypoglykämie" relativiert dies den oben beschriebenen, auffälligen Unterschied in der zweiten Studienhälfte stark.

In der Gesamtschau der Glulisin-Studien zeigt sich bei Betrachtung des gesamten Studienzeitraums hinsichtlich des Zielkriteriums "Nächtliche Hypoglykämien" weder für "schwerwiegende" noch für "symptomatische" Hypoglykämien ein eindeutiger Vorteil für eine der beiden Behandlungsoptionen, insbesondere nicht bei Betrachtung des gesamten Studienzeitraums.

Zusammenfassung - Hypoglykämierate unter Berücksichtigung der Blutzuckersenkung Die vorliegenden Daten zeigen für keine der untersuchten Behandlungsoptionen einen klaren Vorteil hinsichtlich des Auftretens von schwerwiegenden und nicht schwerwiegenden Hypoglykämien. Dies gilt auch für nächtlich auftretende Hypoglykämien.

5.3.5 Lebensqualität und Behandlungszufriedenheit

Lispro

In zwei Studien (Z016 und Canadian Lispro Study) wurden Instrumente zur Erhebung der Lebensqualität angewandt.

Während in der Publikation von Bastyr 2000 zur Studie Z016 explizit angegeben wird, dass eine solche Erhebung nur in Studienzentren in USA und Kanada durchgeführt wurde (insgesamt bei 195 Patienten entsprechend 53%), war dies laut Studienbericht auch in Frankreich der Fall (zusätzlich 92 Patienten entsprechend 26%). Eine Charakterisierung der Subgruppe der befragten Patienten (Demographische Daten, Diabetes-bezogene Basisdaten etc.) fand sich ebenso wenig wie Angaben dazu, ob sich die Ereignisrate z.B. schwerwiegender Hypoglykämien innerhalb dieser Subgruppe von der gesamten Studienpopulation unterschied. Dies schränkt die Brauchbarkeit der Ergebnisse deutlich ein. In der Publikation von Bastyr fanden sich keine ausführlichen Angaben zu den jeweiligen Ergebnissen. Im Studienbericht der Studie Z016 fanden sich ebenfalls keine detaillierten Ergebnisse, jedoch die Angabe, dass sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen in den primären Domänen des Instruments einschließlich "Therapiezufriedenheit" und "Behandlungsflexibilität" zeigten. Auch in den sekundären Domänen zeigten sich nach Adjustierung keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

In der Canadian Lispro Study (Ross 2001) wurde ebenfalls nur von einer Subpopulation (ca. 69% der gesamten Studienpopulation) der Fragebogen "DQOL" (Diabetes Quality of Life Measure, krankheitsspezifisches Erhebungsinstrument) zu Beginn und am Ende der Studie ausgefüllt. Angaben dazu, wie diese Population ausgewählt wurde, fanden sich ebenso wenig wie eine Charakterisierung dieser Untergruppe hinsichtlich Basis- und Ergebnisdaten. Dies macht die Ergebnisse insgesamt kaum interpretierbar. Im Gesamtscore zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Ein statistisch signifikanter Unterschied zeigte sich in einer der vier Subskalen (Diabetes bezogene Sorgen, 7 der insgesamt 55 Fragen) zu Gunsten von Lispro (absolute Änderung +7 Punkte in der Lispro-Gruppe vs. -1 Punkt in der Humaninsulin-Gruppe [aus Abbildung 3 in Ross 2001 abgelesen; p = 0,008]).

In Gesamtschau aller Lispro-Publikationen liegen kaum belastbare Daten für die Zielkriterien "Lebensqualität" und "Therapiezufriedenheit" vor. Aus den vorhandenen Informationen lässt sich kein eindeutiger Vorteil für eine der beiden Behandlungsoptionen ableiten.

Glulisin

In beiden Glulisin-Studien wurden Daten zur Therapiezufriedenheit erhoben. Für die Studie 3002 ging dies übereinstimmend aus den verfügbaren Zulassungsunterlagen der FDA und EMEA hervor [19, 20], während sich hierzu in der Publikation von Dailey 2004 keinerlei Hinweise fanden. Detaillierte Ergebnisse lagen für Studie 3002 in keiner der verfügbaren Publikationen vor.

Im Studienbericht zur Studie 3005 fand sich eine detaillierte Darstellung der Ergebnisse zur Erfassung der Therapiezufriedenheit mittels des DTSQ (Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire). Der DTSQ beinhaltet 8 Fragen zur Therapiezufriedenheit einschließlich der

"empfundenen Häufigkeit" von Hypo- und Hyperglykämien. Von den ursprünglich 890 randomisierten Patienten gingen lediglich 611 in diese Analyse ein (69%). Im Studienbericht werden zwei Ausschlussgründe genannt: fehlende Validierung des angewandten Instruments in der jeweiligen Landessprache und Ausschluss derjenigen Patienten, die weniger als 8 Wochen an der Studie teilnahmen. Insbesondere das zweite Kriterium führte möglicherweise zu einer starken Selektion der Patienten. Es bleibt unklar, wie relevant dieses Kriterium für die beiden Behandlungsgruppen jeweils war. Die Subgruppe der 611 Patienten wird im Studienbericht als "QoL-ITT"-Population bezeichnet, ohne dass eine tatsächliche Intentionto-Treat Analyse vorliegt. Darüber hinaus sind die Angaben zur beobachteten Patientenzahl im Studienbericht nicht stimmig. So befinden sich laut Ergebnistabellen nur noch 606 statt 611 Patienten in der "QoL-ITT"-Population. Nur für 548 dieser Patienten (90,4%) lagen am Studienende Daten zu einem aus sechs der acht Fragen gebildeten, so genannten "Treatment Satisfaction Score", vor. Diese Rate lag für die beiden anderen Fragen des Fragebogens jeweils noch niedriger (528 [87%] bzw. 531 [88%]), was im Studienbericht ohne Begründung bleibt. Hinsichtlich des "Treatment Satisfaction Score" zeigte sich bezogen auf die mittlere Veränderung im Vergleich zum Ausgangswert ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Glulisin (+0,9 Punkte [Median: 0 Punkte] vs. +0,4 Punkte [Median: 0 Punkte], p=0,033). Bei den beiden anderen Fragen zeigte sich (bezogen auf die Veränderung im Vergleich zum Ausgangswert) jeweils praktisch kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (im Mittel 0,2 Punkte zu Gunsten von Glulisin bzw. 0,1 Punkte zu Gunsten von Humaninsulin). Darüber hinaus wurde für die beschriebenen Analysen die Version "DTSQs" des Erhebungsinstruments benutzt, das primär für die Darstellung eines Zustandes (nicht einer Veränderung) geeignet ist, während die Version "DTSOc" (zur Darstellung einer Veränderung geeignet) nur bei 384 Patienten (43%) zur Anwendung kam. Insgesamt sind die Ergebnisse der Studie 3005 zur Therapiezufriedenheit wegen starker Selektion, einer hohen Dropoutrate innerhalb dieser selektierten Subgruppe, diskrepanten Angaben zur Zahl der in diese Analyse eingehenden Patienten sowie nicht nachvollziehbar fehlender Antworten auf einzelne Fragen des (nur eingeschränkt geeigneten) Erhebungsinstruments ohne Aussagekraft.

In der Gesamtschau zeigen die Glulisin-Studien keinen eindeutigen Vorteil für eine der beiden Behandlungsoptionen hinsichtlich der Therapiezufriedenheit. Generelle Lebensqualitätserhebungen liegen nicht vor.

_

[†] Ausgeschlossen waren die Fragen zur "empfundenen Häufigkeit" von Hypo- und Hyperglykämien.

5.3.6 Sonstige unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Die Angaben zu sonstigen unerwünschten Arzneimittelwirkungen (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 Sicherheitsaspekte der kurzwirksamen Insulinanaloga zu untersuchen. In Tabelle 14 sind mit dem Ziel einer vergleichenden Einschätzung der Sicherheitslage Ergebnisse zu folgenden einzelnen Zielkriterien dargestellt: Gewichtsverlauf; Rate von Therapieabbrüchen auf Grund unerwünschter Arzneimittelwirkungen; Rate schwerwiegender unerwarteter Ereignisse.

Tabelle 14: Sonstige unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Insulinanalogon Studie	Gewichtszunahme im Studienverlauf ^a	Therapieabbrüche wegen UAW N (%)	Schwerwiegende unerwartete Ereignisse ^b N (%)
Lispro			
Z012	p=0,10		
Lispro	1,9±4,3 kg	0 (0%)	0 (0%)
Humaninsulin	2,3±3,9 kg	1 (1,4%)	0 (0%)
Z014	p = 0.99		
Lispro	1,6±4,0 kg	3 (4,1%)	3 (4,1%)
Humaninsulin	2,1±3,8 kg	3 (3,9%)	0 (0%)
Z016	p=0,25		
Lispro	4,3±5,4 kg	$(1,6\%)^c$	2 (1,1%)
Humaninsulin	$4,7\pm5,2~kg$	4 (2,1%)	0 (0%)
Canadian Lispro S.	p=k.A.	k.A.	k.A.
Lispro	5 kg ^d		
Humaninsulin	4 kg^{d}		
Altuntas 2003	unklar ^e	k.A.	k.A.
Glulisin			
3002	p=0,37	k.A.	k.A.
Glulisin	1,8 kg ^f		
Humaninsulin	$2.0 \text{ kg}^{\text{f}}$		
3005	<i>p</i> =0,15		
Glulisin	1.3 kg^f	9 (2,0%)	38 (8,5%)
Humaninsulin	1.6 kg^f	3 (0,7%)	40 (9,0%)

a: Angabe als Mittelwert \pm Standardabweichung; ggf. gerundet.

UAW: Unerwünschte Arzneimittelwirkung. k.A.: keine Angabe.

b: Außer Hypo- / Hyperglykämien.

c: Davon 2 Todesfälle.

d: Errechnet aus Angaben zum Gewicht zu Studienbeginn und –ende; Lispro: Studienbeginn 79±2 kg, Studienende 84±2 kg; Humaninsulin: Studienbeginn 77±2 kg, Studienende 81±2 kg; Angabe jeweils als Mittelwert ± Standardfehler.

e: Diskrepante Angaben innerhalb der Publikation.

f: Keine Angaben zur Varianz.

Lispro

Angaben zum Gewichtsverlauf fanden sich in den Studienberichten der Studien Z012, Z014 und Z016 sowie in der Publikation Ross 2001 (Canadian Lispro Study). Die Angaben aus Altuntas 2003 sind auf Grund der Diskrepanzen zwischen Text und Tabelle nicht sicher den einzelnen Behandlungsgruppen zuzuordnen, die Ergebnisse verbleiben daher unklar. Insgesamt zeigt sich in Gesamtschau der Studien eine zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbare Gewichtszunahme über den Studienverlauf (zwischen ca. 2 kg und ca. 5 kg Gewichtszunahme).

Sowohl zum Zielkriterium "Therapieabbrüche wegen unerwünschter Arzneimittelwirkungen" als auch zum Zielkriterium "Schwerwiegende unerwartete Ereignisse" fanden sich nur in den drei Studienberichten zu den Studien Z012, Z014 und Z016 Angaben. Während Therapieabbrüche wegen unerwünschter Arzneimittelwirkungen in allen drei Studien vergleichbar häufig auftraten, wurden schwerwiegende unerwarteter Ereignisse (andere als Hypo-/Hyperglykämien) nur für Insulin Lispro berichtet, allerdings in geringer Häufigkeit (5 Ereignisse insgesamt). In Gesamtschau der Studien zeigt sich bzgl. der beiden Zielkriterien kein eindeutiger Vorteil für eine der beiden Behandlungsoptionen.

Glulisin

In der Publikation von Dailey 2004 (Studie 3002) fanden sich detaillierte Angaben zu Zahl und Schweregrad, jedoch nicht ausreichend zur Art der unerwünschten Ereignisse. Jeweils 40 Patienten (9,2% [Glulisin] bzw. 9,1% [Humaninsulin]) erlitten ein schwerwiegendes nicht hypoglykämisches Ereignis. Wie viele hiervon als "schwerwiegendes unerwartetes Ereignis" eingestuft wurden, ist unklar. In beiden Gruppen kam es im Studienverlauf zu einer Gewichtszunahme in vergleichbarem Ausmaß (um 1,8 kg in der Glulisin-Gruppe und um 2,0 kg in der Humaninsulin-Gruppe, p = 0,369).

In der Studie 3005 traten Therapieabbrüche wegen unerwünschter Arzneimittelwirkungen häufiger unter Insulin Glulisin auf als unter Humaninsulin bei insgesamt niedriger Ereignisrate. Dies erhärtet die Argumentation, dass die im Studienbericht dargestellten Ergebnisse zu "schwerwiegenden Hypoglykämien" von fraglicher Validität sind. Die Rate schwerwiegender unerwarteter Ereignisse war zwischen beiden Gruppen vergleichbar. Auch in der Studie 3005 zeigte sich hinsichtlich des Gewichtsverlaufs kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

In Gesamtschau der Studien zeigt sich bzgl. der genannten Zielkriterien kein eindeutiger Vorteil für eine der beiden Behandlungsoptionen.

5.4 Meta-Analyse, Sensitivitätsanalyse

Die Aggregierung mittels Meta-Analyse war für alle relevanten Zielkriterien entweder inhaltlich nicht sinnvoll oder auf Grund der verfügbaren Daten nicht möglich.

5.5 Subgruppenanalysen

5.5.1 Geschlecht

Aus den vorliegenden Daten lassen sich keine geschlechtsspezifischen Aussagen treffen. Ebenso wenig ergibt sich aus den Daten ein Hinweis dafür, dass die dargestellten Ergebnisse für Männer oder Frauen unterschiedlich zu werten wären.

5.5.2 Alter

Aus den vorliegenden Daten lassen sich keine altersspezifischen Aussagen treffen. Das mittlere Alter lag in allen Studien zwischen 55 und 60 Jahren mit großer Varianz (die Standardabweichung betrug in den größeren Studien jeweils etwa 10 Jahre). In keiner Publikation fanden sich über das mittlere Alter und die Varianz hinausgehende Angaben zur Altersverteilung. Auch fanden sich keine Studien, die gezielt in speziellen Altersgruppen (z.B. bei geriatrischen Patienten) durchgeführt wurden.

5.5.3 Begleiterkrankungen

Spezifische Aussagen zu Patientengruppen mit oder ohne bestimmte(n), selten oder häufig bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 auftretende(n) Begleiterkrankungen, lassen sich mit den vorliegenden Daten nicht treffen.

6. Zusammenfassung

Mittels ausführlicher Recherche in bibliographischen Datenbanken, Suche in Literaturverzeichnissen relevanter Übersichtsartikel und von HTA-Berichten sowie einer Recherche in öffentlich zugänglichen Studienregistern und Zulassungsdokumenten wurden insgesamt sieben relevante Studien identifiziert, zu denen hinreichend transparente Informationen vorlagen und die deshalb Eingang in die Nutzenbewertung fanden. Darüber hinaus fand sich eine weitere Studie potenzieller Relevanz, die aus Gründen nicht vorliegender vollständiger Publikation nicht in den Bewertungsprozess einging.

In fünf der eingeschlossenen Studien wurde Insulin Lispro mit Humaninsulin, jeweils additiv zu Verzögerungsinsulin, verglichen. Zu drei dieser Studien lagen für die Nutzenbewertung Studienberichte vor, die weit über die veröffentlichten Angaben hinausgehende Informationen enthielten. In den beiden übrigen Studien wurde Insulin Glulisin mit Humaninsulin verglichen, ebenfalls jeweils additiv zu Verzögerungsinsulin. Zu einer dieser Studien, die zuvor unveröffentlicht war, erfolgte die Nutzenbewertung im Wesentlichen auf Grundlage des durch die Firma übermittelten Studienberichts. Zu Insulin Aspart fand sich keine relevante und vollständig publizierte Studie. Die Studie 037 wurde im Jahr 1999 lediglich als Abstract veröffentlicht. Die Firma Novo Nordisk war zur Weitergabe von Studiendaten unter der Voraussetzung der Publikation dieser Daten im Rahmen dieses Berichts nicht bereit. Damit liegen letztlich keine ausführlichen, öffentlich zugänglichen Ergebnisse einer randomisierten Langzeit-Interventionsstudie für Insulin Aspart bei Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus vor. Weiterhin fand sich keine relevante Studie zu Fertigmischungen aus kurz- und langwirksamen Insulinanteilen. Auch direkte Vergleichsstudien zu kurzwirksamen Insulinanaloga fanden sich nicht.

Die Berichtsqualität der öffentlich zugänglichen Publikationen war generell unzureichend. Die dort dargestellten Studieninformationen und -ergebnisse wichen zum Teil erheblich von den in den Studienberichten enthaltenen Angaben ab.

Bei einer Beobachtungsdauer zwischen 5,5 und 12 Monaten war keine der Studien darauf angelegt, den Effekt der kurzwirksamen Insulinanaloga hinsichtlich der Reduktion diabetischer Folgekomplikationen oder der Gesamtsterblichkeit zu beobachten. Angaben zur Notwendigkeit stationärer Behandlungen fanden sich ausschließlich im Rahmen der Sicherheitsevaluation.

Hypoglykämien wurden zwar in allen Studien erfasst, auf Grund des durchweg offenen Studiendesigns einschließlich fehlender Verblindung der Erhebung der Endpunkte waren alle Studien jedoch anfällig für systematische Verzerrungen. Darüber hinaus schränkte die fehlende oder unklare Berücksichtigung vorzeitiger Studienabbrecher, insbesondere bei den Studien mit Insulin Glulisin, die Aussagekraft der jeweiligen Ergebnisse stark ein. Unter Berücksichtigung dieser Problematik zeigte sich in Gesamtschau aller Studien kein eindeutiger Vorteil für eine der untersuchten Behandlungsoptionen, weder hinsichtlich schwerwiegender, symptomatischer noch nächtlicher Hypoglykämien.

Daten zur Lebensqualität finden sich ebenfalls nur in eingeschränktem Maß, und zwar lediglich für 2 Lispro-Studien. In der mit gut 350 Patienten größten Lispro-Studie zeigte sich kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. In der kürzesten eingeschlossenen

Studie (5,5 Monate) mit gut 150 Patienten zeigte sich bei einer Subpopulation in einer Unterkategorie des angewandten Instruments ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Insulin Lispro wobei sich der Gesamtscore dieses Instruments nicht signifikant zwischen den Gruppen unterschied. In Gesamtschau ergab sich kein eindeutiger Vorteil für eine der Behandlungsoptionen.

Die Therapiezufriedenheit wurde in beiden Glulisin-Studien erhoben. Die Publikation der Studie 3002 enthielt hierzu jedoch keinerlei Angaben. Die im Studienbericht der Studie 3005 enthaltenen Ergebnisse sind auf Grund erheblicher Selektion, Mängel in der Methodik und widersprüchlicher Angaben ohne Aussagekraft, so dass insgesamt zur Therapiezufriedenheit unter kurzwirksamen Insulinanaloga im Vergleich zu Humaninsulin in der Langzeittherapie keine sichere Aussage getroffen werden kann.

Angaben zu unerwünschten nicht hypoglykämischen Ereignissen fanden sich in den öffentlich zugänglichen Publikationen kaum, jedoch in den zur Verfügung gestellten Studienberichten. Weder für Insulin Lispro noch für Insulin Glulisin ließ sich ein eindeutiger Vor- oder Nachteil gegenüber Humaninsulin im Rahmen der Sicherheitsevaluation ableiten, auch wenn unter Glulisin Therapieabbrüche wegen unerwünschter Arzneimittelwirkungen und unter Lispro schwerwiegende unerwartete Ereignisse tendenziell häufiger vorkamen als unter Humaninsulin. In allen Studien kam es, sofern berichtet, unter der jeweiligen Prüf- und Kontrollsubstanz (Insulinanalogon bzw. Humaninsulin) zu einer Gewichtszunahme etwa vergleichbaren Ausmaßes (zwischen etwa 1,5 kg und 5 kg Körpergewicht über den jeweiligen Studienzeitraum).

Bei einer maximalen Studiendauer von 12 Monaten war keine Studie geeignet, die Sicherheit der Insulinanaloga in der Langzeitanwendung bei Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus darzustellen. Insbesondere die Frage der Konsequenz präklinischer Ergebnisse zur Mitogenität für die Langzeitbehandlung von Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus bleibt unbeantwortet.

7. Diskussion

Die vorliegende systematische Analyse randomisierter Langzeit-Interventionsstudie erbrachte keinen Nachweis für einen patientenrelevanten Zusatznutzen kurzwirksamer Insulinanaloga gegenüber Humaninsulin. Dies gilt sowohl jeweils für die einzelnen Substanzen als auch wirkstoffübergreifend in Gesamtschau der bewerteten Studien.

Auffällig ist, dass hochwertige Langzeitstudien, die primär den Nachweis eines patientenrelevanten Nutzens zum Ziel haben, vollständig fehlen, obwohl einer der untersuchten Wirkstoffe (Insulin Lispro) bereits seit etwa 10 Jahren für die Diabetesbehandlung zugelassen und marktpräsent ist. Dies gilt nicht nur für die Zielkriterien "Morbidität" und "Mortalität", sondern auch für sonstige Aspekte des patientenrelevanten Nutzens wie z.B. "Rate schwerwiegender Hypoglykämien", "Lebensqualität" "Therapiezufriedenheit". Alle patientenrelevanten Therapieziele wurden von den Studien, wenn überhaupt, im Rahmen sekundärer oder sonstiger Zielkriterien sowie im Rahmen der Sicherheitsevaluation bedient. Für keine der Studien war erkennbar, dass mittels adäquater Instrumente eine Verzerrungsminimierung hinsichtlich dieser nicht primär erhobenen, 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 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.

Die mit den Stellungnahmen vorgelegten wissenschaftlichen Publikationen änderten dieses Ergebnis nicht.

Zum Endpunkt "Hospitalisierungen" wurden von der Firma Lilly zwei retrospektive Registerstudien aus den USA [21, 22] und eine gesundheitsökonomische Analyse aus dem deutschen Sprachraum [23] vorgelegt. Die zu diesen Publikationen in der schriftlichen Stellungnahme von der Firma Lilly getroffenen Aussagen sind selektiv und teilweise falsch. In beiden Registerstudien war primäres Ziel die Darstellung der Häufigkeit der Inanspruchnahme von Leistungen des Gesundheitssystems. Diesbezüglich wurden mit Insulin Lispro und mit Humaninsulin behandelte Patienten verglichen. Die beiden Gruppen unterschieden sich hinsichtlich ihres Risikoprofils erheblich. Mittels eines "Propensity Score Matching"-Verfahrens sollte aus der gesamten Population jeweils ein hinsichtlich des Risikoprofils vergleichbares Kollektiv ausgewählt werden. In beiden Studien wurde weder bzgl. der Ergebnisse zwischen Patienten mit Typ 1 und Typ 2 Diabetes mellitus unterschieden, noch war dies ein Kriterium der "Matching"-Prozedur. Nach den Ergebnissen der einen Studie wurden mit Insulin Lispro behandelte Patienten statistisch signifikant häufiger ambulant behandelt und erhielten statistisch signifikant häufiger Verschreibungen jeglicher Art, während sie statistisch signifikant seltener stationär behandelt wurden. In der zweiten Studie zeigte sich diese Tendenz ebenfalls, alle Ergebnisse waren jedoch jeweils statistisch nicht signifikant unterschiedlich. Beide Studien sind nicht für den Nachweis einer kausal durch Insulin Lispro verursachten Häufung ambulanter oder einer durch Humaninsulin verursachten Häufung stationärer Behandlungen geeignet. Sie können hingegen einer diesbezüglichen Hypothesengenerierung dienen. Dies gilt auch für die dritte genannte Arbeit [23], die ihre Analysen primär auf ein nicht transparent dargestelltes Markov-Modell stützt. Die Validität dieses Modells ist stark zu hinterfragen, auch auf Grund der Behauptung der Autoren, dass "die Behandlung mit Insulin Lispro ... eine signifikante Senkung des HbA1c-Wertes ... verspricht" und "die Gefahr auftretender Hypoglykämien ... vermieden wird" [23]. Beides zeigt der vorliegende Bericht nicht. Die aus den vorgelegten Publikationen ableitbaren Hypothesen, ob zu Gunsten oder zu Ungunsten von Insulin Lispro, konnten, können und sollten in adäquaten Interventionsstudien geprüft werden. Dies gilt in gleichem Maß für die übrigen kurzwirksamen Insulinanaloga und wäre grundsätzlich vor der breiten Anwendung neuartiger Substanzen sinnvoll.

Die ebenfalls von der Firma Lilly zum Therapieziel "Therapiezufriedenheit" vorgelegte Publikation zu einer Befragung von Patienten, die von Humaninsulin auf ein Insulinanalogon umgestellt wurden, ist ebenfalls nicht für den Nachweis einer Überlegenheit von Insulin Lispro geeignet [24]. Dies wurde im Rahmen der wissenschaftlichen Runde entsprechend diskutiert (siehe Protokoll im Anhang). In diesem Zusammenhang zeigte die wissenschaftliche Anhörung auch, dass kein überzeugender Nachweis für die fehlende Notwendigkeit eines festen Spritz-Ess-Abstandes bei der Verwendung kurzwirksamer Insulinanaloga vorgelegt werden konnte. Aus pharmakokinetischen und -dynamischen Ergebnissen lässt sich ein verkürzter fester Spritz-Ess-Abstand für kurzwirksame Insulinanaloga gegenüber Humaninsulin ableiten, nicht jedoch ein vollständiges Fehlen desselbigen. Dies gilt zudem für eine Konzentration des Humaninsulins von 100 I.E./ml ("U100"), jedoch nur in geringerem Maß für eine Konzentration von 40 I.E./ml ("U40") [25-28]. In allen in den vorliegenden Bericht eingeschlossenen Studien wurde Humaninsulin in einer Konzentration von 100 I.E./ml verwendet. Direkte, relevante Vergleichsstudien mit U40-Humaninsulin wurden weder mittels Literaturrecherche identifiziert noch waren solche Studien den Vertretern der Industrie bekannt. Von stellungnehmender Seite wurde dies, aber auch das Fehlen von Fertigpen-Systemen mit U40-Humaninsulin auf dem deutschen Markt bemängelt.

Darüber hinaus ist die klinische Relevanz eines festen Spritz-Ess-Abstandes jenseits der pharmakodynamischen Auswirkungen unklar. Es lässt sich postulieren, dass ein großer Spritz-Ess-Abstand mit einem erhöhten Hypoglykämierisiko verbunden ist, sofern die sich an die Injektion anschließende Nahrungsaufnahme nicht wie geplant erfolgt. Ein Nachweis dafür, dass die Einhaltung eines festen Spritz-Ess-Abstandes von 30-45 Minuten bei einer Therapie mit Humaninsulin notwendig ist z.B. zur Verbesserung der Stoffwechselkontrolle, gemessen anhand des HbA1c-Wertes, und/oder zur Reduktion des Risikos für Diabeteskomplikationen, fehlt jedoch und wurde auch nicht im Rahmen der Stellungnahmen oder der wissenschaftlichen Anhörung vorgelegt.

Zum Kriterium "unerwünschte Arzneimittelwirkungen" wurden von der Firma Lilly mehrere Studien einschließlich einer zusammenfassenden Darstellung der Ergebnisse aus klinischen Studien vorgelegt [29-31]. Diese Publikationen, die sich zu großen Anteilen auf Informationen aus in diesen Bericht eingeschlossene Studien stützen, sind mit den Aussagen des vorliegenden Bericht zu "unerwünschten Arzneimittelwirkungen" kongruent. Sie sind

nicht geeignet, die durch präklinische Untersuchungen aufgeworfenen Fragen zur potenziell erhöhten Mitogenität und/oder Kanzerogenität einzelner Insulinanaloga zu beantworten. Dies gilt auch für die Vielzahl der in den Stellungnahmen angeführten wissenschaftlichen Originalarbeiten zu kurzwirksamen Insulinanaloga, die teilweise zur Entkräftung, teilweise zur Verstärkung der Bedenken vorgelegt wurden [9, 11, 32-40]. 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." [41]. Diese Aussage wird in der genannten Leitlinie nicht durch wissenschaftliche Zitate gestützt. Sie deckt sich allerdings zumindest für Insulin Aspart und Insulin Glulisin mit den Aussagen der EMEA und/oder der FDA aus Dokumenten zu den jeweiligen Zulassungsverfahren, die in Tabelle 15 synoptisch dargestellt sind [19, 42-48]. Zu Insulin Lispro lagen diesbezüglich keine relevanten Aussagen in den Dokumenten der FDA vor. Allerdings wurde auch für Insulin Lispro eine erhöhte IGF-Rezeptor-Affinität beschrieben [11, 32]. Zusammenfassend ist die klinische Relevanz der präklinischen Beobachtungen nach wie vor unklar. Sie sind bis zum Nachweis des Gegenteils mittels adäquater Untersuchungen als ein potenzielles Sicherheitsrisiko bei der Langzeitanwendung von Insulinanaloga anzusehen. Diesbezügliche Untersuchungen wurden weder in den schriftlichen Stellungnahmen noch im Rahmen der wissenschaftlichen Anhörung vorgelegt.

Tabelle 15: Aussagen zur Mitogenität und Kanzerogenität in öffentlich zugänglichen wissenschaftlichen Bewertungen der EMEA und FDA

Wirkstoff	Aussagen EMEA (Auswahl)	Aussagen FDA (Auswahl)
Insulin	Juli 2004 (Zeitpunkt der letzten wissenschaftlichen Bearbeitung)	Februar 1999 ("Review Completion Date")
Lispro	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.	Keine relevanten Angaben.
	Da das mutagene Potential in mehreren Testserien einheitlich negativ war und kein proliferativer Effekt gezeigt werden konnte, wurde keine Notwendigkeit gesehen, Standard-Karzinogenitätsstudien durchzuführen.	
Insulin	Oktober 2004 (Zeitpunkt der letzten wissenschaftlichen Bearbeitung	Januar 2004 ("Review Completion Date")
Glulisin	gemäß Modul 8 der EPAR-Unterlagen)	Die IGF-1 Rezeptoraffinität von Glulisin war geringer als die von
	Untersuchungen zur Rezeptorbindung und Mitogenität und die Proliferations- Studien [an jeweils unterschiedlichen Zelltypen] wiesen auf ein fehlendes mitogenes Potential von Insulin Glulisin hin.	Humaninsulin [verschiedene Zelltypen]. [] Ein genereller mitogener Effekt von Insulin Glulisin und Humaninsulin auf das Brustdrüsengewebe erscheint unwahrscheinlich.
	Standard-Karzinogenitäts-Untersuchungen wurden [daher] nicht als notwendig erachtet. In einer Einjahres-Studie [bei Ratten] mit dem speziellen Ziel, das karzinogene Potential von Insulin Glulisin zu untersuchen, wurden die detektierten Tumore nicht mit der Behandlung mit Insulin Glulisin in Verbindung gebracht.	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. [] Der Anstieg des Tumorvorkommens war bei Gabe von 5 IU/kg/Tag und 40 IU/kg/Tag Insulin Glulisin und bei 40 IU/kg/Tag Humaninsulin, aber nicht bei der Gabe von 100 IU/kg/Tag Insulin Glulisin oder 100 IU/kg Humaninsulin, gegenüber den Kontrollen statistisch signifikant. [] Die Relevanz dieser Ergebnisse für den Menschen ist unbekannt.

fortgesetzt

Tabelle 15: Aussagen zur Mitogenität und Kanzerogenität in öffentlich zugänglichen wissenschaftlichen Bewertungen der EMEA und FDA (Fortsetzung)

Wirkstoff	Aussagen EMEA (Auswahl)	Aussagen FDA (Auswahl)
Insulin	September 2004 (Zeitpunkt der letzten wissenschaftlichen Bearbeitung)	März 2000 (Review Completion Date)
Aspart	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 Potential 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. 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 Potentials zwischen Insulin Aspart und Humaninsulin bestehen. Die Gesamt-Evidenz der in-vitround in-vivo-Daten lässt vermuten, dass die beobachteten Brusttumore nicht relevant für den beabsichtigten therapeutischen Einsatz von Insulin Aspart sind. Es wurden keine Standard-Karzinogenitätsstudien durchgeführt. Dieses wurde in Hinsicht auf die Ergebnisse zur Tumorigenität der beiden 52-Wochen-Studien akzeptiert.	Die Affinität von Insulin Aspart zum IGF-1 Rezeptor ist etwas höher, aber nicht signifikant unterschiedlich, zu Humaninsulin (0,05% mit Insulin Aspart und 0,03% mit Humaninsulin versus 100% mit IGF). Standard-2-Jahres Karzinogenitätsstudien wurden nicht durchgeführt. [] Eine 1-Jahres Studie [non-QAa Studie] deutet darauf hin, dass das tumorigene Potential von Insulin Aspart [bei Ratten] nicht höher als das von endogenem Insulin ist. [] Eine weitere 1-Jahres-Studie [QAa 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. Addendum zum Review von August 2000 zu Novomix 70/30 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.
a: QA – Qua	lity Assurance.	

Die in den Stellungnahmen aufgeworfenen Fragen zu methodischen Aspekten des vorliegenden Berichts waren im Wesentlichen ohne relevanten Einfluss, auch nach ihrer Diskussion im Rahmen der wissenschaftlichen Anhörung. Alle sich ggf. daraus ergebenden Änderungen sind im Abschnitt 5.1.6 beschrieben. Die von mehreren Stellungnehmenden hinterfragte Mindeststudiendauer von 24 Wochen für den Studieneinschluss ist mit den Anforderungen der EMEA konform (geforderte Mindeststudiendauer 6-12 Monate für konfirmatorische Studien mit Insulinanaloga [49]). Darüber hinaus stimmen die Ergebnisse einer kürzlich veröffentlichten systematischen Übersicht randomisierter Studien, in die auch Studien mit einer Beobachtungsdauer ab 4 Wochen eingeschlossen wurden, qualitativ mit denen des vorliegenden Berichts überein [17].

Zusammenfassend lässt sich aus dem vorliegenden Bericht ableiten, dass die meisten patientenrelevanten Fragen einschließlich solcher zum Schadenpotenzial kurzwirksamer Insulinanaloga in der Langzeitanwendung nicht durch die derzeit vorliegenden, höherwertigen Studien beantwortet werden.

8. Fazit

Es existieren keine überzeugenden Belege für eine Überlegenheit kurzwirksamer Insulinanaloga gegenüber Humaninsulin hinsichtlich patientenrelevanter Therapieziele bei der Behandlung des Typ 2 Diabetes mellitus. Hinsichtlich ihrer langfristigen, potenziellen, nützlichen und schädlichen Effekte, sind kurzwirksame Insulinanaloga nicht ausreichend untersucht.

9. Liste der eingeschlossenen Studien

Insulin Lispro:

Studie "Z012"

- Anderson JH, Brunelle RL, Koivisto VA, Trautmann ME, Vignati L, DiMarchi R, and the Insulin Lispro Study Group. Improved mealtime treatment of diabetes mellitus using an insulin analogue. Clin Ther 1997; 19: 62-72.
- Clinical Study Report, Study F3Z-MC-IOAB(b). LY275585 versus Humulin[®] R: Pre-Meal Therapy in Type II Diabetes. 7 July 1994. Übermittelt durch die Firma Lilly Deutschland GmbH.

Studie "Z014"

- Anderson JH, Brunelle RL, Koivisto VA, Trautmann ME, Vignati L, DiMarchi R, and the Insulin Lispro Study Group. Improved mealtime treatment of diabetes mellitus using an insulin analogue. Clin Ther 1997; 19: 62-72.
- Clinical Study Report, Study F3Z-MC-IOAD(b)(1). LY275585 versus Humulin[®] R: Pre-Meal Therapy in Type II Diabetes. 10 August 1994. Übermittelt durch die Firma Lilly Deutschland GmbH.

Studie ,, Z016"

- Bastyr EJ, Yuang H, Brunelle RL, Vignati L, Cox DJ, Kotsanos JG. Factors associated with nocturnal hypoglycemia among patients with type 2 diabetes new to insulin therapy: experience with insulin lispro. Diabetes Obes Metab 2000; 2: 39-46.
- Clinical Study Report, Study F3Z-MC-IOAF. LY275585 versus Humulin[®] R: Pre-Meal Therapy in New Patients with Type II Diabetes. 31 August 1994. Übermittelt durch die Firma Lilly Deutschland GmbH.

Studie "Canadian Lispro Study"

- Ross SA, Zinman B, Campos RV, Strack T. Canadian Lispro Study Group. A comparative study of insulin lispro and human regular insulin in patients with type 2 diabetes mellitus and secondary failure of oral hypoglycemic agents. Clin Invest Med 2001; 24: 293-298.

Studie "Altuntas 2003"

- Altuntas Y, Ozen B, Ozturk B, et al. Comparison of additional metformin or NPH insulin to mealtime insulin lispro therapy with mealtime human insulin therapy in secondary OAD failure. Diabetes Obes Metab 2003; 5: 371-378.

Insulin Glulisin:

Studie ,,3002"

- Dailey G, Moses RG, Rosenstock J, Ways K. Insulin Glulisine provides improved glycemic control in patients with type 2 diabetes. Diabetes Care 2004; 27: 2363-2368.

Studie ,,3005"

- Clinical Study Report, HMR1964-3005. 26-week, multinational, multicenter, controlled, open, 1:1 randomized, parallel, clinical trial to assess noninferiority between HMR1964 and regular human insulin injected subcutaneously in subjects with type 2 diabetes mellitus also using NPH insulin. 16 January 2004. Übermittelt durch die Firma Sanofi-Aventis Deutschland GmbH.
- Eine Kurzbeschreibung der Studie ist den Dokumenten [19] und [20] zu entnehmen.

10. 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: 1303-1325.
- 2. Oiknine R, Bernbaum M, Mooradian AD. A critical appraisal of the role of insulin analogues in the management of diabetes mellitus. Drugs 2005; 65: 325-340.
- 3. Ceriello A, Hanefeld M, Leiter L, et al. Postprandial glucose regulation and diabetic complications. Arch Intern Med 2004; 164: 2090-2095.
- 4. Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. Diabetes Res Clin Pract 1995; 28: 103-117.
- 5. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) group. Effect of intensive blood-glucose control with Metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). Lancet 1998; 352: 854-865.
- 6. Abraira C, Colwell J, Nuttall F, et al. Cardiovascular events and correlates in the Veterans Affairs Diabetes Feasibility Trial. Arch Intern Med 1997; 157: 181-188.
- 7. King GL, Goodman AD, Buzney S, Moses A, Kahn RC. Receptors and growth-promoting effects of insulin and insulinlike growth factors on cells from bovine retinal capillaries and aorta. J Clin Invest 1985; 75: 1028-1036.
- 8. Drejer K. The bioactivity of insulin analogues from in vitro receptor binding to in vivo glucose uptake. Diabetes Metab Rev 1992; 8: 259-285.
- 9. Hansen BF, Danielsen GM, Drejer K, et al. Sustained signalling from the insulin receptor after stimulation analogues exhibiting increased mitogenic potency. Biochem J 1996; 315: 271-279.
- 10. Ish-Shalom D, Christoffersen CT, Vorwerk P, et al. Mitogenic properties of insulin and insulin analogues mediated by the insulin receptor. Diabetologia 1997; 40 (Suppl 2): S25-S31.
- 11. Kurtzhals P, Schaffer L, Sorensen A, et al. Correlations of receptor binding and metabolic and mitogenic potencies of insulin analogs designed for clinical use. Diabetes 2000; 49: 999-1005.
- 12. Kellerer M, Häring HU. Insulin analogues: Impact of cell model characteristics on results and conclusions regarding mitogenic properties. Exp Clin Endocrinol Diabetes 2001; 109: 63-64.
- 13. World Health Organization. Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications. Report of a WHO Consultation. Part 1: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Geneva; 59p., WHO/NCD/NCS/99.2.

- 14. Altman DG, Schulz KF, Moher D for the CONSORT Group. The revised CONSORT statement for reporting randomized trials: explanation and elaboration. Ann Intern Med 2001; 134: 663-694.
- 15. McGill J, Raskin P, Kilo C, Boss AH, Kamp NM. Human insulin analog, Insulin Aspart, is a mealtime insulin comparable to human insulin in type 2 diabetes. Diabetologia 1999; 42 (Suppl. 1): A238.
- 16. McNally PG, Nelson G, Fitch M. Patients with Type 2 diabetes mellitus have lower rates of nocturnal hypoglycaemia on biphasic Insulin Aspart (BIAsp30) than on biphasic human insulin -30 (BHI30): data from the REACH study. Diabetologia 2004; 47 (Suppl. 1): A327.
- 17. 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. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2004, Issue 4. Art. No.: CD003287. DOI: 10.1002/14651858.CD003287.pub3.
- 18. Center for Drug Evaluation and Research. Application-Number 21-629. Statistical Review. http://www.fda.gov/cder/foi/nda/2004/21-629_Apidra_Statr.pdf. Zugriff am 12.6.2005.
- 19. EMEA: EPAR Insulin Glulisin (Apidra) Scientific Discussion. http://www.emea.eu.int/humandocs/PDFs/EPAR/apidra/121804en6.pdf; Zugriff am 12.6.2005.
- 20. Center for Drug Evaluation and Research. Application-Number 21-629. Medical Review (Part 1). http://www.fda.gov/cder/foi/nda/2004/21-629_Apidra_Medr_P1.pdf, Zugriff am 12.6.2005.
- 21. Hall JA, Summers KH, Obenchain RL. Cost and utilization comparisons among propensity score-matched insulin lispro and regular insulin users. J Managed Care Pharm 2003; 3: 263-268.
- 22. Chen K, Chang EY, Summers KH, Obenchain RL, Yu-Isenberg KS, Sun P. Comparison of cost and utilization between users of insulin lispro versus users of regular insulin in a managed care setting. J Managed Care Pharm 2005; 11: 376-382.
- 23. Kilburg A, Clouth J, Heinen-Kammerer T, Daniel D, Rychlik R. Modellung als Instrument der Hypothesengenerierung gesundheitsökonomischer Studien am Beispiel der antidiabetischen Behandlung mit Insulin lispro im Vergleich zur Normalinsulintherapie. Gesundh ökon Qual manag 2002; 7: 96-100.
- 24. Nuber G. Insulin-Analoga Über 2500 Leser berichten! Diabetes Journal 2005; 7: 8-10.
- 25. Chantelau E, Heinemann L. Insulin analogues not faster than U 40 regular human insulin? Diab Res Clin Pract 1993; 21: 201-202.
- 26. Heinemann L, Chantelau EA, Starke AAR. Pharmacokinetics and phyrmacodynamics of subcutaneously administered U40 and U100 formulations of regular human insulin. Diabete Metab 1992; 18: 21-24.

- 27. Sindelka G, Heinemann L, Berger M, Frenck W, Chantelau E. Effect of insulin concentration, subcutaneous fat thickness and skin temperature on subcutaneous insulin absorption in healthy subjects. Diabetolgia 1994; 37: 377-380.
- 28. Polaschegg E. Effect of physicochemical variables of regular insulin formulations on their absorption from the subcutaneous tissue. Diab Res Clin Pract 1998; 40: 39-44.
- 29. Fineberg SE, Huang J, Brunelle R, Gulliya KS, Anderson JH. 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; 26:89-96.
- 30. Fineberg NS, Fineberg SE, Anderson JH, Birkett MA, Gibson RG, Huffered S. Immunologic effects of insulin lispro [Lys (B28), Pro (B29) human insulin] in IDDM and NIDDM patients previously treated with insulin. Diabetes 1996; 45: 1750-1754.
- 31. Glazer NB, Zalani S, Anderson JH, Bastyr EJ. Safety of insulin lispro: pooled data from clinical trials. Am J Health Syst Pharm 1999; 56: 542-547.
- 32. Slieker LJ, Brooke GS, DiMarchi RD, 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: S54-S61.
- 33. Rakatzi I, Seipke G, Eckel J. [LysB3, GluB29] insulin: a novel insulin analog with enhanced β-cell protective action. Biochem Biophys Res Comm 2003; 310: 852-859.
- 34. Hedman CA, Orre-Pettersson A-C. Lindström T, Arnqvist H-J. Treatment with insulin lispro changes the insulin profile but does not affect the plasma concentrations of IGF-I and IGFBP-1 in type 1 diabetes. Clin Endocrinol 2001; 55: 107-112.
- 35. Russo I, Massucco P, Mattiello L, Cavalot F, Anfossi G, Trovati M. Comparison between the effects of the rapid recombinant insulin analog aspart and those of human regular insulin on platelet cyclic nucleotides and aggregation. Thrombosis Research 2002; 107: 31-37.
- 36. Russo I, Massucco P, Mattiello L, Anfossi G, Trovati M. Comparison between the effects of the rapid recombinant insulin analog Lispro (Lys B28, Pro B29) and those of human regular insulin on platelet cyclic nucleotides and aggregation. Thrombosis Research 2003; 109: 323-327.
- 37. Di Marchi RD, Chance RE, Long RB, Shields JE, Slieker LJ. Preparation of an insulin with improved pharmacokinetics relative to human insulin through consideration of structural homology with insulin-like growth factor I. Horm Res 1994; 41 (Suppl. 2): 93-96.
- 38. Fawcett J, Hamel FG, Bennett RG, Vajo Z, Duckworth WC. Insulin and analogue effects on protein degradation in different cell types. J Biolog Chem 2001; 276: 11552-11558.
- 39. Zimmermann JL, Truex LL. 12-month chronic toxicity study of LY275585 (human insulin analog) administered subcutaneously to Fischer 344 rats. Int J Tox 1997; 16: 639-657.

- 40. Rakatzi I, Ramrath S, Ledwig D, et al. A novel insulin analog with unique properties. LysB3, GluB29 insulin induces prominent activation of insulin receptor substrate 2, but marginal phosphorylation of insulin receptor substrate 1. Diabetes 2003; 52: 2227-2238.
- 41. Nationale Versorgungsleitline Diabetes mellitus Typ 2. Langfassung. Abschnitt 4.3: Insulintherapie.

 http://www.leitlinien.de/versorgungsleitlinien/index/diabetes/langdarstellung/diabetes2/nvldiabetesmellitustyp2lang/4_3insulintherapie/view; Zugriff am 25.8.2005.
- 42. EMEA: EPAR Insulin Lispro (Humalog) Scientific Discussion. http://www.emea.eu.int/humandocs/PDFs/EPAR/Humalog/060195en6.pdf; Zugriff am 12.6.2005.
- 43. EMEA: EPAR Insulin Aspart (NovoRapid) Scientific Discussion. http://www.emea.eu.int/humandocs/PDFs/EPAR/Novorapid/272799en6.pdf; Zugriff am 12.6.2005.
- 44. EMEA: EPAR Insulin Aspart (NovoMix) Scientific Discussion. http://www.emea.eu.int/humandocs/PDFs/EPAR/Novomix/136300en6.pdf; Zugriff am 12.6.2005.
- 45. Center for Drug Evaluation and Research. Application-Number 21017. Pharmacological Review. http://www.fda.gov/cder/foi/nda/99/21017_Humalog_pharmr.pdf; Zugriff am 12.6.2005.
- 46. Center for Drug **Evaluation** and Research. Application-Number 21-629. Part 1, 3. Pharmacological Review, and 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 P3.pdf; Zugriff am 12.6.2005.
- 47. Center for Drug **Evaluation** and Research. Application-Number 20-986. Pharmacological Review, Part 1, 2, 3, 5. and 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 P3.pdf http://www.fda.gov/cder/foi/nda/2000/20-986 NovoLog medr P4.pdf http://www.fda.gov/cder/foi/nda/2000/20-986 NovoLog medr P5.pdf; Zugriff am 12.6.2005.
- 48. Center for Drug Evaluation and Research. Application-Number 21172. Pharmacological Review. http://www.fda.gov/cder/foi/nda/2001/21172_Novolog_pharmr.pdf; Zugriff am 12.6.2005.
- 49. Committee for proprietary medicinal products (CPMP). Note for guidance on clinical investigation of medicinal products in the treatment of diabetes mellitus. London, 30 May 2002. CPMP/EWP/1080/00.

Anhang A.1: Nicht relevante, im Volltext gesichtete Publikationen

Studiendauer < 24 Wochen

- 1. 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: 1404-1407.
- 2. Laube H. Experience with Lispro-insulin in the intensified therapy of IDDM and NIDDM patients. Diabetes Stoffwechsel 1996; 5: 273-276
- 3. Perriello G, Pampanelli S, Porcellati F, et al. Insulin aspart improves meal time glycaemic control in patients with type 2 diabetes: a randomized, stratified, double-blind and cross-over trial. Diabet Med 2005; 22: 606-611.
- 4. Rami B, Schober E. Postprandial glycaemia after regular and lispro insulin in children and adolescents with diabetes. Eur J Pediatr 1997; 156: 838-840.
- 5. Skrha J, Smahelova A, Andel M, et al. Insulin lispro improves postprandial glucose control in patients with diabetes mellitus. Sbornik Lekarsky 2002; 103: 15-21.
- 6. 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: 1408-1421.

Keine relevanten Zielkriterien

- 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: 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: 876-882.

Keine randomisierte kontrollierte Studie

- Boehm BO, Vaz JA, Brondsted L, Home PD. Long-term efficacy and safety of biphasic insulin aspart in patients with type 2 diabetes. Eur J Intern Med 2004; 15: 496-502. [Verlängerung einer zuvor randomisierten Studie mit dann freiwilliger Teilnahme ohne erneute Randomisierung dieser Teilnehmer]
- 2. 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: 915-930.

Keine Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus

1. 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: 2739-2740.

Sonstige Blutzucker senkende Behandlung unterschiedlich

- 1. 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: 177-182.
- 2. Schernthaner G, Kopp HP, Ristic S, Muzyka B, Peter L, Mitteregger G. Metabolic control in patients with type 2 diabetes using Humalog Mix50 injected three times daily: crossover comparison with human insulin 30/70. Horm Metab Res 2004; 36: 188-193.

Nicht vordefinierte Zielintervention

1. Boivin S B. 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: 2089-2090.

Anhang A.2: Systematische Übersichten, Meta-Analysen und HTA-Berichte

- 1. Campbell RK, Campbell LK, White JR. Insulin lispro: its role in the treatment of diabetes mellitus. Ann Pharmacother 1996; 30: 1263-1271.
- 2. 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: 656-674.
- 3. Puttagunta AL, Toth EL. Insulin lispro (Humalog), the first marketed insulin analogue: indications, contraindications and need for further study. CMAJ 1998; 158: 506-511.
- 4. Toth EL, Lee KC. Guidelines for using insulin lispro. Can Fam Phys 1998; 44: 2444-2449.
- 5. Heinemann L. Hypoglycemia and insulin analogues: is there a reduction in the incidence? J Diabetes Complications 1999; 13: 105-114.
- 6. Setter SM, Corbett CF, Campbell RK, White JR. Insulin aspart: a new rapid-acting insulin analog. Ann Pharmacother 2000; 34: 1423-1431.
- 7. 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: 1303-1325.
- 8. Campbell RK, White JR, Jr. Insulin therapy in type 2 diabetes. J Am Pharm Assoc 2002; 42: 602-611.
- 9. 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: 863-866.
- 10. Plum M-B, Sicat BL, Brokaw DK. Newer insulin therapies for management of type 1 and type 2 diabetes mellitus. Consultant Pharmacist 2003; 18: 454-465.
- 11. Daugherty KK. Review of Insulin Therapy. J Pharm Pract 2004; 17: 10-19.
- 12. Haycox A. Insulin aspart: An evidence-based medicine review. Clin Drug Invest 2004; 24: 695-717.
- 13. Siebenhofer A, Plank J, Berghold A, 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: 1895-1905.
- 14. 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. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2004, Issue 4. Art. No.: CD003287. DOI: 10.1002/14651858.CD003287.pub3.

- 15. Vivian EM, Olarte SV, Gutierrez AM. Insulin strategies for type 2 diabetes mellitus. Ann Pharmacother 2004; 38: 1916-1923.
- 16. Braunstein SN, White JR. Trends in the management of type 2 diabetes: an emerging role for insulin. J Manag Care Pharm 2005; 11: S2-S11.
- 17. Hirsch IB. Insulin analogues. N Engl J Med 2005; 352: 174-183.
- 18. Emerging Drug List: Insulin Aspart. No. 20, February 2002. Ottawa: Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment (CCOHTA); 2002.
- 19. Shukla VK, Otten N. Insulin lispro: a critical evaluation. Ottawa: Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment (CCOHTA); 1999.

Anhang B: Suchstrategien

Suchdatum: 15. April 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	((matury 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/				
52	44 or 45 or 46 or 47 or 48 or 49 or 50 or 51	19233 939549			
	((singl\$ or doubl\$ or trebl\$ or tripl\$) adj6 (blind\$ or				
53	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	46292			
- 60	pubmed or embase or cochrane or systemat\$)).ti,ab,ot.	F200F			
68		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			
. ~~	parami daddadi nanadarpr	1001			

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

Suchdatum: 14. Mai 2005

Suchmaske: Ovid

Datenbanken: CENTRAL

#	Abfrage	Treffer		
1	(Lyspro\$ or Lispro\$).ti,ab,ot.			
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		161		
	((novel or new) adj6 insulin\$).ti,ab,ot.	424		
23	19 or 20 or 21 or 22			
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	2361		
	noninsulin?depend\$).ti,ab,ot.			
36	((matury 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	184284
	condition\$)).ti,ab,ot.	
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 60	meta analysis.pt. (metaanaly\$ or meta analy\$).ti,ab,ot.	382 820
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
	((review\$ or search\$) adj25 (medical databas\$ or medline or	
67	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.	1207
74	comment.pt.	1379
75	"conference abstract".pt.	1125
76	"conference paper".pt.	1120
77	congresses.pt.	40
78	"consensus development conference nih".pt.	C
79	"consensus development conference".pt.	8
80	dictionary.pt.	
81	directory.pt.	(
82	editorial.pt.	267
83	festschrift.pt.	
84	"historical article".pt.	44
85	interview.pt.	
86	lectures.pt.	5
87	"legal cases".pt.	3
88	legislation.pt.	(
89	letter.pt.	4012
90	"newspaper article".pt.	129
91	note.pt.	(
92	"patient education handout".pt.	6
93	"periodical index".pt.	(
94	"review of reported cases".pt.	117
95	"technical report".pt.	3
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	7162
	92 or 93 or 94 or 95	
97	exp Animals/	4718
98	exp animal/	(
99	exp animals/	4718
100	"animal experiment".sh.	(
101	97 or 98 or 99 or 100	4718
102	exp Humans/	
103	exp human/	(

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

Suchdatum: 10. Juni 2005

Suchmaske: Ovid

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

#	Abfrage	Treffer
1	(Lyspro\$ or Lispro\$).ti,ab,ot.	1082
2	(Lys\$B28 or B28Lys\$ or (lys\$ adj1 B28)).ti,ab,ot.	108
3	(Pro\$B29 or B29Pro\$ or (pro\$ adj1 B29)).ti,ab,ot.	166
4	humalog\$.ti,ab,ot,tn.	639
5	133107-64-9.rn.	1636
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	2082
7	(insulin\$ adj1 aspart\$).ti,ab,ot.	325
8	(Asp\$B28 or B28Asp\$ or (asp\$ adj1 B28)).ti,ab,ot.	56
9	(Novorapid\$ or Novolog\$).ti,ab,ot,tn.	230
10	116094-23-6.rn.	444
11	7 or 8 or 9 or 10	709
12	(Glulisin\$ or Glulysin\$).ti,ab,ot.	24
13	(Glu\$B29 or B29Glu\$ or (glu\$ adj1 B29)).ti,ab,ot.	7
14	(Lys\$B3 or B3Lys\$ or (lys\$ adj1 B3)).ti,ab,ot.	23
15	Apidra\$.ti,ab,ot,tn.	23
16	207748-29-6.rn.	26
17	12 or 13 or 14 or 15 or 16	71
18	6 or 11 or 17	2440
19	(insulin\$ adj6 (analog\$ or derivat\$)).ti,ab,ot.	4298
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.	1248
22	((novel or new) adj6 insulin\$).ti,ab,ot.	5980
23	19 or 20 or 21 or 22	10223
24	exp insulin/aa	1950
25	exp Insulin Derivative/	944
26	24 or 25	2894
27	23 or 26	11626
28	exp Diabetes Mellitus/	315371
29	diabet\$.ti,ab,ot.	336273
30	mellitu\$.ti,ab,ot.	111264
31	IDDM.ti,ab,ot.	12298
32	MODY.ti,ab,ot.	839
33	NIDDM.ti,ab,ot.	13000
34	(T1DM or T2DM or ((T1 or T2) adj1 DM)).ti,ab,ot.	970
	(insulin\$ depend\$ or insulin?depend\$ or noninsulin\$ or	
35	noninsulin?depend\$).ti,ab,ot.	48037
36	((matury or late) adj onset\$ adj6 diabet\$).ti,ab,ot.	344
37	(typ\$ adj6 diabet\$).ti,ab,ot.	76328
38	30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35 or 36 or 37	175719
39	exp Diabetes Insipidus/	7786
40	insipid\$.ti,ab,ot.	6838
41	39 or 40	9370
42	28 or 38	350172
43	42 or (29 not (41 not 42))	397518
44	controlled clinical trial.pt.	134828
45	controlled clinical trials/	337569
46	randomized controlled trial.pt.	393584

47	randomized controlled trials/	136895
48	random allocation/	87967
49	cross-over studies/	44547
50	double-blind method/	199192
51	single-blind method/	19642
52	44 or 45 or 46 or 47 or 48 or 49 or 50 or 51	955580
53	((singl\$ or doubl\$ or trebl\$ or tripl\$) adj6 (blind\$ or mask\$)).ti,ab,ot.	233257
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.	685806
55	(random\$ adj25 (cross over or crossover)).ti,ab,ot.	45612
56	53 or 54 or 55	759388
57	52 or 56	1259154
58	exp meta-analysis/	27700
59	meta analysis.pt.	11010
60	(metaanaly\$ or meta analy\$).ti,ab,ot.	26440
61	58 or 59 or 60	47734
62	exp biomedical technology assessment/	9979
63	hta.ti,ab,ot.	867
64	((biomed\$ or health\$) adj6 technolog\$ adj6 assessment\$).ti,ab,ot.	1541
65	62 or 63 or 64	11378
66		8597
67	exp "Review Literature"/ ((review\$ or search\$) adj25 (medical databas\$ or medline or	47747
60	pubmed or embase or cochrane or systemat\$)).ti,ab,ot. 66 or 67	EEEEE
68		55555 2444
69	addresses.pt.	
70	bibliography.pt.	12203
71	biography.pt.	108777
72	case reports.pt.	1173599
73	clinical conference.pt.	4532
74	comment.pt.	281461
75	conference abstract.pt.	1125
76	conference paper.pt.	524632
77	congresses.pt.	41651
78	consensus development conference nih.pt.	493
79	consensus development conference.pt.	4596
80	dictionary.pt.	477
81	directory.pt.	6315
82	editorial.pt.	318543
83	festschrift.pt.	927
84	historical article.pt.	217572
85	interview.pt.	16564
86	lectures.pt.	3346
87	legal cases.pt.	6852
88	legislation.pt.	1649
89	letter.pt.	827070
90	newspaper article.pt.	13917
91	note.pt.	178297
92	patient education handout.pt.	1428
93	periodical index.pt.	301
94	review of reported cases.pt.	52194
95	technical report.pt.	1207

116	109 and 115	81		
115	110 or 111 or 112 or 113 or 114	408833		
114	new.uf. or ("2005".yr. and cn\$.an.)	12884		
113	((20051\$ or 20052\$) not ("200510" or "200511" or "200512")).ew.	114091		
112	medline.st. and (200504\$ or 200505\$ or 200506\$).up.	151133		
111	pubmed-not-medline.st. and (200504\$ or 200505\$ or 200506\$).up.	10992		
110	(in-data-review or in-process).st. and (200504\$ or 200505\$ or 200506\$).up.	119733		
109	107 and (108 or 106)			
108	57 not (96 or 105)	1110225		
107	(18 or 27) and 43	6763		
106	cn\$.an.	446156		
105	101 not 104	3550990		
104	102 or 103	12986496		
103	exp human/	12986496		
102	exp Humans/	12986496		
101	97 or 98 or 99 or 100	12430025		
100	animal experiment.sh.	683740		
99	exp animals/	11790715		
98	exp animal/	11785997		
97	exp Animals/	11790715		
96	96 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			
	69 or 70 or 71 or 72 or 73 or 74 or 75 or 76 or 77 or 78 or 79 or			

Anhang C: Muster-Extraktionsbogen

IQWiG-Projekt-Nr.	
Bewerter	
Studienbezeichnung	
Quelle	
Jahr	
Indikation	
Fragestellung / Zielsetzung	
Setting	
relevante Ein- und Ausschlusskriterien	
Anzahl Gruppen	
Behandlung Verum	
Behandlung Kontrolle	
evtl. weitere Behandlungsgruppen	
Design	
Zahl der Zentren	
Details, falls >1	
Randomisierung	
Concealment	
Verblindung	
Beobachtungsdauer	

primäre Zielkriterien	
sekundäre Zielkriterien	
Geplante Subgruppenanalysen	
Fallzahlplanung, inkl. geplanter Fallzahl	
Statistische Methodik	
Anzahl gescreenter Patienten	
Run-in-Phase	
Anzahl randomsierter Patienten	
Anzahl ausgewerteter Patienten	
Patientenfluss	
Vergleichbarkeit der Gruppen	
Ergebnisse	
Ergebnisdarstellung	

Bemerkungen					
Bewertung					
Biometrische Qualität	keine erkennbare Mängel	n	leichte Mängel	grobe Mängel	unklar

Für quantitat	ive Zie	lkriteri	en							
Bezeichnung:_										
Zielkriterium:										
				•	Verum		Kontroll			
		Art		N	Wert	N	We	ert	Quelle	
Lokationsmal	3									
Variabilitätsn	naß									
Maß für Grupp	enunte	rschied	:							
Schätzer	Schätzer Quelle		95% inter		idenz-	Quell	e	p-Wert (optional)		
Für binäre (d Bezeichnung: _ Zielkriterium:										
	Verum				K	Control	le			
Anzahl aller Patienten		ahl Pationit Ereign			zahl aller atienten		zahl Par nit Erei		Quelle	
Maß für Grupp	enunte	rschied	:							
Schätzer	~		95% inter	%-Konfidenz- rvall		Quelle		p-Wer (optio		

	Daten (Überle	ebenszeiten - U	L)					
Bezeichnung:								
Zielkriterium:								
Maß für Grup	penunterschied	:						
Schätzer	Quelle	95%-Konfide intervall	nz-	Quelle	-	p-We	ert onal)	
Ereignisraten	aus der Kaplan	 -Meier-Analyse) :					
	Ve	rum		Kontro	olle			
Zeitpunkt	Anzahl Patienten unter Risiko	Rate		Anzahl Patienten Inter Risiko Rate			Quelle	
Mediane Über Verum	lebenszeit aus Kontrolle	der Kaplan-Me Quelle	ier-Aı	nalyse:				
Follow-Up-Ze	eiten. Maß:							

Anhang D: Anfragen an Autoren und deren Antworten

Die nachfolgende Tabelle D.1 zeigt das Datum der jeweiligen Anfragen und Antworten.

Tabelle D.1: Anfragen an und Antworten von Autoren relevanter Publikationen

Autor	Datum	Datum	Antwort	Inhalt
	1. Anschreiben	Erinnerung		
Altuntas	20.6.2005	29.7.2005	nein	-
Anderson	21.6.2005	29.7.2005	nein	-
Bastyr	20.6.2005	29.7.2005	am 29.7.2005	"Will Daten suchen"
Dailey	20.6.2005	29.7.2005	am 29.7.2005	"Anfrage wird bearbeitet"
			am 29.8.2005	Dokument mit den Antworten
Ross	21.6.2005	29.7.2005	am 31.7.2005	"Kein Zugriff auf die Daten"

Das Dokument mit Zusatzinformationen zur Studie 3002 von Dailey vom 29.8.2005 wird nachfolgend wie erhalten wiedergegeben.

HMR 1964A-3002 study published as

Insulin Glulisine Provides Improved Glycemic Control in patients With Type 2 Diabetes

Dailey et al., Diabetes Care 27: 2363-2368, 2004

Why did 2 of the 878 randomized patients not receive study medication?

After randomization but prior to receiving treatment, 2 subjects (both randomized to treatment with insulinglulisine) were withdrawn, in one case because the subject did not wish to continue, and in the other because of a protocol violation (violation not specified by the investigator). Note that this frequency of randomized/non treated subjects is very low and in line or even below with what is generally observed in trials of this size.

How many patients are included in the primary analysis and how are missing values dealt with?

The primary analysis was the analysis of change in HbA1c from baseline to endpoint (primary efficacy variable) using the ITT population, where endpoint was defined as the subject's last available measurement after start of treatment. The PP population was used to check for the consistency of the analyses based on the ITT population for each efficacy variable. As the ITT population for each variable included only those subjects who had both a baseline and an on-treatment value for the given variable within the variable-specific time window, the number of subjects analyzed differed for each variable. The overall ITT population was 876 subjects (435 Glulisine, 441 RHI). The ITT Population for evaluation of "change in HbA1c at endpoint" included 807 patients (404 Glulisine, 403 RHI)

There were 31 insulinglulisine and 38 regular insulin subjects in the ITT population who were not included in the primary GHb evaluation. These subjects were excluded from the analysis either because their baseline (19,19) or endpoint was missing or the baseline values were obtained after first dose of study treatment, or the endpoint values were outside the 14-day window after the last dose (12,19).

Sensitivity analyses were performed, including an analysis using specific imputation rules (see box) and the non-inferiority of insulinglulisine compared to regular insulin was maintained in this imputed analysis.

- For subjects with a missing baseline (visit 6) GHb value the HbA1c value collected at screening (visit 1) was used to impute the missing baseline GHb value.
- Subjects who had their only post baseline GHb measurement more than 14 days after last dose
 of study medication were not evaluable for the primary efficacy analysis due to missing
 endpoint GHb (see also Section 4.1, p057). For these subjects the rule of taking a followup phase of 14 days into account was dropped which makes the respective GHb value
 evaluable as endpoint.
- For all remaining subjects without available endpoint value the following conservative imputation rules were applied for the primary efficacy variable, the change in GHb from baseline at endpoint:
 - For glulisine treated subjects the 75th percentile of the change from baseline to endpoint seen in the glulisine group was used.
 - For regular insulin treated subjects the 25th percentile of the change from baseline to endpoint seen in the regular insulin group was used.

We would like to see the numbers of the hypoglycaemic events. A measure of variance for the hypoglycaemia-rates would also be helpful.

1. Frequency of symptomatic hypoglycemia:

The table summarizes the hypoglycemic events during the time period from month 4 to study end (period after acclimatization to treatment) to which the publication refers now including the absolute numbers of episodes and SD values. The frequency represents number of subjects (%) reporting at least one episode of symptomatic hypoglycemia (ITT population).

Type of symptomatic hypoglycemia		Glulisine			Regular insulin	
31 03	n/N	% 95% CI	Episodes (n)	n/N	% 95% CI	Episodes (n)
All	215/416	51.7 (46.8% , 56.6%)	1294	225/420	53.6 (48.7% , 58.4%)	1429
Nocturnal	89/416	21.4 (17.6%, 256.5%)	189	103/420	24.5 (20.5%, 28.8%)	293
Severe	6/416	1.4 (0.6%, 3.0%)	6	5/420	1.2 (0.5%, 2.7%)	5
Note: n = number of	subjects reporting	at least one episode of s	symptomatic hypo	glycemia; N = nun	ber of ITT subjects evalu	able.

Table 20 below summarizes the frequency of all symptomatic hypogloyemia during the *entire* treatment period (26 weeks) showing no between-treatment differences within the first 3 months and the entire treatment period.

Table 20 - Frequency of all symptomatic hypoglycemia

Treatment phase		Glulis	ine		Regular i	nsulin
	n/N	(%)	Number of episodes	n/N	(%)	Number of episodes
ITT population						
Screening/Run-in phase	270/435	(62.1)	1084	267/441	(60.5)	1069
Month 1	213/435	(49.0)	776	216/441	(49.0)	839
Month 2 to end	289/430	(67.2)	2396	288/431	(66.8)	2542
Month 4 to end	215/416	(51.7)	1294	225/420	(53.6)	1429
Entire phase	317/435	(72.9)	3172	322/441	(73.0)	3381
PP population						
Screening/Run-in phase	219/342	(64.0)	919	217/356	(61.0)	866
Month 1	176/342	(51.5)	640	182/356	(51.1)	705
Month 2 to end	245/342	(71.6)	2111	243/356	(68.3)	2166
Month 4 to end	186/342	(54.4)	1138	195/356	(54.8)	1238
Entire phase	263/342	(76.9)	2751	269/356	(75.6)	2871

Note: n = number of subjects reporting at least one episode of symptomatic hypoglycemia; N = number of ITT subjects evaluable.

2. Rates of symptomatic hypoglycemia per patient month

The table summarizes the symptomatic hypoglycemia rates during the time period from month 4 to study end (period after acclimatization to treatment) to which the publication refers including SD values. The monthly rate was calculated as: 365.25/12 x number of severe hypoglycemia episodes)/(number of days exposed in the time window).

Type of symptomatic hypoglycemia	G	ulisine	Regular insulin			
31 03	Mean	SD	Mean	SD		
All	0.95	2.013	1.04	2.072		
Nocturnal	0.14	0.356	0.21	0.543		
Severe	0.0041	0.034	0.0037	0.034		

Table 21 below summarizes the frequency of all symptomatic hypoglcyemia during the *entire* treatment period (26 weeks) showing no significant between-treatment differences within the first 3 months and the entire treatment period.

Table 21 - Rate of all symptomatic hypoglycemia per patient month

Time period	·	Glulisine		R	egular insu	lin
500	N	Mean	SD	N	Mean	SD
ITT population						
Screening/run-in phase	435	1.86	2.906	441	1.82	2.766
Month 1	435	1.94	3.399	441	2.09	3.670
Month 2 to end	430	1.11	2.025	431	1.19	2.219
Month 4 to end	416	0.95	2.013	420	1.04	2.072
Entire treatment phase	435	1.23	2.087	441	1.34	2.363
PP population						
Screening/run-in phase	342	2.00	3.012	356	1.83	2.646
Month 1	342	2.03	3.336	356	2.15	3.607
Month 2 to end	342	1.20	2.129	356	1.18	2.139
Month 4 to end	342	1.00	2.120	356	1.04	2.073
Entire treatment phase	342	1.33	2.167	356	1.32	2.216

Note: N = number of ITT subjects evaluable

The monthly rate was calculated as (365.25/12 x number of hypoglycemia episodes)/(number of days exposed in the time window).

In table 1 and figure 1 of the publication there are varying values for HbA1c.

The HbA1c values given in table 1 are the mean baseline values in the entire ITT population, which was defined as all subjects randomized and treated with study medication, and consisted of 876 subjects (435 Glulisine and 441 RHI). The HbA1c values included in figure 1 are the mean baseline values in the ITT population for the primary efficacy analysis, which consisted of 807 subjects (404 Glulisine and 403 RHI). Note that the values are very closed.

The values for daily basal insulin are differing in table 1 (59.6±34.7) and the text (59.1)

The mean daily basal insulin doses given in table 1 (59.6 Glulisine, 57.1 RHI) are the observed mean values from the entire ITT population (descriptive statistics, see table 15 below). The mean daily basal doses given in the text (59.1 [Glulisine] vs 57.3 [RHI]; p = 0.4025) are the adjusted means from an ANCOVA model (see table 12-57 below) with an adjustment for centre

Table 15 - Mean daily insulin dose (IU) during treatment (ITT population)

Insulin type	G	lulisine	Regu	ular insulir
3.00	N	Meana	N	Meana
Baseline				
Total daily insulin	433	92.1	431	88.4
Daily short-acting insulin	433	32.5	431	31.3
Daily basal insulin	433	59.6	431	57.1
Adjusted mean change from baseline at endpoint				
Total daily insulin	433	9.3	431	11.1
Daily short-acting insulin	433	3.7	431	5.0
Daily basal insulin	433	5.7	431	6.0

³ Means are presented for baseline and adjusted means for the change from baseline; adjusted means are from an ANCOVA model.

Insulin doses (IU): ANCOVA results - ITT population Table 12-57

		HMR1964		Regular insulin			Differe	P-value for		
Timepoint	N	Adjusted Mean	SE	N	Adjusted Mean	SE	Adjusted Mean	95% CI	SE	treatment effect
Baseline [a]										
Total daily insulin dose	433	91.58	2.495	431	88.57	2.509	3.02	(-3.68 ; 9.71)	3.412	0.3770
Daily short-acting insulin dose	433	32.50	1.196	431	31.31	1.203	1.20	(-2.01 ; 4.41)	1.636	0.4644
Daily basal insulin dose	433	59.08	1.588	431	57.26	1.597	1.82	(-2.44 ; 6.08)	2.172	0.4025
Change from baseline at week 12 [b]										
Total daily insulin dose	391	8.00	1.088	390	9.37	1.091	-1.37	(-4.27 ; 1.52)	1.475	0.3516
Daily short-acting insulin dose	391	3.23	0.630	390	3.62	0.632	-0.39	(-2.07 ; 1.28)	0.854	0.6464
Daily basal insulin dose	391	4.79	0.717	390	5.70	0.719	-0.91	(-2.81 ; 1.00)	0.972	0.3517
Change from baseline at week 26 [b]										
Total daily insulin dose	359	10.06	1.203	362	11.99	1.202	-1.92	(-5.14 ; 1.29)	1.639	0.2408
Daily short-acting insulin dose	359	3.78	0.796	362	5.47	0.794	-1.69	(-3.81 ; 0.44)	1.084	0.1204
Daily basal insulin dose	359	6.30	0.847	362	6.41	0.845	-0.11	(-2.38 ; 2.15)	1.153	0.9230
Change from baseline at endpoint [b]										
Total daily insulin dose	433	9.33	1.102	431	11.10	1.108	-1.76	(-4.72 ; 1.20)	1.507	0.2427
Daily short-acting insulin dose	433	3.69	0.707	431	5.00	0.711	-1.31	(-3.21 ; 0.59)	0.967	0.1756
Daily basal insulin dose	433	5.73	0.766	431	6.03	0.771	-0.30	(-2.36 ; 1.76)	1.048	0.7741

ITT - intention-to-treat; N - Number of evaluable subjects; SE - standard error; 95% CI - 95% confidence interval for difference of adjusted means. Change from baseline was calculated as difference: endpoint or week x - baseline. Subjects are included only if they had both a baseline and a post-baseline value. Baseline was compared between treatments using an analysis of variance with treatment and pooled center as fixed effects. Change from baseline at week 12, week 26 and endpoint was analysed using an analysis of covariance with treatment and pooled center as fixed effects and the corresponding baseline value as covariate.

We would like to receive more information on OAD-therapy

508 subjects were treated by OAD at baseline and 512 subjects received OAD during the study. Of the 508 subjects on OHA at randomization, 133 (26.2%) were on sulfonylurea and the treatments were balanced in SU use at baseline (61, 14.0% insulinglulisine and 72, 16.3% regular insulin subjects).

OHA use at randomization or during the study is shown in table 12-35:

HMR1964A/3002	2	ventis Pharma					1dm00	12t.1st /
Table 12-35	Oral hypoglycemic agents (OHA) use at rand							
				Numb	jects	cts		
Frequency of OH	·	Total			HMR1964		r insulir	
Total number of	ITT subjects	87	6	(100.0)	435	(100.0	441	(100.0)
	subjects with oral hypoglycemic agents at during the study	51	2	(58.4)	246	(56.6	266	(60.3)
Combination of O		36 13		(41.9) (14.9)	171 67	(39.3 (15.4		(44.4) (14.3)
Combination of	f 3 different OHA types f >3 different OHA types f >3 different OHA types	1		(1.6)	8	(1.8		(1.4)

A subgroup comparison of patients using OADs at baseline vs those who did not is shown in table 12-52

Efficacy in subgroups defined by stratification factor used at randomization (OHA use vs. no OHA use at randomization) Table 12-52

		0	HA use at	randomiza	tion	No	OHA use at	randomi	eation
/ariable		- H	MR1964	Regula	ir insulin	— н	MR1964	Regula	rinsulin
GHb (*) - ITT population						100			5.5
Number of evaluable sub	ects		231		241		173		162
Baseline:	Mean (SD)	7.6	(0.96)	7.4	(0.91)	7.5	(0.89)	7.5	(1.00)
	Median (range)	7.5 (5.6-10.2)	7.3 (5.7-10.3)	7.4 (5.4-10.2)	7.4 (5.7-11.21
Endpoint:	Mean (SD)	7.1	(0.95)	7.2	(0.93)	7.1	(0.93)	7.2	(1.11)
100	Median (range)	7.0 ((0.95) 5.2-10.8)	7.1 ((0.93) (5.4-10.7)	7.0 (5.2-10.9)	6.9 (5.2-12.0)
Change from baseline	Mean (SD)	-0.5	(0.80)	-0.2	(0.85)	-0.4	(0.76)	-0.4	(0.96)
-	Median (range)	-0.5 (-2.9-2.13	-0.2	-3.1-2.1)	-0.3 (-2.7-3.01	-0.4 (-3.3-2.61
Treatment x stratum into	eraction P=0.1112 [a]	\$200.5×10		10000		20000		0.7555	
GHb (%) - PP population									
Number of evaluable sub-	ects		197		214		145		142
Baseline:	Mean (SD)	7.6	(0.93)	7.5	(0.90)	7.5	(0.91)	7.5	(0.91)
	Median (range)	7.4 (5.6-10.2)	7.4 (5.8-10.3)	7.4 (5.4-10.2)	7.3 (5.7-10.51
Endpoint:	Mean (SD)				(0.90)	7.1	(0.96)	7.2	(1.04)
	Median (range)	7.0 (5.2-10.8)	7.1 (5.4-10.7)	7.0 (5.2-10.9)	6.9 (5.2-11.5)
Change from baseline	Mean (SD)	-0.5	(0.80)	-0.2	(0.82)	-0.4	(0.78)	-0.3	(0.91)
1000000 T. 1 (100000 T. 100000 T. 1000000	Median (range)	-0.5 (-2.9-2.1)	-0.2 (-2.4-2.0)	-0.3 (-2.7-3.01	-0.3 (-3.1-2.61
Treatment x stratum into	eraction P=0.0931 [a]								
	stment phase) - ITT population								
Total number (%) of ITT		245	(100.0)	263	(100.0)	190	(100.0)	178	(100.0)
Number (%) of subjects	with at least one episode of								
Symptomatic hypoglyce	emia (P=0.1111 [b])		(76.7)		(72.6)		(67.9)	131	(73.6)
	poglycemia (P=0.6504 [b])		(3.3)		(1.9)		(4.7)		(3.9)
	hypoglycemia (P=0.3780 [b])		(38.4)		(36.5)		(36.8)		(41.0)
Severe nocturnal symp	ptomatic hypoglycemia (P=0.7888 [b])	3	(1.2)	2	(0.8)	5	(2.6)	4	(2.2)
	stment phase) - PP population	10.000		5616475				ronaun	our event to our
Total number (*) of PP		197	(100.0)	214	(100.0)	145	(100.0)	142	(100.0)
	with at least one episode of								
Symptomatic hypoglyce	emia (P=0.6853 [b])		(79.2)		(76.6)	107		105	
Severe symptomatic hy	ypoglycemia (P=0.9141 [b])		(2.5)		(1.9)	8		5	
	c hypoglycemia (P=0.5273 [b])		(42.1)	91		60	(41.4)	60	(42.3)
Severe nocturnal sym	ptomatic hypoglycemia (P=0.9022 [b])	2	(1.0)	1	(0.5)	5	(3.4)	2	(1.4)

FT = intention-to-treat; FP = per protocol; OHA = oral hypoglycemic agent, SD = standard deviation.

dash (-) indicates that no subjects were reported.

-value from ANOVIA of change from baseline with an ANOVIA model including treatment, baseline, subgroup factor, and
restreant by subgroup factor interaction.

-values for the treatment by subgroup factor interaction from a logistic regression model applied on the frequencies with
restment, subgroup factor and treatment by subgroup factor interaction included in the model.

The study was not designed to formally evaluate the differences in the efficacy of insulinglulisine when used together with OHAs or not. To further assess the use of insulinglulisine in a regimen with OHAs, data were summarized in subgroups of subjects who had been using OHAs at randomization and those who were not. Treatment groups were compared in each of these subgroups for the change in GHb as well as the number of subjects who reported at least one episode of any type of symptomatic hypoglycaemia between treatments.

The results of these exploratory analyses showed that there was no difference seen between the treatment groups in the two subgroups. As was seen in the population as a whole, there was a consistently larger decrease in GHb in the insulinglulisine group compared to the regular insulin group regardless of whether the subjects were using insulinglulisine with or without OHAs. Furthermore, the incidence of subjects reporting any type of symptomatic hypoglycaemia was similar in the two treatment groups regardless of whether the subjects were using insulinglulisine with OHAs or not. Thus, the efficacy of insulinglulisine was seen in these subgroups as assessed by these parameters.

Comparison of the demographic characteristics of the subjects, who were using OHAs at randomization, with those, who were not, demonstrated that these subjects were all comparable for these characteristics.

If possible, we would like to see more detailed information on randomization and concealment

This was an open study and the treatment was not blinded .The different times of insulin administration in relation to meals precluded blinding the study. In addition, major differences in the size and shape of the vials and the colour of the gasket and caps also prevent blinding. Repackaging of the insulins is not an option as this would result in a modification of the respective insulin products. The majority of studies comparing insulins are conducted using an open label design and this is accepted by the different agencies.

Subjects were randomized using a centralized randomization centre, which prevents inclusion bias that might arise from an open study design. Furthermore, except for the week –5 screening visit, HbA1c results determined in the central laboratory for the purposes of the study remained blinded to the investigative site during the conduct of the study.

Randomization was stratified according to whether or not the subjects were being treated with OHAs at the time of randomization to assure a balance between treatment allocations. Two randomization schedules were used: one for subjects who had prior treatment with OHAs and one for those who did not.

At the end of the screening/run-in phase, once it had been established that a subject met the inclusion criteria, the investigator telephoned the independent agency so that the subject could be randomized. In accordance with the randomization schedule held by the agency, the investigator was informed about the study medication the subject was to receive and the randomization number of the subject. Each subject was given only the study medication assigned by the agency. The investigator documented the study medication and the randomization number in the CRF. After completing the screening/run-in phase, subjects were randomized in the order in which they qualified for inclusion in the study.

Anhang E: Protokoll der wissenschaftlichen Anhörung

Protokoll der wissenschaftlichen Anhörung

zu Stellungnahmen zum Vorbericht A05-04:

Kurzwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2

08. September 2005

(Beginn: 10:15 Uhr; Ende: 13:30 Uhr)

Ort: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), Köln

Teilnehmer:

Name Firma/Institution

Dr. Marion Braun-Schlüchtern Bundesverband Niedergelassener Diabetologen e. V.

(BVND)

Manfred Wölfert Deutscher Diabetiker Bund (DDB)

Jie Shen Lilly Deutschland GmbH
Dr. Christof Kazda Lilly Deutschland GmbH
Dr. Nick Schulze-Solce Lilly Deutschland GmbH
Dr. Marcel Kaiser Novo Nordisk Pharma GmbH

Dr. Johannes Knollmeyer Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Dr. Heinz Riederer Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Prof. Dr. Jürgen Sandow Sachverständiger Dr. Karl Horvath Universität Graz

Univ. Doz. Dr. Andrea Siebenhofer-Kroitzsch Universität Graz

Dr. Ulrike Götting Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (VFA)

Priv. Doz. Dr. Bernd Richter Peer Reviewer

Hr. Tscheuschner Patient, Sachverständiger

Dr Cornelia Beimfohr **IQWiG** Katharina Biester **IQWiG** Dr. Anna Sabine Ernst **IOWiG IQWiG** Doris Hemmann Dr. Annegret Herrmann-Frank **IQWiG** Dr. Thomas Kaiser **IQWiG** Prof. Dr. Peter T. Sawicki **IQWiG** Frank Schmalfuß **IQWiG** Elke Vervölgyi **IQWiG**

Markos Dintsios, MA, MPH IQWiG (Protokoll)
Dr. Beate Wieseler IQWiG (Protokoll)

Name	Beitrag						
Sawicki	 Begrüßung der Anwesenden Anmerkungen zum Ablauf der Diskussionsrunde; Ziel der 						
	Diskussionsrunde ist nicht der Konsens, vielmehr sollen eventuell vorhandene Differenzen diskutiert, verstanden und dargestellt werden; gegebenenfalls soll Forschungsbedarf geklärt werden						
	• die Deutsche Diabetes Gesellschaft hat eine Stellungnahme eingereicht, die Stellungnehmenden haben aber ihre potenziellen Interessenkonflikte nicht offen legen wollen. Insofern konnten sie gemäß den gesetzlichen Vorgaben nicht als externe Sachverständige zur Anhörung eingeladen werden.						
	Frage nach Ergänzungen zur Tagesordnung						
Knollmeyer	 Vorschlag der Ergänzung der Tagesordnung um die Frage des Zeitpunkts zu dem ein Arzneimittel erstmals bewertet werden sollte 						
TOP 1	Allgemeine versus spezielle Methoden der Nutzenbewertung						
Sawicki	• unter TOP 1 sollen projektspezifische methodische Frage diskutiert werden; allgemeine methodische Aspekte der Institutsarbeit sollen nicht während dieser Diskussionsrunde, sondern unter Beteiligung des wissenschaftlichen Beirats in einem separaten Verfahren, das jährlich durchgeführt wird, angesprochen werden						
Knollmeyer	auch der Sachverständigenrat für die Konzertierte Aktion im Gesundheitswesen hat darauf hingewiesen, dass eine Nutzenbewertung neu zugelassener Arzneimittel schwierig ist, weil häufig die dafür notwendigen Studien zu diesem Zeitpunkt noch nicht vorliegen; in vielen Fällen wird die Datenlage der zu vergleichenden Präparate unterschiedlich sein; diesem Umstand sollte in der Bewertung Rechnung getragen werden						
Sawicki	nicht immer ist die Menge valider Daten proportional zur Zulassungsdauer						
	 die Zulassungsdauer f ür verschiedene Wirkstoffe wird das IQWiG im Bericht darstellen 						
	das IQWiG entscheidet nicht über den Zeitpunkt der Bewertung, sondern nimmt die Bewertung aufgrund eines Auftrags vor						

Name	Beitrag
TOP 2	Beschränkung auf RCTs im vorliegenden Vorbericht
Götting	• stellt in Frage, dass nur RCTs in die Bewertung der kurzwirksamen Insulinanaloga einfließen; das IQWiG-Methodenpapier sieht vor, auch Studien mit niedrigerem Evidenzgrad zu berücksichtigen
Schulze-Solce	 sieht die Notwendigkeit von Kontrollen in den Studien und hält das Prinzip der Randomisierung für wesentlich bei der Durchführung klinischer Studien; Problem von RCTs ist aber, dass durch die Ein-/Ausschlusskriterien für Patienten in die Studien nur ein Ausschnitt der realen Patientenpopulation untersucht wird und so die Versorgungswirklichkeit nicht abgebildet wird; fordert deshalb zusätzlich zu der Berücksichtigung von RCTs die Berücksichtigung von Studien mit anderen Designs; als Beispiel für sinnvolle Ergänzungen wurden von Lilly zwei Studien (retrospektive Beobachtungsstudien, die Abrechnungsdaten aus dem USamerikanischen Managed Care Bereich nutzen) vorgelegt, die Daten zu Hospitalisierungsraten enthalten; solche Studien werden auch von Cochrane für zuverlässig gehalten auch die Bewertung von Sicherheitsaspekten eines Arzneimittels sollte sich auf über RCTs hinausgehende Quellen stützen für einen Teil der Endpunkte ist die ausschließliche
	Berücksichtigung von RCTs unproblematisch, für andere Endpunkte sollten auch andere Studiendesigns berücksichtigt werden
Shen	• RCTs sind intervenierend und laufen in einem kontrollierten Setting ab; für die Bewertung von Hospitalisierungsraten ist dieses Design deshalb nicht geeignet; Hospitalisierungsraten sollten auf Basis von Daten, die unter Realbedingungen erhoben wurden, bewertet werden; die von Lilly vorgelegten Studien haben ein hohes methodisches Niveau, das einen großen Teil der Variabilität (> 90%) zwischen den Behandlungsgruppen abdeckt; diese Daten wurden auch in einem Cochrane Review als zuverlässig bewertet
Richter	Cochrane ist eine große Organisation mit verschiedenen Meinungen und Qualitätsunterschieden der Reviews Cochrane ist eine große Organisation mit verschiedenen Meinungen und Qualitätsunterschieden der Reviews
	die Wirksamkeit unter Realbedingung (Effectiveness) kann auch in RCTs abgebildet werden; therapeutische Interventionen müssen

Name	Beitrag
	primär durch RCTs untersucht werden, da andere Designs keine ausreichende Kontrolle von Störgrößen (confounding variables) ermöglichen; für einzelne spezifische Endpunkte können eventuell auch andere Designs sinnvoll sein, dies ist aber parameterabhängig
T Kaiser	grundsätzlich kann auch die Versorgungsrealität in RCTs abgebildet werden, diese Studien werden bisher allerdings leider selten durchgeführt
	• stellt in Frage, dass Hospitalisierungsraten nicht in RCTs valide abgebildet werden können; es gibt Beispiele für RCTs, in denen Hospitalisierungsraten untersucht wurden
	• in den von Lilly vorgelegten Arbeiten treten unter Insulinanaloga tendenziell weniger Hospitalisierungen auf, aber mehr ambulante Arztbesuche; diese Ergebnisse werfen die Frage auf, ob die Studie trotz des angewendeten Matching-Prozesses vergleichbare Gruppen untersucht, oder ob die beobachteten Unterschiede auf eine unterschiedliche Behandlung der Patienten, nicht therapiebedingt sondern versorgungsbedingt bezüglich der ambulanten Kontakte, zurückzuführen sind; diese Frage lässt sich auf Grund des gewählten Designs letztlich nicht beantworten
Sawicki	• stellt die Frage, ob sich die in der Studien präsentierten US- amerikanischen Daten zur Hospitalisierung auf die deutsche Versorgungssituation übertragen lassen
Shen	Lilly sieht die Vorzüge von RCTs, es liegen aber z.B. zur Frage der Hospitalisierungsraten keine RCTs vor; eine Untersuchung von Hospitalisierungsraten in RCTs wäre aus ethischen Gründen kritisch, deshalb sollten auch Kohortenstudien berücksichtigt werden
Kazda	Lilly war bereit, nach Ergebnissen einer pharmokokinetisch- pharmakodynamischen Vorstudie durch Dr. Heise zu Novorapid, eine Studie zu patientenrelevanten Endpunkten mit geriatrischen Patienten zu finanzieren; diese Studie kam aber wegen Umsetzungsschwierigkeiten nicht zustande
Shen	die von Lilly vorgelegte Arbeit beruht auf US Daten, leider stehen für Deutschland entsprechende Daten nicht zur Verfügung; eine Modellierungsanalyse unter Berücksichtigung des deutschen

Name	Beitrag
	Versorgungskontext allerdings ohne Einsatz von realen Versorgungsdaten weist in die gleiche Richtung
	bei beiden zitierten Studien wird auf den Ressourcenverbrauch gesetzt; die Kosten-Nutzen Bewertung weist auf die unterschiedliche Hospitalisierungsrate hin, die durch unterschiedliche Hypoglykämieraten entsteht
	angesichts fehlender Daten aus RCTs sollte in der Nutzenbewertung auf die "best available evidence" zurückgegriffen werden
Sawicki	weist darauf hin, dass das Vorgehen bei Fehlen von RCTs auf Studien niedrigerer Evidenzstufe zurückzugreifen (best available evidence) zu Fehlschlüssen führen kann (Beispiel: Hormontherapie in der Menopause)
Riederer	• ein Problem ist, dass die Studien zu einem Zeitpunkt gemacht wurden, als die Fragestellungen, die das IQWiG aufwerfen würde, noch nicht bekannt waren; deshalb stehen zum jetzigen Zeitpunkt nicht alle relevanten Informationen zur Verfügung; mit Methoden der Zukunft wird die Vergangenheit bewertet; die Forderungen nach entsprechenden Studien werden in Zukunft umgesetzt werden, d.h. zu einem späteren Zeitpunkt werden die geforderten Daten zur Verfügung stehen
Sawicki	das IQWiG kann an ältere Studien keine anderen Standards anlegen, als an neuere Studien; für die Nutzenbewertung müssen die heutige gültigen Standards verwendet werden, was auch in Kongruenz zu den Anforderungen des G-BA steht
T Kaiser	das IQWiG-Methodenpapier sieht vor, dass auch Nicht-RCTs verwendet werden können aber nicht verwendet werden müssen; die Frage, ob Nicht-RCTs sinnvollerweise berücksichtigt werden, ist projektabhängig und kann z.B. von der zu Grunde liegenden Erkrankung abhängen
	auch in dem HTA-Bericht, der zur Bewertung von Insulin Glargin für NICE erstellt wurde, wurden nur RCTs in die Bewertung einbezogen
	die Beschränkung auf RCTs bei der Bewertung der Insulinanaloga ist sinnvoll, da es sich um eine Langzeitbehandlung handelt, die

Name	Beitrag
	Erkrankung chronisch ist und die Endpunkte sich nur in RCTs unverzerrt beobachten lassen
	• die Einbeziehung anderer Daten ist nur sinnvoll, wenn auf der Basis dieser Daten Entscheidungen getroffen werden könnten
	• stellt die Problematik der Einbeziehung solcher Daten am Beispiel der ROSSO-Studie (retrolektive Studie) dar, die bei ihrem naturalistischen Design mehr Ereignisse bei stärkerer Blutzuckersenkung beschreibt; gibt die Folgen einer Einbeziehung solcher Ergebnisse zu bedenken
Sawicki	zudem beschreibt die ROSSO-Studie mehr mikroangiopathische Ereignisse bei Patienten, die eine Blutzuckerselbstmessung durchführen
Knollmeyer	für die Bewertung von Insulin Glargin wurde auch nicht-RCT Material beim NICE eingereicht und auch vom NICE berücksichtigt (zur Bewertung der Kosten und der Sicherheit)
	 hält eine Harmonisierung der Anforderung der europäischen Agenturen für notwendig; die Aufbereitung der Unterlagen für die Nutzenbewertung stellt einen hohen Aufwand für die Unternehmen dar, deshalb wäre eine Harmonisierung innerhalb Europas ähnlich dem ICH-Ansatz hilfreich
Sawicki	hält eine Harmonisierung der Anforderungen ebenfalls für sinnvoll; diese Harmonisierung wird angestrebt; im November wird es zu diesem Thema ein Treffen von HAS (Haute Autorité de Santé), NICE und IQWiG geben
Knollmeyer	sieht ein Problem, wenn verschiedene Wirkstoffe aufgrund der unterschiedlichen Datenlage unterschiedlich bewertet werden; schlägt vor, vor der Nutzenbewertung Zeit zur Generierung der erforderlichen Daten zu gewähren
Sawicki	das IQWiG kann den G-BA darauf hinweisen und vorschlagen, eine Bewertung auszusetzen, wenn große Studien kurz vor dem Abschluss stehen
Shen	die kanadische Agentur und NICE berücksichtigen auch Daten aus pharmako-ökonomischen Studien; schlägt vor, für bestimmte

Name	Beitrag
	Endpunkte auch Daten aus nicht-RCTs zu berücksichtigen
Kazda	 die Aussagen des Vorberichts haben eine begrenzte Gültigkeit; sie gelten nur für die Patientengruppen, die aufgrund der Ein-/Ausschlusskriterien in die berücksichtigten Studien eingeschlossen wurden und einen Ausschnitt des gesamten DM Typ 2 Kollektivs darstellen zu Lispro wurden Phase II und III Studien schon 1994 durchgeführt
	die postprandiale Unterschiede aufzeigten; zur Zeit läuft eine große prospektive Endpunktstudie mit Lispro, die 2007 abgeschlossen wird
Sawicki	wenn Ergebnisse großer Meilensteinstudien neu zur Verfügung stehen, kann das IQWiG bereits abgeschlossene Nutzenbewertungen auch im Rahmen des Generalauftrags überarbeiten
Richter	Methoden müssen dem Stand der Zeit entsprechen; bei der Verwendung von "best available evidence" muss die Frage gestellt werden, nach welchen Gütekriterien die eingeschlossenen Studien bewertet werden sollen; unter dem Mantel der Effectiveness sollten nicht qualitativ schlechte Studien berücksichtigt werden
Sawicki	wenn Studien niedrigerer Evidenzstufe einbezogen werden, können nicht nur ausgewählte Studien dieser Evidenzstufe berücksichtigt werden, sondern es muss ein systematischer Einschluss dieser Studien erfolgen
TOP 3	Beurteilung von Untergruppen
M Kaiser	• die Studie von Boehm et al (2004) sollte berücksichtigt werden; es liegt in der Publikation eine Subgruppenanalyse für Typ 2 Diabetiker vor, die über 24 Monate behandelt wurden
Siebenhofer	• in der Studie wurden Patienten nach Randomisierung 3 Monate lang behandelt, anschließend war ein freiwilliges Follow-up von 21 Monaten möglich, das nur von etwa 65% der ursprünglich randomisierten Patienten wahrgenommen wurde; die Follow-up Phase kann nicht als RCT betrachtet werden, deshalb wurde die Studie ausgeschlossen; der Ausschlussgrund wird im Bericht ergänzt, um den Sachverhalt klarzustellen (Therapiedauer unter

Name	Beitrag
	RCT-Bedingungen zu kurz)
T Kaiser	• ein Teil der Patienten ist bei dieser Studie heraus gefallen; darüber hinaus kann die Freiwilligkeit der weiteren Teilnahme die Ergebnisse verzerren
Richter	methodisch ist dies dann kein RCT mehr
Wölfel	schriftliche Stellungnahme des DDB reicht aus, keine Ergänzungen
TOP 4	Verblindung
Knollmeyer	Inkongruenz der Bewertung zum Methodenpapier
	 eine Verblindung der Studien ist wegen der verschiedenen Applikationsschemata schwierig; deshalb sollte die Bewertung der Qualität der Studien die Verblindung nur nachrangig berücksichtigen
T Kaiser	der Stellenwert der Verblindung ist von der Art des Endpunktes abhängig; insbesondere bei subjektiven Endpunkten ist eine Verblindung wichtig um eine Verzerrung des Ergebnisses auszuschließen; eine fehlende Verblindung bei der Erhebung subjektiver Endpunkte ist deshalb ein Mangel der Studie, bei subjektiv kaum zu beeinflussenden Endpunkten ist eine Verblindung unter Umständen weniger wichtig; bei der vorliegenden Fragestellung wäre eine Verblindung durchführbar und wurde auch schon in Kurzzeitstudien durchgeführt, weshalb das Argument nicht greift; dieser Zusammenhang von Endpunkt und Bedeutung der Verblindung wurde auch im Vorbericht dargestellt
Knollmeyer	bei großen Studien ist der Einfluss der Verblindung nicht ermittelbar
Richter	es ist bei fast allen Studien möglich den Beurteiler der Endpunkte zu verblinden, diese Möglichkeit sollte adäquat genutzt werden
TOP 5	Mindeststudiendauer
Kazda	welche Evidenz gibt es für die Eignung der gewählten Mindeststudiendauer von 24 Wochen

Name	Beitrag
T Kaiser	die IQWiG-Nutzenbewertung soll patientenrelevante Endpunkte untersuchen, außerdem sollen Aussagen zu einer Langzeittherapie getroffen werden
	 das systematische Review von Siebenhofer, das Studien mit kürzerer Laufzeit berücksichtigt, hatte eine andere Fragestellung; dieses Review sollte den Einfluss der Insulinanaloga auf die Blutzuckersenkung untersuchen; diese Fragestellung war für die IQWiG-Nutzenbewertung nicht von Bedeutung; die Ergebnisse von Siebenhofer unterscheiden sich aber bezüglich der patientenrelevanten Endpunkte nicht von den Ergebnissen des IQWIG-Berichts
	 die von Lilly angeführte CPMP Note for Guidance zu Studien zum Diabetes fordert ebenfalls für die Untersuchung von Insulinanaloga Studien von mindestens 6 Monaten Dauer, darüber hinaus sollen zusätzlich Studien von 12 Monaten Dauer vorliegen
Kazda	sieht einen Widerspruch darin, dass der HbA1c im Vorbericht beschrieben wird, obwohl er hier nicht als Zielgröße dient; es gibt kürzere Studien, die den HbA1c gut charakterisieren, aber nicht berücksichtigt werden
T Kaiser	im IQWiG-Bericht wird der HbA1c nur im Zusammenhang mit Hypoglykämien betrachtet, deren isolierte Darstellung wäre nicht sinnvoll; bei der Betrachtung von Hypoglykämieraten ist es notwendig, auch die langfristige Blutzuckerkontrolle zu berücksichtigen, um zu erkennen, ob eine niedrige Hypoglykämierate eventuell durch schlechte Blutzuckerkontrolle zustande kommt
Richter	die minimale Studiendauer von 24 Wochen ist arbiträr, es gibt keine Literatur, die diese Auswahl stützt; die gewählte Studiendauer ist aber trotzdem sinnvoll, weil es eine Mindestzeit gibt, in der das Behandlungsregime sich einpendeln muss
	bei der Wahl der betrachteten Studiendauer muss auch berücksichtigt werden, dass die Zeit lang genug sein muss, damit Effectiveness sich an die Realität anpassen kann
	• eine längere Beobachtungsdauer ist auch wichtig, weil sich Drop- out Raten, z.B. wegen Nebenwirkungen, innerhalb von 6 Monaten

Name	Beitrag
	bereits gut an die Realität annähern
M Kaiser	• warum 24 Wochen und nicht 6 Monate?
T Kaiser	• 24 Wo werden auch in Zulassungsfragen als 6 Monate angesehen (6 x 4 Wochen)
Knollmeyer	es gibt auch Beispiele, dass patientenrelevante Endpunkte mit kürzerer Studiendauer erhoben werden können; es gibt eine Studie in Typ 1 Patienten, die eine Pumpe verwenden, in der ein Gruppenunterschied in der Rate der Katheterokklusion beobachtet wurde
Sawicki	Diese Unterschied müsste auch in Studien mit einer längeren Laufzeit sichtbar sein
Wölfert	DDB schließt sich der Stellungnahme der DDG an
TOP 6	Bewertung von Humaninsulin
Sawicki	• fragt, ob die niedergelassenen Diabetologen den Nutzen von Humaninsulin bei Patienten mit Typ 2 Diabetes in Frage stellen
Braun	• für den Nutzennachweis des Humaninsulins liegen nur die UKPDS Studie und die Kumamoto Studie vor; die UKPDS hat methodische Probleme und für die Kumamoto Studie ist nicht klar, ob sich die Ergebnisse auf deutsche Patienten übertragen lassen (BMI des Studienkollektivs < 22 kg/m²); d.h. es gibt keine eindeutige Evidenz für den Nutzen von Humaninsulin
	 fordert, die Kumamoto Studie für Deutschland zu reproduzieren, um zu klären, ob der Effekt bezüglich mikroangiopathischer Endpunkte auch für deutsche Patienten Gültigkeit hat
Sawicki	nimmt an, dass eine Reproduktion der Kumamoto Studie von Ethikkommissionen nicht genehmigt wird und aus seiner Sicht ist kein vernünftiger Grund vorhanden, diese Studie für Deutschland erneut durchzuführen
Braun	• es stellt sich nur die Frage der Übertragbarkeit

Name	Beitrag
Knollmeyer	• um Analoga und Humaninsulin vollständig zu vergleichen, müsste die Literaturrecherche breiter angesetzt auf Studien, die nur Humaninsulin betrachten, ausgeweitet werden
Richter	 Reproduzierbarkeit von Ergebnissen ist eine richtige Forderung, aber anders als in der Physik ist dies in der Medizin viel schwieriger die Fragestellung könnte noch erweitert werden, um den Vergleich von Tier- und Humaninsulin
T Kaiser	 Ziel dieses Auftrags war der direkte Vergleich von Insulinanaloga mit Humaninsulin, deshalb war das Ziel der Literaturrecherche das Auffinden von Studien, die Analoga und Humaninsulin direkt gegenüberstellen; eine breitere Suchstrategie hätte zu Studien geführt hätte, die nicht der Fragestellung galten
Tscheuschner	• welche Humaninsulinkonzentration sollte untersucht werden: U40 oder U100
Siebenhofer	• die Literatursuche hatte keine Einschränkung bezüglich der Konzentration von Humaninsulin; die gefundenen Studien untersuchten aber alle U100
Schulze-Solce	BVND Stellungnahme sagt, dass es für Humaninsulin nach heutigen Kriterien keinen Nutzennachweis gibt; die korrekte Aussage des Berichts wäre deshalb, dass sowohl für Humaninsulin als auch für Insulinanaloga ein Nutzen nicht nachgewiesen ist
Sawicki	• stellt in Frage, dass es tatsächlich keinen Nutzennachweis für Humaninsulin bei Typ 2 Diabetes gibt
	 verweist auf weiteren Auftrag, der den Nutzen verschiedener Konzepte zur Blutzuckersenkung bei Patienten mit Typ 2 Diabetes untersuchen soll
Knollmeyer	soll diese Untersuchung nach Behandlungsregimen stratifiziert werden
Sandow	Verständnisfrage: Prüfung des Ausmaßes der Blutzuckersenkung?
T Kaiser	• der Auftrag stellt die Frage, ob und in welchem Auzsmaß die Blutzucker-Senkung bei Patienten mit Typ 2 Diabetes nützlich ist,

Name	Beitrag
	dabei werden verschiedene Behandlungsregime untersucht
TOP 7	Mitogenität von Insulinanaloga
Sandow	 die Bewertung der Mitogenität ist nicht Auftragsgegenstand, warum ist die Frage der Mitogenität dann im Berichtsplan dargestellt; warum bezieht sich das IQWiG auf präklinische Daten aus der Entwicklung der Insulinanaloga gibt es eine Fülle von präklinischen Daten, einige dieser Daten haben die Hypothese der erhöhten Mitogenität generiert, diese Fragestellung ist aber abschließend geklärt und sollte deshalb so nicht im IQWiG Bericht erwähnt werden
T Kaiser	 Angaben zur Mitogenität finden sich bislang nur im Abschnitt "Hintergrund"; es wird darauf hingewiesen, dass die klinische Relevanz der präklinischen Daten unklar ist
Sandow	• die klinische Relevanz wurde von den Zulassungsbehörden geprüft, Sanofi-Aventis hat die Unterlagen vorgelegt, die Behörden haben zur Relevanz der Mitogenität Stellung genommen
T Kaiser	• die Schlussfolgerungen der Behörden werden in den Abschnitt "Hintergrund" des Berichts aufgenommen; das IQWiG hat die Mitogenität nicht beurteilt, möchte dem G-BA, den Ärzten und den Patienten diese Informationen aber übermitteln
M Kaiser	 wenn das IQWiG mit den Schlussfolgerungen der Behörden übereinstimmt, könnte der Abschnitt zur Mitogenität ganz wegfallen, so erregt er einen Verdacht, der nicht gerechtfertigt ist
Sawicki	der Aspekt der Mitogenität gehört zur Nutzen-Schaden-Abwägung und wird deshalb auch weiterhin im Bericht dargestellt
Kazda	• zu Lispro sind eigene Daten zur Sicherheit aus RCTs vorhanden; diese sollten im Abschlussbericht enthalten sein; aus den RCTs geht keine klinische Relevanz der präklinischen Daten hervor
Sawicki	• die Mitogenitätsbewertung ist nicht Auftrag des IQWiG, die Ergebnisse von Mitogenitätsstudien werden deshalb nicht im Ergebnisteil des Berichts präsentiert

Name	Beitrag
T Kaiser	Sicherheitsdaten aus eingeschlossenen Studien werden inhaltlich im Rahmen der Aufträge berücksichtigt
Tscheuschner	berichtet von 2 Fällen einer Krebserkrankung unter Insulinanaloga an der Uni Düsseldorf, regt an, diese Fälle nachzuprüfen
Sandow	 die Relevanz präklinischer Untersuchungen zur Mitogenität ist unklar; direkte Untersuchungen zur Mitogenität am Menschen sind nicht möglich; einzelne zeitliche Zusammenhänge zwischen der Therapie mit Insulinanaloga und Krebserkrankungen sind kein sicherer Hinweis; auch Sanofi kennt Einzelfälle und hat sie untersucht
Kazda	• Lispro ist seit etwa 10 Jahren auf dem Markt, deshalb hat Lilly eine umfangreiche Datenbank zur Arzneimittelsicherheit von Lispro; diese Datensammlung wird regelmäßig an die Behörden weitergegeben; bisher gab es aus diesen Daten keine Hinweise auf eine Mitogenität von Lispro
Richter	System der Spontanmeldung unzureichend; Vorschlag an Lilly: Fragestellung mit adäquater Fall-Kontroll-Studie anhand der Lilly Datenbank untersuchen und veröffentlichen
TOP 8	Spritz-Ess-Abstand
Knollmeyer	 in einer dreiarmigen Studie wurden 2 Applikationsschemata eines Analogons (kurzwirksames IA 15 min) mit RHI (rekombinantes Humaninsulin 30 min) verglichen; die Ergebnisse (HbA1c) unterscheiden sich abhängig vom Applikationszeitpunkt die Applikationsschemata, insbesondere der Spritz-Ess-Abstand,
	sollten in die Darstellung und Bewertung mit einbezogen werden
Siebenhofer	der Einfluss von Applikationsschemata ist im Bericht enthalten, wird aber nicht quantifiziert
T Kaiser	• fragt, ob es für den Bericht relevante Studien gibt, die den Einfluss des Spritz-Ess-Abstands auf das Hypoglykämierisiko zeigen; in der Literaturrecherche wurden solche Studien nicht gefunden
Knollmeyer	• die Sanofi-Aventis-Studie 3005 zeigt diese Ergebnisse; die Studie

Name	Beitrag
	soll dem IQWiG zur Verfügung gestellt werden
Sawicki, T Kaiser	über die diesbezüglichen Modalitäten wird intern Einigung erzielt
Kazda	Studien mit Lispro mit unterschiedlichen Schemata haben keinen Unterschied bezüglich HbA1c und Hypoglykämien gezeigt; entscheidend ist, wie die Schemata von Patienten bewertet werden, ob die Patientenzufriedenheit unterschiedlich ist; dazu gibt es eine Untersuchung bei 2500 Patienten, die der Stellungnahme von Lilly beigelegt wurde
Sawicki	patientenrelevanter Endpunkt in dieser Fragestellung ist die Patientenzufriedenheit
Richter	• ein adäquater Vergleich muss auch einen Arm enthalten, in dem Humaninsulin ohne Spritz-Ess-Abstand gegeben wird; dann sollten Lebensqualität und Zufriedenheit der Patienten untersucht werden, dieser Vergleich liegt aber nicht im Informationskörper vor
Shen	es liegen keine Daten zur Lebensqualität und Patientenzufriedenheit als Primärendpunkte aus RCTs vor, allerdings gibt es eine Befragung von > 2500 deutschen Patienten mit Diabetes Mellitus Typ I und II auf anderem Evidenzgrad, diese Daten sollten im Endbericht berücksichtigt werden
T Kaiser	• grundsätzlich wäre es methodisch möglich Daten zur Lebensqualität und zur Patientenzufriedenheit in RCTs zu erheben; die von Lilly vorgelegte Befragung von Patienten ist methodisch nicht adäquat; so wurden z.B. keine Patienten unter Humaninsulin befragt, die Patienten waren mit ihren vorherigen Behandlungsregimen unzufrieden und wurden nach einer Umstellung befragt, der Einfluss der Tatsache der Umstellung ist bei dieser Untersuchung nicht beurteilbar; selbst die Autoren der Arbeit weisen darauf hin, dass es sich bei der Befragung nicht um eine wissenschaftliche Arbeit handelt
Knollmeyer	• stellt in Frage, dass Unterschiede in der Umstellung von U40 zu U100 zu erwarten sind die Kinetikdaten und die Fachinformation für beide Konzentrationen sind gleich

Name	Beitrag
Sawicki	• die Unterschiede zischen U40 und U100 werden in TOP 11 diskutiert; fragt nach der wissenschaftlichen Evidenz dafür, dass man bei Analoga keinen Spritz-Ess-Abstand braucht; fragt, welche Daten es dazu gibt
Sandow	der kürzere Spritz-Ess-Abstand wurde aus der Untersuchung monomerer Insuline abgeleitet
Kazda	die Möglichkeit Analoga ohne Spritz-Ess-Abstand zu nutzen ist durch Pharmakokinetik- und Pharmakodynamikdaten belegt
Sawicki	 es gibt Daten, die z.B. einen kürzeren Spritz-Ess-Abstand von ca. 25 Minuten bei Analoga im Vergleich zu ca. 60 Minuten bei Humaninsulin aufgrund der Pharmakokinetik rechtfertigen, aber nicht keinen Spritz-Ess-Abstand
Kazda	• es gibt Phase 3 Studien, die gute Ergebnisse ohne Spritz-Ess- Abstand zeigen; allerdings sind auch bei Analoga die Ergebnisse mit einem Spritz-Ess-Abstand besser, kein Abstand ist besser als ein zu langer Abstand mit Hypoglykämierisiko
M Kaiser	 der geringere Spritz-Ess-Abstand der Analoga stützt sich auf Pharmakokinetik-Studien und auf Studien, die bei geringem Spritz- Ess-Abstand gute Blutzuckerverläufe zeigen
Sandow	• theoretisches Konzept: die Molekülstruktur der Analoga eignet sich für den geringeren Spritz-Ess-Abstand; das wurde aber nicht beim Patienten erhoben
Sawicki	es fehlen gute Studien, die die Ergebnisse von Humaninsulin im Vergleich zu Insulinanaloga ohne Spritz-Ess-Abstand messen, so dass dies nicht als Argument für die Hersteller von Insulinanaloga geeignet ist
T Kaiser	• für die Analoga wurde in Studien gezeigt, dass der geringere Spritz- Ess-Abstand möglich ist, die gleiche Fragestellung müsste aber auch für Humaninsulin z.B. in einer vierarmigen Studie getestet werden
Sawicki	• eine Studie von Lefèbvre zeigte, dass die Einhaltung eines Spritz- Ess-Abstandes so gut wie keine Auswirkungen auf die

Name	Beitrag
	Blutzuckerkontrolle hat
ТОР 9	Blutglukoseverlauf (Blutzucker nüchtern, postprandial, präprandial)
Knollmeyer	viele Studien erheben Daten zum Blutglukoseverlauf, dieser Parameter ist für Ärzte und Patienten wichtig
Sawicki	warum ist der Blutzuckerverlauf ein patientenrelevanter Endpunkt
Knollmeyer	der Blutzuckerverlauf ist patientenrelevant, weil die Dosistitration sich daran orientiert; außerdem deckt er Sicherheitsaspekte ab, so stehen Augenhintergrundsveränderungen im Zusammenhang mit dem Blutzuckerspiegel
Sawicki	der Blutzuckerspiegel ist eine diagnostische Größe
Kazda	die Kumamoto Studie hat eine Korrelation von nüchtern, post- und präprandialem Blutzuckerspiegel und Retinopathie bzw. Nephropathie gezeigt fragt, ab die Cleichwertiekeit zweier Theoreties elegations vielen.
	• fragt, ob die Gleichwertigkeit zweier Therapien akzeptiert wird, wenn der postprandiale Blutzucker unter einer Therapie unphysiologisch ist; fragt, ob es ethisch vertretbar ist, auf Studien mit patientenrelevanten Endpunkten zu warten
Sawicki	• die Frage ist, ob der postprandiale Blutzuckerspiegel ein valider Surrogatparameter für Komplikationen ist
T Kaiser	es gibt Beispiele, die zeigen, dass das Erreichen eines physiologischen Zustandes nicht zwingend als patientenrelevanter Endpunkt geeignet ist
	• in der CAST Studie wurde gezeigt, dass ein Präparat, das ventrikuläre Extrasystolen verhindert, trotzdem die Mortalität erhöhen kann
Kazda	es läuft eine Studie, um den Zusammenhang zwischen postprandialem Blutzuckerspiegel und patientenrelevanten Endpunkten zu untersuchen (Abstract liegt vor)
	• in der CAST-Studie ging es um Hochrisikopatienten

Name	Beitrag
	 die epidemiologische Datenlage zu dieser Fragestellung ist gut fragt nach der Wahrscheinlichkeit dafür, dass dieser Zusammenhang nicht gegeben ist
Richter	Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus sind auch Hochrisikopatienten
	Assoziationsmaße sind nicht ausreichend, es werden kontrollierte Studien benötigt, die das Surrogat als primären Endpunkt untersuchen und den Zusammenhang zwischen Blutzuckerspiegel und Endpunkt zeigen, im Moment dient die Assoziationen nur zur Hypothesengenerierung
Horvath	aus epidemiologischen Beobachtungsstudien ist keine abschließende Bewertung der Kausalität zwischen Blutzuckerspiegel und patientenrelevanten Endpunkten möglich
Sawicki	 auch der umgekehrte Fehlschluss ist möglich im IQWiG wird zur Zeit eine Methodik zur strukturierten Unterscheidung valider und nicht valider Surrogatparameter erarbeitet
TOP 10	Mischverhältnis zwischen schnell wirkendem und Verzögerungsinsulin in den Studiengruppen
T Kaiser	 der Einwand der Stellungnahme ist berechtigt; die Festlegung auf ein starres Mischverhältnis ist nicht adäquat; vergleichbare Mischverhältnisse, z.B. ein weit überwiegender Anteil einer Komponente ist ausreichend; der Bericht wird entsprechend geändert
Knollmeyer	alle gebräuchlichen Schemata sollten verglichen werden
T Kaiser	eine gewisse Vergleichbarkeit der Schemata muss gewährleistet sein, sonst kann der Einfluss des Behandlungsschemas nicht abgegrenzt werden
Knollmeyer	diabetologisch befinden sich die Mischinsuline auf dem Rückzug, deswegen sind die üblichen therapeutischen Konzepte als Vergleichsgruppen zuzulassen

Name	Beitrag
T Kaiser	das wäre eine andere Fragestellung, die über den originären Auftrag hinausgeht
TOP 11	Unterschiede in der Pharmakokinetik und Pharmakodynamik zwischen U40 und U100 Insulin
Tscheuschner	hat die Entwicklung der Insulintherapie verfolgt; in den sechziger Jahren CR/CS (Hoechst); in den achtziger Jahren Verwendung von Humaninsulin in zwei Konzentrationen, hat Erfahrungen mit Spritzen, Pens und Pumpen
	• es gibt Patienten, die pro Mahlzeit sehr wenig Insulin benötigen, er selbst verwendet 3 Einheiten U40; Ärzte versuchen seit einigen Jahren verstärkt, ihn auf Analoga umzustellen; er hat auch Analoga getestet, hat aber keine guten Erfahrungen (keine Glättung erreicht) bezüglich Blutzuckerverlauf gemacht
	• aus seiner Sicht wird U40 weiterhin benötigt; er hofft, dass diese Konzentration auch langfristig zur Verfügung steht, damit keine Versorgungsengpässe für Patienten, die mit U40 optimal eingestellt sind, entstehen; er sieht eine mangelnde Unterstützung für diese Therapieoption durch Diabetologen; die Verordnungszahlen für U40 gehen seit einiger Zeit massiv zurück
	U40 hat eine vergleichbare Pharmakokinetik wie Insulinanaloga
Sawicki	fragt, ob die Analoga nicht auch gegen U40 getestet werden müssten und warum es solche Studien nicht gibt; fragt, ob dafür methodische Gründe vorliegen
Knollmeyer	Studien werden multinational durchgeführt, in vielen Ländern ist nur U100 verfügbar; deshalb ist der Vergleich mit U100 nahe liegend
	• die Daten aus Studien sollen allgemeine Gültigkeit haben
	Dosierungen haben sich im Lauf der Zeit geändert, U100 ist jedoch weiterhin international am weitesten verbreitet
	• bei Versorgungsengpässen mit U40 in Deutschland empfiehlt er Import oder die Herstellung von U40 aus U100 durch Verdünnung
Sawicki	bisher wurden organisatorische bzw. Markt-Gründe für die

Name	Beitrag				
	Verwendung von U100 genannt, keine wissenschaftlichen				
	 wenn es Daten gibt, die zeigen, dass U40 und Insulinanaloga eine vergleichbare Pharmakokinetik haben, wäre es möglich, dass zwischen U40 und Analoga der Unterschied geringer ist als zwischen U100 und Analoga oder dass es keinen solchen gibt 				
Kazda	die Entscheidung für U100 wurde durch die Internationale Diabetesförderation (IDF) getroffen; Ziel ist eine vergleichbare Insulinkonzentration in allen Ländern; damit sollen Nebenwirkungen durch Verwendung falscher Konzentrationen bei Aufenthalt in fremden Ländern vermindert werden				
	• in der Folge stellen die Unternehmen ihre Produktion auf U100 um und führen die Studien mit U100 durch				
	• ihm sind keine Studien, die U40 und Analoga vergleichen, bekannt				
	• Lilly stellt kostenlos Verdünnungslösungen zur Verfügung, z.B. für Kinder				
	• die Analoga wurden mit dem Ziel entwickelt, durch die monomere Molekülstruktur die Insulinkurven der Physiologie anzupassen, diese Frage wurde von der Industrie ausgetestet; das funktioniert nicht bei jedem Patienten				
Sawicki	Ziel der Entscheidung der IDF war, die Insulinkonzentrationen anzupassen, um Fehldosierungen zu vermeiden, nicht primär die Entwicklung einer monomeren Molekülstruktur				
Tscheuschner	die gesetzliche Krankenkasse erstattet importierte Arzneimittel nicht				
Knollmeyer	• nach § 73 (3) kann die Kasse das Medikament erstatten, wenn dies außerhalb Deutschlands vorhanden ist				
Sawicki	• Frage an den Deutschen Diabetiker Bund (DDB): unterstützt der DDB Herrn Tscheuschners Anliegen, U40 weiterhin verfügbar zu halten?				
	• Frage an den Bundesverband niedergelassener Diabetologen (BVND): unterstützt der BVND Herrn Tscheuschners Anliegen?				
Wölfert	• wird eine Umfrage unter den Mitgliedern des DDB vorschlagen, ob				

Name	Beitrag
	die Verfügbarkeit von U40 ein Problem ist
Sawicki	 Vorschlag: Durchführung der Umfrage zusammen mit den Diabetologen
Braun	• sie persönlich stellt Patienten nicht um, wenn sie mit U40 gut eingestellt sind, das Problem stellt sich deshalb so für sie nicht, der Patientenwunsch hat hier Vorrang
Tscheuschner	in jedem Bundesland gehen die Verordnungen von U40 zurück
Sandow	• mit Insulin-Pen ist die Mehrzahl der Patienten besser eingestellt
Sawicki	hier geht es um die Dosierungsgenauigkeit
Knollmeyer	frühere Untersuchungen haben Überlegenheit der Pen-Systeme gegenüber Spritzen gezeigt
Richter	• vielleicht sollten die Betroffenen bei Cochrane ein Review anregen
TOP 12	Verschiedenes
Sandow	• fragt, wie lange nach Meinung des IQWIG eine randomisierte kontrollierte Studie mit patientenrelevanten Endpunkten bei Patienten mit Typ 2 Diabetes dauern soll
T Kaiser	das hängt unter anderem auch von der Häufigkeit der zu beobachtenden Ereignisse ab; Vorschlag: gezielte Beobachtung einer Hochrisikogruppe, in der bestimmte Ereignisse relativ häufig auftreten; einzelne Studien müssen nicht alle denkbaren Endpunkte abbilden
Sandow	Vorschläge für Studien im Abschlussbericht wären sinnvoll
Sawicki	• IQWIG hat zur Zeit nicht die Kapazität, diese Art von Beratung zu leisten; solche Aufgaben sind für die Zukunft angedacht, sind aber jetzt in der Aufbauphase des Instituts nicht zu leisten; zur Zeit ist das IQWIG auch budgetär nicht für diese Aufgabe ausgestattet
	• schlägt ebenfalls Studien in Hochrisikogruppen vor, in denen Ergebnisse relativ häufig sind, deshalb sind kürzere Studiendauern

Name	Beitrag
	möglich
Richter	 unterstützt die Idee, dass das IQWiG Studienempfehlungen erarbeiten soll im Endbericht sollten Faktoren identifiziert und explizit genannt werden, die die Studienqualität verbessern können
Kazda	 der Vorbericht hat Qualitätsmängel der Studien bzw. der Publikationen der Studien dargestellt; Lilly hat daraufhin Studienberichte zur Verfügung gestellt; fragt, ob die bemängelten Punkte aus den Berichten geklärt werden konnten oder ob noch mehr Informationen benötigt werden
T Kaiser	die Qualitätsprobleme waren im wesentlichen Probleme der Publikationsqualität; der Großteil der offenen Fragen konnte aus den Studienberichten geklärt werden
Horvath	eine Minimalanforderung an eine gute Publikation ist, dass die Zahl der ausgewerteten Patienten berichtet wird, das ist häufig nicht der Fall
Richter	 ebenfalls wichtig: die Fallzahlplanung die Anforderungen an eine Publikation sind im CONSORT Statement definiert; regt an, dass die Unternehmen die Publikationen ihrer Studien auf Erfüllung des CONSORT Statements (z.B. bezüglich der adäquaten Publikation von Fallzahlberechnungen und Intention-to-treat Analyse) überprüfen
Kazda	häufig in Publikationen nicht ausreichend Platz für die vollständige Beschreibung der Methodik
T Kaiser	heutzutage besteht die Möglichkeit, weitere Informationen im Internet zu publizieren, daher ist dies kein Argument für neuere Publikationen
Sawicki	die mangelnde Publikationsqualität betrifft alle Autoren von Studienpublikationen; die Berichtsqualität von industriegesponserten Studien ist in der Regel sogar qualitativ besser

Name	Beitrag
Shen	schlägt auf Basis der Studienberichte eine Überarbeitung der Graphik auf Seite 30 des Vorberichts vor; die Einfügung des p- Werts
Götting	 spricht ein Lob für die sehr gut vorbereitete Veranstaltung aus; die Diskussion hatte ein gutes Niveau und führte zu einem fruchtbaren Austausch regt an, solche Diskussionsrunden auch im Zusammenhang mit
	dem Berichtsplan und für die generelle Diskussion des Methodenpapiers des Instituts durchzuführen
Sawicki	die Methodenentwicklung des Instituts ist ein dynamischer Lernprozess, in dem es immer wieder Entwicklungen geben wird; der Prozess der schriftlichen Stellungnahme vor der Diskussion ist hilfreich und soll bestehen bleiben
Götting	für den Vorbericht sollte deutlicher gemacht werden, dass es sich noch nicht um den Abschlussbericht handelt
	Berichtspläne sollten schneller nach Fertigstellung publiziert werden
T Kaiser	klarere Kennzeichnung des Vorberichts ist geplant
	 eine Beschleunigung der Veröffentlichung der Berichtspläne wurde bereits erreicht
Sawicki	bedankt sich bei den externen Sachverständigen und den Mitarbeitern des Instituts für die Erarbeitung des Berichts zu den Insulinanaloga und bei allen Anwesenden für die konstruktive Diskussion

Anhang F: Substanzielle Stellungnahmen

Folgende Personen, Firmen, Institutionen und Gesellschaften haben zum Vorbericht substanziell Stellung genommen:

- Sanofi-Aventis Deutschland GmbH: Dr. Knollmeyer, Dr. Riederer
- Bundesverband Niedergelassener Diabetologen (BVND): Prof. Kusterer (in der wissenschaftlichen Anhörung vertreten durch Frau Dr. Braun-Schlüchtern
- Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG): Prof. Kerner, Prof. Klein (keine Teilnahme an der wissenschaftlichen Anhörung als externe Sachverständige, da keine Darlegung potenzieller Interessenskonflikte erfolgte)
- Deutscher Diabetiker Bund (DDB): Herr Wölfert
- Lilly Deutschland GmbH: Dr. Kazda, PD Dr. Kretschmer, Dr. Schulze-Solce, Frau Shen, Dr. Weber (Teilnehmer der wissenschaftlichen Anhörung: Dr. Kazda, Dr. Schulze-Solce, Frau Shen)
- Novo Nordisk Pharma GmbH: Dr. M. Kaiser
- Prof. Sandow
- Herr Tscheuschner
- Verband Forschender Arzneimittelhersteller (VFA): Frau Dr. Götting, Dr. Vorderwülbecke

Die Stellungnahmen werden nachfolgend in der Reihenfolge wie oben aufgelistet wiedergegeben.



1. Folgende Originalstudien fehlen im Vorbericht (Bitte beachten Sie die Einund Ausschlusskriterien für Studien dieses Berichtes):

STUDIEN 3005 UND 3012

Sanofi-Aventis hält es für angemessen, die Resultate der Studien 3012 (52 Wochen-Daten der Studie 3002) und 3005 (26 Wochen) in die vorliegende Nutzenbewertung einzubeziehen. Obwohl diese Studien derzeit nicht als Vollpublikationen in Fachzeitschriften zur Verfügung stehen, sind sie ausführlich mit den für eine Bewertung relevanten Daten im Rahmen des Medical und Statistical Review der FDA öffentlich zugänglich. Die entsprechende Referenzangabe (Gabry, KE, Medical Review NDA 21-629, www.fda.gov/ cder/foi/nda/2004/21-629_Apidra_Medr_P1 pdf) ist als Publikationsort zutreffend beschrieben

Die im Vorbericht angesprochene fehlende Transparenz der genannten Studien ist nicht näher erläutert und daher nicht nachvollziehbar. Sanofi-Aventis ist bereit, zusätzliches vertrauliches Informationsmaterial zu den Studien 3012 und 3005 zur Verfügung zu stellen. Hierfür bedarf es eines Vertraulichkeitsabkommens zwischen dem IQWiG und Sanofi-Aventis.

HINTERGRUND

Der Vorbericht zu den kurzwirksamen Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 ist der erste Entwurf einer Nutzenbewertung von Arzneimitteln in Deutschland. Er umfasst die drei zugelassenen kurzwirksamen Insulinanaloga. Die nachstehende Stellungnahme zu diesem Entwurf bezieht sich auf Insulinglulisin sowie auf methodische und prozedurale Gesichtspunkte

ZEITPUNKT DER BEWERTUNG

Insulinglulisin ist ein neues kurzwirksames Insulinanalogon, das 2004 im Rahmen eines zentralen europäischen Zulassungsverfahrens für die Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1 und 2 zugelassen wurde. Die Zulassungsstudien wurden als non-inferiority Studien konzipiert. Derzeit werden klinische Studien mit längeren Beobachtungszeiten durchgeführt und Studien, die das Ziel haben, eine Überlegenheit gegenüber der Vergleichsmedikation zu zeigen. Beobachtungs- und Registerstudien werden Daten, die aus den Zulassungsstudien vorliegen, ergänzen. Die Forderung des Instituts nach Studienergebnissen zu klinischen (patienten-relevanten) Endpunkten, lässt sich nur prospektiv erfüllen. Langzeitstudien zu klinischen Endpunkten (RCT) können kurz nach der Zulassung nicht vorliegen. Diese Tatsache ist im Endbericht gemäß der Empfehlungen des Sachverständigenrates für die konzertierte Aktion im Gesundheitswesen (http://www.svr-gesundheit.de/Gutachten/Gutacht05/Langfassung2.pdf) zu würdigen. Eine Bewertung von Insulinglulisin nach RCT-Kriterien ist gegenwärtig noch nicht möglich. Eine Erstbegutachtung neu zugelassener Arzneimittel sollte frühestens drei Jahre nach Erstzulassung durchgeführt werden

Hierzu außert sich auch der Sachverständigenrat in seinem aktuellen Gutachten

"Boj einem neu zugelassenen palentgeschützten Arznermittel besteht zunächst keine andere Möglichkeit, als dessen therapeutische Wirksamkeit auf der Grundlage der zu diesem Zeitpunkt vorliegenden klinischen Studien zu heweden

Da bei der Zulassung und Patenterfeilung eines Wirkstoffes aber noch keine vallden Informationen über den differentiellen therapeutischen Nutzen dieses Medikamentes unter den Bedingungen in der alltäglichen Brztlichen Praxis vorliegen, bedürfen im Rehmen der "vierten Hürde" (Kosten-Nutzen-Bewertung) beide Teilschritte im Sinne eines Confrollings einer entsprechenden Bogleilforschung, die vor allem zwischenzeitlich anfallende relovante Informationen berücksichtigt."



BEWERTUNG DES NUTZENS

Das Bewertungsverfahren und die Bewertungsmethodik befinden sich in der Entwicklungsphase. Ein intensivierter Austausch der vorhandenen Informationen zwischen dem IQWIG und den Herstellerfirmen kommt bei der Festlegung von Zielen, Methodik und Verfahrensweise eine besondere Bedeutung zu Sanofi-Aventis spricht sich für eine Erweiterung der Einschlusskriterien aus, in dem zusätzliche Studien berücksichtigt und Studienunterlagen der Hersteller einbezogen werden. Mit der Begrenzung auf RCTs werden Erfahrungen der Routineversorgung, die für eine Nutzenbewertung einbezogen werden sollten, aus dem Bewertungsverfahren ausgeschlossen. Der Vorbericht erweckt den Eindruck einer Substanzklassen-Bewertung, bei der die Eigenschaften der drei kurzwirksamen Insulinanaloga in einer Beurteilung zusammengefasst werden.

Der Vorbericht zu den kurzwirksamen Insulinanaloga bei der Behandlung des Typ-2-Diabetes mellitus benennt Publikationen randomisierter klinischer Studien mit einer Mindestdauer von 24 Wochen (RCT-24) als Einschlusskriterium. Die Entscheidungsgrundlage für die Mindeststudiendauer ist zudem nicht transparent. Die Nutzenbewertung weicht somit von den bereits in anderen Ländern etablierten Standards deutlich ab. Dort hat es sich bewährt, auf Daten aus epidemiologischen Kohortenstudien, patient reported outcomes-Daten oder Analysen der Verordnungsdaten zurückzugreifen. Sie sind eine sinnvolle Ergänzung zu den Daten aus den RCTs. Der Bewertungshorizont soll in dieser Weise auf die Wirksamkeit der Versorgung der Typ-2-Diabetiker im deutschen Gesundheitssystem erweitert werden Derzeit stützt sich der Vorbericht auf Studien, die lediglich eine Bewertung der Wirksamkeit (Efficacy) zulassen. Den pharmazeutischen Unternehmen sind nach der Markteinführung eines Arzneimittels angemessene Fristen einzuräumen, um gegebenenfalls Studien durchzuführen, die über die im Rahmen der Zulassungserfordernisse bestehende Anforderungen hinausgehen. Für die Nutzenbewertung kurzwirksamer Insulinanaloga sind die Zielparameter zu ergänzen um.

- 1. Blutglukosewerte nüchtern, präprandial und postprandial
- 2. Gewichtsverlauf
- 3 Zeitpunkte der Applikation präprandial und postprandial

Auch der Sachverständigenrat für die konzertierte Aktion im Gesundheitswesen hat sich entsprechend geäußert:

"Bewertung des therapeutischen Nutzens eines Arzneimillels anhand der Wirksamkeil nicht nur unter klinischen Idealbedingungen, sondern auch - und vielleicht sogar primär - unter den Alltagsbedingungen ambulanter, hausärztlicher Versorgung."

FORM DES VORBERICHTS

Sanofi-Aventis befürwortet ausdrücklich ein transparentes Bewertungsverfahren und regt an, die Auswahl und den Zeitpunkt des veröffentlichten Materials zu überprüfen. Die öffentliche Diskussion eines Vorberichts in der vorgelegten Form im Internet ist nach Auffassung von Sanofi-Aventis verfrüht Verunsicherung könnte durch nicht ausreichend gesicherte Aussagen des Vorberichts entstehen, die möglicherweise von Medien aufgegriffen werden. Hinzu kommt, dass es sich hierbei um einen Entwurf handelt, über den noch kein Konsens besteht. Dies verunsichert Ärzte, Patienten und Kostenträger im Hinblick auf die Therapie. Vor einer Veröffentlichung sollte lediglich autorisierten Personen ein Zugriff auf den Vorbericht gewährt werden. Eine allgemein zugängliche Veröffentlichung sollte erst nach Einarbeitung der zusätzlichen Informationen durch die Stellungnehmenden erfolgen.

BEWERTUNGSMETHODIK

Die Nutzenbewertung der kurzwirksamen Insulinanaloga sollte dem Zweck dienen, die klinischen Eigenschaften und die Informationen zur Anwendung in der Routineversorgung mit den therapeutisch gebräuchlichen Alternativen zu vergleichen. Der Rückschluss von der Publikationsqualität auf die Studienqualität ist methodisch nicht gesichert. Der Vorbericht basiert auf einer Auswahl von 4 aus 1017 gesichteten Publikationen. Damit bewertet der Vorbericht nur einen sehr geringen Bruchteil der



vorhandenen Erkenntnisse. Die vom IQWiG zu hoch angelegten Einschlusskriterien sind auf die international gebräuchlichen Erkenntnisquellen auszudehnen.

2. Folgende Bowertung einer Originalstudie im Verbericht ist nicht korrekt (inkl. Begründung); STUDIE 3002

Die fehlende Verblindung wird als schwerwiegender biometrischer Mangel bewertet, obwohl das Methodenpapier des IQWiG auch unverblindete Studien als Erkenntnisquelle zulässt. Dies erscheint nicht sachgerecht, da sich die Behandlungsschemata im Rahmen von Studien mit kurzwirksamen Insulinanaloga unterscheiden. Somit ist die Auswahl der Prüfmedikation sowohl dem Arzt als auch dem Patienten bekannt. Eine Verblindung mittels "double-dummy" bei dem gewählten Studiendesign war nicht praktikabel. Die Verblindung würde außerdem Studienteilnehmer Risiken aussetzen, die vermeidbar sind und darüber hinaus auf keine Akzeptanz bei Ärzten und Patienten stoßen. Die bestehende Unktarheit über die Auswirkung der anfanglich stärkeren Blutzuckersenkung auf die Rate schwerwiegender Hypoglykämien, hätte durch frühzeitige Kommunikation mit den Autoren oder dem Sponsor der Studie geklärt werden können. Dies trifft ebenso für die Häufigkeit der Hypoglykämien in den ersten 3 Behandlungsmonaten zu. Die Angaben zu den Häufigkeiten der Hypoglykamien unter Insulinglulisin müssen körrigiert werden. Systematische Verzerrungen der Angaben zur Häufigkeit von Unterzuckerungen sind nicht zu erwarten, wenn innerhalb der gesamten Studienlaufzeit die gleichen Kriterien für die Einstufung der Schwere der Unterzuckerung angewendet und vergleichbare Blutzuckerspiegel erreicht wurden

Die Verknüpfung der Sicherheitsbewertung mit der Dauer der durchgeführten klinischen Studien ist nicht sachgerecht. Wir verweisen auf die detaillierten Ausführungen im Abschnitt "Bewertung des Sicherheit".

BEWERTUNG DER SICHERHEIT

Die Kompetenz zur laufenden Sicherheitsbewertung liegt bei den Arzneimittelbehörden. Auf Basis der im Berichtsplan und im Vorbericht angeführten Literaturquellen ist die klinische Bewertung eines mitogenen Potentials der kurzwirksamen Insulinanaloga nicht möglich. Es ist durch Ausschlusskriterien im Berichtsplan zutreffend beschrieben (A1 tierexperimentelle Studien), dass die Bewertung nicht-klinischer Ergebnisse z. B. aus tierexperimentellen Studien nicht vorgesehen ist. Das IQWiG kann sich bei Insulinglulisin auf die öffentlich zugänglichen Dokumente der Registrierungsbehörde EMEA stützen, weil abschließende Stellungnahmen vorliegen (EPAR, scientific discussion). Dies ist im Berichtsentwurf (Vorbericht) bereits leilweise geschehen

Für Insulinglulisin ist ein umfassendes toxikologisches Untersuchungsprogramm gemäß der Vorgaben der EMEA (Safety Working Party SWP) durchgeführt worden. Die Ergebnisse wurden im Zulassungsverfahren geprüft und von der Behörde bewertet. Ein erhöhtes mitogenes Risiko durch Insulinglulisin konnte ausgeschlossen werden. Der Vorschlag des IQWiG zur Bewertung der Langzeitslicherheit wegen fraglicher Mitogenitat entspricht somit nicht dem allgemeinen Stand der medizinisch-wissenschaftlichen Erkenntnis und bedarf dringend der Revision.



Notwendige Voraussetzungen zur Berücksichtigung von Stellungnahmen ist ihre formale Richtigkeit. Anhand folgender Checkliste können Sie prüfen, ob Ihre Stellungnahme die formalen Kriterien erfüllt. Bitte beachten Sie darüber hinaus die Hinweise im "Leitfaden für Stellungnehmende".

Umfang der Stellungnahme ist n	nicht größer als 6 DIN A4-Sel	lten 🖂	
Für alle Zitate sind Originalpub	ollkationen (Volltext) beigel	egt ≠	
Formblatt zur Stellungnahme vollständig ausgefüllt und von allen Stellungnehmenden unterschrieben			
Formblatt zur Darlegung pot für alle Stellungnehmenden	enzieller Interessenskonfli einzeln ausgefüllt vor	ikte liegt	
* werden nach Vorliegen der	Vertraulichkeitsvereinba	rung nachgereicht	
Mir / uns ist bekannt, dass alle : können. Einer solchen Veröffent Unterschrift(en) ausdrücklich zu	:lichung stimme ich / stimmer J.	n wir mit meiner / unseren	
	Aventis Pharma De		
	bba. bor pre-	Dr. J. Knollmeyer	
Frankfurt, 26.8.2005	Dr. H. Riederer Unterschrift		
Ort/Datum	Chief Medical Officer		

Vielen Dank für Ihre Stellungnahme!



Formblatt Stellungnahme zum Vorbericht

Auftra	g des IQW		bezeichnu		tragsnumn	ner:	
A05-04	Kurzwirksa	ime Insulina	analoga bei ⁻	Typ 2 Diabe	tes mellitus		

Name; Vorname des/der Stellungnehmenden:

Kusterer, Klaus, Prof.Dr.med. Dr.rer.nat., Vorstandsmitglied BVND (Berrufsverband der nierdergelassenen Diabetologen

Kontakt für weitere Nachfragen:

Anschrift:

P7,24 68161 Mannheim

Tel./Fax-Nr.:

06211568008; Fax06211568010

E-Mail-Adresse:

kusterer@endokrima.de



Folgende Originalstudien fehlen im Vorbericht (Bitte beachten Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien dieses Berichtes):	7 T
entfällt	



Folgende Bewertungen von Originalstudien im Vorbericht sind nicht korrekt (inkl. Begründung);

Ziel des Berichtes ist "die Nutzenbewertung einer langfristigen Behandlung mit einem kurzwirksamen Insulinanalogon im Vergleich zu einer Behandlung mit kurzwiksamem Humaninsulin". (Seite 10 2. Ziel des Berichts)

Voraussetzung ist daher auch die Bewertung von kurzwirksamem Humaninsulin bezüglich mikro- und makrovasculärer Endpunkte nach den Kriterien der evidenz-basierten Medizin. Diese Bewertung fehlt im Vorbericht vollständig.

Uns sind lediglich 2 Endpunktstudien zu mikro- und makrovaskulären Endpunkten von kurzwirksamen Humaninsulin bei Typ 2 Diabetes mellitus bekannt:

- 1.UK Prospectiv Diabetes Study (UKDPS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33) Lancet1998; 352:837-53
- 2. Ohkubo Y et al. Intensive insulin therapie prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. Diabetes Res Clin Pract 1995; 28: 103-117

Studie 1(UKPDS 33) genügt den in 3.3.2 definierten Anforderungen an die Studien- und Publikationsqualität des iqwig nicht, sondern weist grobe Mängel auf.

Beweis: Die Studie wurde 1977 mit 15 Zentren begonnen. Diese rekrutierten 3041 Patienten. Die Gruppen dieser Patienten hatten einen durchschnittlichen HbA1c zwischen 6.1% und 6.3% (Tab 2). 1988 wurden 8 weitere Zentren eröffnet. (Wahrscheinlich ist bis dahin kein Unterschied gewesen.) Diese 8 Zentren rekrutierten 826 Patienten, so dass sich die Gesamtzahl von 3867 Patienten ergibt. Danach war der durchschnittliche HbA1c der Patienten Gruppen 7%. d.h durch die 826 Patienten der letzten 8 Zentren wurde der



HbA1c für die Gesamtpopulation um 1 % angehoben(Tab 1). Der durchschnittliche HbA1c dieser letzten 826 Patienten muß daher deutlich über 10 % gelegen haben. Eine derartige Einschlusspraxis ist ein grober Mangel, der das Ergebnis völlig in Frage stellt. 2. Die Patienten der Kumamoto Studie hatten einen BMI < 22. Ergebnisse einer solchen Studie sind auf übergewichtige Europäer nicht übertragbar. Zusammenfassend muss festgestellt werden, dass es weder für kurwirksames Humaninsulin noch für kurzwirksame Insulinanaloga evidenzbasierte Endpunktstudien gibt. Die Nichtbewertung der kurzwirksamen Humaninsuline im Vorbericht ist ein methodischer Mangel, der ergänzt werden muss. Die Schlussfolgerung in der Zusammenfassung ist daher einseitig. Die korrekte Aussage müßte lauten: Es gibt bisher keine Studien, die geeignet sind die Sicherheit von kurzwirksamen Humaninsulinen oder Insulinanaloga in der Langzeitanwendung bei Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus darzustellen.



Notwendige Voraussetzungen zur Berücksichtigung von Stellungnahmen ist ihre formale Richtigkeit. Anhand folgender Checkliste können Sie prüfen, ob Ihre Stellungnahme die formalen Kriterien erfüllt. Bitte beachten Sie darüber hinaus die Hinweise im "Leitfaden für Stellungnehmende".	e
Umfang der Stellungnahme ist nicht größer als 6 DIN A4-Seiten	A
Für alle Zitate sind Originalpublikationen (Volltext) beigelegt	X
Formblatt zur Stellungnahme vollständig ausgefüllt und von allen Stellungnehmenden unterschrieben	Ø
Formblatt zur Darlegung potenzieller Interessenskonflikte liegt für alle Stellungnehmenden einzeln ausgefüllt vor	A

Mir / uns ist bekannt, dass alle Stellungnahmen im Internet veröffentlicht werden können. Einer solchen Veröffentlichung stimme ich / stimmen wir mit meiner / unseren Unterschrift(en) ausdrücklich zu.

Manhelm 18. 8. 0

Prof. Dr. med. Dr. records Klaus Kusterel Partificate Medizin, Endokanologie P 7, 24 in 68161 Mannheim

Tel. 0621 / 15680-08 Fax -10 kusterer@endokrima.de



Prof. Dr. W. Kerner, Klinik für Diabetes und Stoffwechsel Klinikum Karlsburg, Greifswalder Str. 11, 17495 Karlsburg

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen Dillenburger Str. 27

51105 Köln

DER PRÄSIDENT

Prof. Dr. med. Wolfgang Kerner

Klinik für Diabetes und Stoffwechselkrankheiten Klinikum Karlsburg, Herz- und Diabeteszentrum Mecklenburg-Vorpommern Greifswalder Str. 11

17495 Karlsburg

Tel.: 038355 70 1397
Fax: 038355 70 1582
Email: prof.kerner@drguth.de

Bochum. den 24.08.2005

Stellungnahme zum "Vorbericht Kurzwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes"

Sehr geehrte Damen und Herren,

im Internet erschien in kurzer Abfolge der "Berichtsplan A05-04 zum Bericht kurzwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes" und der "Vorbericht kurzwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes". Stellungnahmen zum Vorbericht sollen nun nur innerhalb eines knapp vierwöchigen Zeitfensters bis zum 28.08.2005 möglich sein.

Die Deutsche Diabetes Gesellschaft nimmt deshalb wie folgt zum Vorbericht 'Kurzwirksame Insuline' Stellung:

1. Die Heterogenität des Typ 2-Diabetes und die Heterogenität der Patienten erfordert individuelle Therapieansätze. Hier haben aus Sicht vieler Diabetologen und auf Grund deren persönlicher Erfahrung die kurzwirksamen Insulinanaloga das verfügbare Arsenal an Möglichkeiten positiv erweitert. Die Situation, dass einige Patienten besser mit Analoga, andere besser mit unverändertem Insulin oder auch mit Mischinsulin zurechtkommen, lässt sich in randomisierten, kontrollierten und endpunktbezogenen Studien an einem Gesamtkollektiv schwerlich erfassen. Bei der Heterogenität des Typ 2 Diabetes schließt ein fehlender positiver Effekt einer Therapie mit kurzwirkenden Analoginsulinen in einem unselektierten Gesamtkollektiv nicht aus, dass Untergruppen davon profitieren (z.B. nicht übergewichtige Patienten, die intensiviert behandelt werden). Eine generelle Empfehlung, kurzwirkende Analoga für Patienten mit Typ 2 Diabetes nicht einzusetzen, würde diese -bislang nur unzureichend charakterisierten- Untergruppen von Patienten eindeutig benachteiligen. Darüber hinaus muss eine Schlussfolgerung des Berichtes sein, dass weitere Studien zu besonderen Zielgruppen notwendig sind.

Diabetes erforschen und verhindern, behandeln und heilen.

Deutsche Diabetes-Gesellschaft

Vorstand 2005/2006: Prof. Dr. W. Kerner (Präsident), Prof. Dr. W. Kiess, Prof. Dr. H. Hauner, Dr. A. Risse, Prof. Dr. U. A. Müller, Dr. R. A. Bierwirth, Dr. K. Schlecht, PD Dr. O. Kordonouri, Prof. Dr. T. Haak, Prof. Dr. P. Nawroth, Prof. Dr. M. Tiedge

Geschäftsführer: Assessor G.-P. Buyken, Stellv. Geschäftsführer: R. Weichbrodt

Vereinsregister: AG Düsseldorf VR 4546, Finanzamt: Bochum-Mitte, St.-Nr.: 306/5792/0410

Bankverbindung: Deutsche Bank Privat- und Geschäftskunden AG (BLZ 430 700 24) Konto-Nr.: 1 160 167

IBAN: DE42 4307 0024 0116 0167 00; BIC: DEUTDEDB430

- 2. RCTs sind berechtigterweise der Goldstandard in der klinischen Forschung. Andererseits ist es kaum praktikabel, für jede Therapie in jeder Situation unerschütterliche Evidenz für die Verbesserung von Endpunkten wie Mortalität, kardiale Morbidität, Nierenisuffizienz etc. erheben. Hier scheint der Anspruch an die Analoga im Vorbericht enorm hoch gesteckt. Es sollte auch überprüft werden, ob nicht durch die Beschränkung auf RCT's mit über 24 Wochen Laufzeit ggf. wichtige Informationen verloren gehen. Beispielsweise lassen sich Hypoglykämiehäufigkeiten oder auch Frequenzen ketoazidotischer Stoffwechselentgleisungen auch bei kürzerer Studiendauer abschätzen. Schließlich ist zu überprüfen ob jegliche Evidenz, die bei Patienten mit Typ 1-Diabetes oder Patientengruppen mit gemischten Kollektiven (Typ 1 und Typ 2-Diabetes) erhoben wurde, tatsächlich nicht mit einbezogen werden darf, und nicht beispielsweise auch die Häufigkeit leichter Hypoglykämien Kriterium sein müsste.
- 3. Die Risikobewertung für eine angesprochene mitogene Wirkung ist ja bereits durch Zulassungsbehörden erfolgt, dabei sind multiple Informationsquellen (Toxikologie, RCTs, Spontanerfassungssysteme) berücksichtigt worden. Bisher gibt es auch bei Insulinanaloga, die schon über 10 Jahre angewendet werden und Expositionszeiten von über 10 Millionen Patienten-Jahren haben, keine Evidenz für schädigende Effekte. Unseres Erachtens sollte daher aufgrund der recht sicheren Datenlage und eines insgesamt weitestgehend ausgeschlossenen Risikos (siehe auch Stellungnahme der Deutschen Diabetes-Gesellschaft von 2002) dies nicht zum Anlass genommen werden, den Nutzen der Analoga in besonders kritischer Form zu prüfen, wie das in der Einleitung anklingt.

Mit freundlichem Gruß

Prof. Dr. H. H. Klein Vorsitzender des Pharmakotherapie-Ausschusses der Deutschen Diabetes-Gesellschaft Prof. Dr. W. Kerner Präsident der Deutschen Diabetes-Gesellschaft

W. hurmer

Vereinsregister: AG Düsseldorf VR 4546, Finanzamt: Bochum-Mitte, St.-Nr.: 306/5792/0410

Bankverbindung: Deutsche Bank Privat- und Geschäftskunden AG (BLZ 430 700 24) Konto-Nr.: 1 160 167

IBAN: DE42 4307 0024 0116 0167 00; BIC: DEUTDEDB430



Der Bundesvorstand

Deutscher Diabetiker Bund - Goethestraße 27 - 34119 Kassel

Prof. Dr. Peter Sawicki Inst. f. Qualität u. Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen Dillenburger Str. 27

51105 Köln

Ihr Ansprechpartner: Manfred Wölfert, Bundesvorsitzender

Tel.: 05 61 / 4 00 99 36 Fax: 05 61 / 4 00 99 37 E-Mail: mwoe@yahoo.de

26.08.2005

Stellungnahme zum Thema "Nutzenbewertung kurzwirksamer Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus – Typ 2"

Sehr geehrter Prof. Sawicki, sehr geehrte Damen und Herren des IQWiG,

zum Thema der Nutzenbewertung kurzwirksamer Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 möchte ich ausführen, dass der Deutsche Diabetiker Bund als Patienten-Selbsthilfeorganisation keine wissenschaftlich fundierte Bewertung der vorliegenden Studienergebnisse vornehmen kann, die von der wissenschaftlichen Gesellschaft – der Deutschen Diabetes-Gesellschaft – erwartet werden darf.

Als Patientenvertreter möchte ich an dieser Stelle jedoch darauf hinweisen, dass im Sinne der Wahrnehmung von Patientenrechten erwartet wird, dass die behandelnden Ärzte auf das gesamte Spektrum der Antidiabetika zugreifen können, um den bestmöglichen Behandlungserfolg mit den individuellen Therapiezielen zu erreichen.

Nur so ist gewährleistet, dass den Folgekomplikationen präventiv begegnet und eine adäquate Lebensqualität erreicht werden kann.

Die medikamentöse Blutzucker senkende Behandlung kann bei Patienten mit Typ 2 Diabetes unter anderem mit Insulin durchgeführt werden. Dabei kann im Einzelfall auch die Behandlung mit Insulinanaloga indiziert und nützlich sein, um den gewünschten Behandlungserfolg zu erzielen. Hierbei ist unzweifelhaft auch Behandlungszufriedenheit, Compliance und die Lebensqualität zu berücksichtigen.

DEUTSCHER DIABETIKER BUND

Die Erstellung einer Indikationsliste wäre wünschenswert.

Zusammenfassend kann ich als Patientenvertreter feststellen, dass bei der Nutzenbewertung von Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 die Einzelfallprüfung gefordert werden muss, welche durchaus auch die Behandlung mit Insulinanaloga zur Folge haben kann und dass die Behandlung mit Insulinanaloga nicht a priori und generell ausgeschlossen werden sollte.

Nicht: Insulinanaloga für alle Menschen mit Typ 2 - Diabetes, aber auch kein genereller Ausschluss der Behandlung mit Insulinanaloga beim Typ 2 - Diabetes.

Mix reundlichen Grüßen

Manfred Wölfert Bundesvorsitzender Deutscher Diabetiker Bund



Formblatt Stellungnahme zum Vorbericht

Auftrag des IQWiG/Projektbezeichnung mit Auftragsnummer:

A05-04 Kurzwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2

Name; Vorname des/der Stellungnehmenden:

Dr. C. Kazda; PD Dr. B. Kretschmer; Dr. H.N. Schulze-Solce; Frau J. Shen; Dr. H. Weber

Kontakt für weitere Nachfragen:

Anschrift:

Lilly Deutschland GmbH; z.Hd. Frau Jie Shen

Saalburg Straße 153, D-61350 Bad Homburg

Tel./Fax-Nr.:

Tel: 06172 273 2168; Fax: 06172 273 2896

E-Mail-Adresse:

shen_jie@lilly.com



1. Folgende Originalstudien fehlen im Vorbericht (Bitte beachten Sie die Einund Ausschlusskriterien für Studien dieses Berichtes):

Im Vorbericht wird darauf hingewiesen, dass Daten zu Typ 2 Diabetes aus den Studien Z012 und Z014 nur gepoolt in die Publikation von Anderson 1997 eingegangen sind und die Studiensynopsen zu Z012 und Z014 auf www.lillytrials.com für eine Bewertung nicht ausreichten. Da die Einzelstudien Z012 und Z014 nicht getrennt publiziert wurden, stellen wir Ihnen die entsprechenden Studienberichte zur Verfügung. In der Publikation von Roach (2001) erfolgte keine Analyse zu Typ 1 und Typ 2, sie wurde deshalb nicht in die Bewertung aufgenommen. Im Studienbericht IODI liegt eine getrennte Analyse vor. Wir fügen diesen Bericht als Anlage bei.

1.2. Studien Hall (2003); Chen (2005); Kilburg (2002)

Für die Beurteilung der Wirksamkeit von Medikamenten stützt sich IQWiG ausschließlich auf randomisierte kontrollierte Studien (RCTs). Dieses Vorgehen des IQWiG entspricht nicht den internationalen Standards der Nutzenbewertung. So führt NICE beispielsweise aus, dass in die Nutzenbewertung Kohortenstudien, Studien zum Verlauf der Erkrankung, RCTs und Querschnittsstudien eingehen sollten. An anderer Stelle heißt es: "[...] Es ist jedoch wichtig festzuhalten [...] dass RCTs meistens nur ausgewählte Populationen, kurze Zeiträume und spezifische Vergleichssubstanzen untersuchen. Hochqualitative Beobachtungsstudien werden häufig benötigt, um die Daten aus RCTs zu ergänzen."

(National Institute for Clinical Excellence 2004). In einer solchen Bewertung müssen außerdem nach wissenschaftlichem Standard die international anerkannten Kriterien der evidenzbasierten Medizin nach Sackett (Evidence-based medicine. Sackett et al 1997) zur Anwendung kommen. "[...] The practice of evidence-based medicine means integrating individual clinical expertise with best available external clinical evidence from systematic research [...] Die ausschliessliche Einbeziehung von RCTs entspricht daher



weder dem wissenschaftlichen Standard der evidenzbasierten Medizin noch den internationalen Standards der Nutzenbewertung.

Das Vorgehen führt dazu, dass IQWiG anhand der eingeschlossenen Studien im Wesentlichen eine Aussage über die Efficacy (korrekte Übersetzung: Wirkung) und nicht über die Effectiveness (Wirksamkeit) bei Anwendung in einer realen Population machen kann.

Bezüglich der vergleichenden Wirksamkeit entsteht dadurch folgende Problematik: wird in einer hypothetischen klinischen Studie im head-to-head-Vergleich eine Überlegenheit gezeigt, gibt es keine Gewähr, dass diese Überlegenheit sich in der alltäglichen Anwendung in gleicher Weise darstellt. Da es kein Studiendesign gibt, das gleichzeitig eine hohe interne UND externe Validität bietet, sollten sowohl Studien mit hoher interner Validität (RCTs) wie Studien mit einer größeren externen Validität (naturalistische Beobachtungsstudien, z.B. Kohortenstudien) einbezogen werden. Insbesondere für die patientenrelevante Zielgröße Hospitalisierung sind RCTs alleine, aufgrund der begrenzten Durchführbarkeit und ethischen Überlegungen, nicht geeignet.

Dieser Argumentation folgend, sind die 12-monatigen retrospektiven kontrollierten Kohorten-Studien von Hall (2003) und Chen (2005) bei der Beurteilung des patientenrelevanten Therapieerfolges zu berücksichtigen. Daten aus Deutschland, die in die Modellierungsstudie von Kilburg (2002) einflossen, bestätigen diese Ergebnisse. Auch betont IQWiG die Patientenrelevanz in der Nutzenbewertung. Demzufolge ist die Patientenbefragung mit 2500 deutschen Patienten (Nuber, 2005) zu berücksichtigen, die den Nutzen aus Patientensicht dokumentiert. Solche Daten werden auch von NICE einbezogen.



2. Folgende Bewertungen von Originalstudien im Vorbericht sind nicht korrekt (inkl. Begründung):

2.1. Im Vorbericht wird auf grobe Qualitätsmängel der Studien - respektive der Publikationen - hingewiesen. Wir stimmen dem IQWiG in der Bewertung der Studienqualitäten nicht zu.

Die Beurteilung bezieht sich ausschließlich auf Publikationen und Studienregister, deren Umfang eine detaillierte Methodenbeschreibung nahezu ausschließt. In Studienberichten finden sich diese Details, z.B. für Z016 bezgl. der Randomisierung und Fallzahlen auf S. 35. Darüber hinaus möchten wir darauf hinweisen, dass alle Studien in Journalen erschienen sind, die das Peer-Review Verfahren anwenden (z.B. Diabetes Care; Clin Invest Med; Diabetes Obes Metab). Durch die Journale werden Vorgaben bezüglich der Erstellung gemacht, die sich auf die Inhalte, Qualität und häufig auch auf die Länge beziehen. Eine endgültige Qualitätsbewertung der Studie selber, auf Basis von Publikationen und Studienregister, ist daher nicht möglich. Die Aussage im Vorbericht, "Die Berichtsqualität der Studien war generell unzureichend", ist unangemessen und zu revidieren. Auch werden methodische Bewertungskriterien der letzten Jahre, auf Studien angewandt, die wesentlich früher entstanden sind. Der Vorbericht kritisiert zusätzlich, dass Studien ohne Begründung nicht verblindet wurden. Eine Verblindung erfordert wegen der unterschiedlichen Kinetik eine zusätzliche Placeboinjektion um den unterschiedlichen Spritz-Essabstand abzubilden. Dies ist für den Patienten eine Belastung und kann zu Unverträglichkeiten führen. Im Sinne einer konstruktiven und transparenten Zusammenarbeit, stellen wir Ihnen die ausführlichen Studienberichte zu den Studien Z012, Z014, Z016 und IODI zur Verfügung. Ein Studienbericht zur Canadian Lispro Study liegt uns leider nicht vor. Bei der Studie von Altuntas handelt es sich um eine unabhängige Studie, die nicht durch Eli Lilly gesponsert wurde. IQWiG sollte sich



weiterhin bemühen, die fehlenden Angaben beim Autor zu erhalten.

2.2 Die Bewertung über die Zielgröße "Reduktion der Rate stationärer Behandlungen jeglicher Ursache" ist nicht vollständig.

Aus unter Frage 1 genannten Gründen sind die Studien von Hall (2003), Chen (2005) und Kilburg (2002) zu berücksichtigen. Das verwendete Studiendesign eignet sich besonders zur Bewertung dieser Zielgröße. In beiden Studien hatten Patienten unter Lispro signifikant weniger stationäre Aufenthalte. Die Studie von Kilburg (2002) ist eine gesundheitsökonomische Modellierung im primärärztlichen Versorgungssetting. Auch hier zeigte sich eine geringere Hospitalisierungsrate.

2.3 Die Aussage "Angaben zur Behandlungszufriedenheit fanden sich in keiner der Publikationen" ist nicht korrekt.

In der Studie von Ross (2001) konnte ein statistisch signifikanter Unterschied in der Subskala "Diabetes-bezogene Sorgen" zu Gunsten von Lispro nachgewiesen werden. Ein Befund, der nach unserer Auffassung eine durchaus verbesserte krankheitsbezogene Lebensqualität darstellt. Gerade bei der patientenrelevanten Nutzenbewertung kommt es auf das Empfinden der Patienten an. Deshalb ist die Patientenbefragung mit 2500 deutschen Patienten Nuber (2005) für eine Bewertung ebenfalls zu berücksichtigen.

2.4. Bewertung der Sicherheit:

Die Angaben zur Safety im Vorbericht basieren auf einer Auswahl von Studien, die primär auf Efficacy ausgelegt sind. Damit werden bezogen auf Lispro nur 3 RCTs berücksichtigt, andere Studien, die weitere sicherheitsrelevante Informationen beinhalten könnten, werden explizit von der Analyse ausgeschlossen. Dies ist nicht im Sinne der Ausführungen im Abschnitt 1-7- des IQWiG Methodenpapiers vom März 2005. Auch zeigen die Studien von Glazer (1999), Roach (2001) und Fineberg (1996, 2003), dass weder Retinopathieprogression, Mutagenität noch übermäßige Antikörperreaktionen oder andere schwerwiegende unerwünschte Arzneimittelwirkungen im klinischen Alltag eine Rolle spielen. Die Daten von einer großen Anzahl von Anwendungen während



Schwangerschaften zeigen keine Nebenwirkungen von Lispro auf die Schwangerschaft oder auf die Gesundheit des Fötus/Neugeborenen (siehe Fachinformation, die darüber hinaus alle relevanten Informationen zur Arzneimittelsicherheit enthält). Safety-Beurteilungen müssen so breit wie möglich angelegt sein, d.h. alle verfügbaren Quellen müssen ausgewertet werden, so wie es durch Lilly fortlaufend erfolgt. Zuzätzlich ist zu berücksichtigen, dass die Sicherheit von Zulassungsbehörden und Herstellern im Rahmen der Pharmakoviliganz laufend beobachtet wird.

Im Berichtsplan und Vorbericht wird auf ein möglicherweise erhöhtes mitogenes Risiko und unterschiedliche Bindungsaffinitäten zum Insulin- und IGF-Rezeptor hingewiesen - Befunde, die aus präklinischen Studien stammen, die im Berichtsplan und Vorbericht ausdrücklich ausgeschlossen waren. In einer Studie von Kurtzhals (2000) wird jedoch eine unproblematische Dissoziationskinetik des Lispro vom Insulinrezeptor und eine dem Normalinsulin vergleichbare Affinität zum IGF-1 Rezeptor gezeigt.

2.5. Bewertung der Mischinsuline

Unter den Änderungen gegenüber dem Berichtsplan wird unter der Rubrik "Änderungen ohne wesentliche inhaltliche Konsequenz" (s. 3.5) ebenfalls die Spezifizierung zu den Einschlusskriterien von Mischinsulinen aufgeführt. Demnach können nur Studien eingeschlossen werden, die gleichen Mischungsanteile von kurz- und länger wirksamen Insulinen betrachtet haben (s. 3.1.2). Dies würde den Vergleich von Lispro Mix50 mit Humaninsulin 50/50 erlauben, vorhandene Studien dazu sind allerdings wegen der Studiendauer ausgeschlossen worden. Zusätzlich ist zu berücksichtigen, dass Humaninsulin meist im Verhältnis 30/70 verwendet wird, Lispro aber nur im Verhältnis 25/75 und 50/50 erhältlich ist. Wir halten das Vorgehen zu den Mischinsulinen für inkorrekt, die Bewertung sollte überprüft werden. Zur Anwendung sollte eine sachlich angemessenere Methodik kommen, die im Sinne der "best available evidence" auch Studien einzuschließt, die Mischungen (Lispro Mix25 und Mix 50 versus Humaninsulin) vergleicht. Hierzu gibt es mehrere systematische Reviews, die Insulinmischungen bei der



Analyse eingeschlossen haben.

2.6. Bewertung anhand der Studiendauer.

Im Vorbericht des IQWiG fehlt eine Begründung, weshalb nur Studien eingeschlossen wurden, die länger dauerten als 24 Wochen. Die HbA1C Messung ist Standard für die Bestimmung des glykämischen Status der vorangegangenen 2 - 3 Monate (Goldstein 2002, ADA 2005). Deshalb sind Studien mit einer Dauer von > 12 Wochen zur Bewertung des Therapieerfolgs adäquat. Ähnlich verfährt auch Siebenhofer 2004 und schloß Studien ab einer Dauer von 3 Monaten ein. Rohlfing (2002) zeigte, dass Glukoseveränderungen der letzten 30 Tage ca. 50% zur HbA1C Veränderung beitragen, die Betrachtung von 120 Tagen bringt klinisch keine besseren Aussagen. Wir möchten auch betonen, dass im Vorbericht Studien mit einer Gesamtdauer von 24 Wochen ausgeschlossen wurden, die im Cross-over Design mit 12 Wochen pro Behandlung durchgeführt wurden. Die CPMP (2002) verweist in der Guidance für Diabetesstudien darauf, dass Cross-Over Designstudien mit einer mindestens 4-wöchigen Behandlungsdauer pro Behandlungsarm besonders geeignet sind um intra- und interindividuellen Unterschieden zu bewerten (s. dort S. 10; 3.3.3.2). Der IQWiG-Vorbericht schließt die Betrachtung und damit Studien aus, die von wissenschaftlicher Bedeutung sein können.

2.7. Grundsätzliches

Es wurde kein präziser Abgabetermin für Herstellerdaten kommuniziert. Die Erstellung des Vorberichts ist ohne Berücksichtung der von uns eingereichten Daten erfolgt.

Der Berichtsplan vom 09.06.2005 definiert Ziele, Zielgrößen, Studientypen und Studiencharakteristika, die im einzelnen weder begründet noch geeignet sind, im Sinne der Fragestellung die bestmögliche Evidenz zur Beurteilung zu grunde zu legen. Der Berichtsplan ist laut der von IQWiG festgelegten Verfahrensordnung nicht diskutierbar.

Dies ist im Sinne eines transparenten, sachlichen Dialogs und im Vergleich zur Arbeitsweise ähnlicher Insitutionen in anderen Ländern ein fundamentales Verfahrensdefizit.



Notwendige Voraussetzungen zur Berücksichtigung von Stellungnahmen ist ihre formale Richtigkeit. Anhand folgender Checkliste können Sie prüfen, ob Ihre Stellungnahme die formalen Kriterien erfüllt. Bitte beachten Sie darüber hinaus die Hinweise im "Leitfaden für Stellungnehmende".

Umfang der Stellungnahme ist nicht größer als 6 DIN A4-Seiten	X
Für alle Zitate sind Originalpublikationen (Volltext) beigelegt	N
Formblatt zur Stellungnahme vollständig ausgefüllt und von allen Stellungnehmenden unterschrieben	\boxtimes
Formblatt zur Darlegung potenzieller Interessenskonflikte liegt für alle Stellungnehmenden einzeln ausgefüllt vor	

Mir / uns ist bekannt, dass alle Stellungnahmen im Internet veröffentlicht werden können. Einer solchen Veröffentlichung stimme ich / stimmen wir mit meiner / unseren Unterschrift(en) ausdrücklich zu.

Bad Hombuy, d. 25.8.05 Ort/Datum

Vielen Dank für Ihre Stellungnahme!



Formblatt Stellungnahme zum Vorbericht

Auftrag des IQ	WiG/Projektbez	eichnung	mit Auftra	gsnummer:	Land April 1	
Kurzwirksame In	sulinanaloga zur E	Behandlun	g des Diabet	es mellitus T	yp 2 /	
Auftrag A05-04						

Name; Vorname des/der Stellungnehmenden:

Kaiser, Marcel, Dr. med.

Kontakt für weitere Nachfragen:

Anschrift:

Novo Nordisk Pharma GmbH, Brucknerstr. 1, 55127 Mainz

Tel./Fax-Nr.:

06131/903-160 / Fax 06131/903-258

E-Mail-Adresse:

mkai@novonordisk.com



1. Folgende O und Aussch	riginalstudien fo ilusskriterien für	ehlen im Vorberi r Studien dieses	cht (Bitte beachten S Berichtes):	sie die Ein-
			·	
-				
				3
9				9



The contract of the contract o	**************************************



2. Folgende Bewertungen von Originalstudien im Vorbericht sind nicht korrekt (inkl. Begründung):

- 1) Zu Seite 26: Die Studie BIASP-1466 wird von Ihnen als nicht publiziert bezeichnet. Dies ist nicht korrekt. Die Daten wurden auf dem EASD 2004 veröffentlicht (Diabetologia 2004; 47 (Suppl. 1): A327
- 2) Zu Seite 27: Auch die Studie ANA/DCD/037/USA ist veröffentlicht (Diabetologia 1999;42 (Suppl. 1): A238). Die Zuordnung der Studiennummer zur Veröffentlichung war in der Ihnen auf Ihre Anfrage hin zugesandten Liste klar erkennbar.
- 3) Zu Seite 61: Der Ausschluss der Studie Boehm BO et al, publiziert im European Journal of Internal Medicine (Eur J Intern Med 2004; 15: 496-502) wegen einer Studiendauer unter 24 Wochen ist nicht korrekt. In der Publikation werden die Ergebnisse von 125 Typ 2 Diabetikern dargestellt, die über 24 Monate mit BIAsp 30 oder BHI 30 behandelt wurden (s. beiliegende Originalpublikation als PDF-Datei). Es konnte eine signifikante Reduktion des Anteils von Patienten mit schweren Hypoglykämien im zweiten Studienjahr nachgewiesen werden. Zusätzlich ergab sich eine ebenfalls signifikante geringere Gewichtszunahme bei den mit BIAsp 30 behandelten Typ 2 Diabetikern.



	*
Notwendige Voraussetzungen zur Berücksichtigung von Stellungnahme Richtigkeit. Anhand folgender Checkliste können Sie prüfen, ob Ihre St formalen Kriterien erfüllt. Bitte beachten Sie darüber hinaus die Hinwei "Leitfaden für Stellungnehmende".	ellungnahme die
Umfang der Stellungnahme ist nicht größer als 6 DIN A4-Seiten	
Für alle Zitate sind Originalpublikationen (Volltext) beigelegt	\boxtimes
Formblatt zur Stellungnahme vollständig ausgefüllt und von allen Stellungnehmenden unterschrieben	\boxtimes
Formblatt zur Darlegung potenzieller Interessenskonflikte liegt für alle Stellungnehmenden einzeln ausgefüllt vor	\boxtimes



Mir / uns ist bekannt, dass alle Stellungnahmen im Internet veröffentlicht werden können. Einer solchen Veröffentlichung stimme ich / stimmen wir mit meiner / unseren Unterschrift(en) ausdrücklich zu.

Mainz, 18. 08. 2005

Ort/Datum

Unterschrift

Vielen Dank für Ihre Stellungnahme!

Stellungnahme zum Vorbericht "Kurzwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2" [Auftrag A05-04 - Version 1.0 vom 25. Juli 2005] Seite 1 von 5

Prof. Dr.med. Jürgen Sandow An der Linde 2 - 61479 Glashütten Oberems Tel. 06082 - 3432, Handy 0172-9266020, Fax 069-305 80268 Email juergen.sandow@sanofi-aventis.com

Datum: 26-Aug-05

IQWIG Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Email: <u>A05-04@iqwig.de</u> Fax 0221-35685-1

Betrifft: Vorbericht "Kurzwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2" [Auftrag A05-04 - Version 1.0 vom 25. Juli 2005]

Stellungnahme zum Vorbericht, Teilgebiet Mitogenität, Sicherheit der Insulinanaloga in der Langzeit- Anwendung bei Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus (T2DM).

Zusammenfassung	1
Ausführliche Begründung	
Ausschlusskriterien im Vorbericht	
Mitogenitäts- Untersuchungen	
EMEA Scientific discussion (EPAR) 2004	
Literatur - Untersuchungen zur Mitogenität 2005	
(Poster per Email an IQWIG übermittelt)	
Formale Stellungnahme - Formblatt	
Weitere Unterlagen	
Öffentlich zugängliches Dokument. DDG Stellungnahme 2002 Mitogenität	

Zusammenfassung

Im Vorbericht und Berichtsplan wird das Teilgebiet "Mitogenität von kurzwirksamen Insulinanaloga" angesprochen. Es wird dabei der Eindruck erweckt, es gebe aufgrund vorklinischer Publikationen zu Insulinanaloga noch offene Fragen, hinsichtlich der Bewertung der Mitogenität anhand von in-vitro und in-vivo Untersuchungen der klinisch angewendeten kurzwirksamen Insulinanaloga, hinsichtlich der Unterschiede in der Insulin-und IGF-I Rezeptor Bindungsaffinität und daraus abzuleitenden Fragen für die Behandlung von Patienten mit Diabetes mellitus [Literaturangaben im Vorbericht, Ref. 7-12]. Nach dem vorliegenden öffentlich zugänglichen Erkenntnis-Material, der Bewertung durch die Europäische Arzneimittel-Behörde EMEA und den nicht-klinischen Publikationen ist diese Bewertung und Zusammenfassung des Erkenntnismaterials nicht gerechtfertigt...

Dies gilt besonders für Insulin Glulisin. Zu diesem Wirkstoff liegt ein European Public Assessment Report (EPAR, Scientific Discussion) vor mit einer abschließenden Bewertung der Behörde unter Nennung der Gründe für die Bewertung.

Es wird deshalb folgende Formulierung für einen Bericht vorgeschlagen:

Beim Stand der öffentlich zugänglichen Risiko- Bewertung für kurzwirksame Insulinanaloga (Insulin Glulisin) ist nach den vorliegenden Ergebnissen keine Risiko für die Behandlung von Patienten mit Diabetes mellitus zu erkennen. Hinsichtlich der Mitogenität entfällt damit die Suche nach diesbezüglichen Langzeit-Effekten einer Behandlung mit Insulinanaloga im Vergleich zu einer Behandlung mit Humaninsulin.

Ausführliche Begründung

In der EPAR (Scientific Discussion) 2004 für Apidra (Insulin Glulisin) wird im Abschnitt Toxikologie die unten angeführte Bewertung veröffentlicht. Dort wird ausgeführt, daß die Untersuchungsergebnisse keine Bedenken hinsichtlich eines Kanzerogenitäts-Potentials von Insulin Glulisin ergeben haben.

Es ist deshalb nicht gerechtfertigt, eine Mitogenitäts-Diskussion hinsichtlich patientenrelevanter Risiken zu führen.

Eine Zusammenfassung der Untersuchungsergebnisse zu Insulin Glulisin wurde im Juni 2005 bei der American Diabetes Association als Abstract und Poster veröffentlicht. Die von der EMEA für Insulin Glulisin bewerteten Untersuchungen entsprechend der Empfehlung der Safety Working Party (SWP)

"Points to consider document on the non-clinical assessment of the carcinogenic potential of insulin analogues"

EMEA CPMP/SWP/372/0 (final version 15. Nov. 2001)

Die gewählte Methodik ist nicht geeignet, um anhand weniger unter anderen Gesichtspunkten ausgewählten Publikationenen Aussagen zur klinischen Sicherheit von Insulinanaloga zu treffen. Die Sicherheit und das Nutzen/Risiko-Verhältnis sind von der Zulassungsbehörde im Rahmen der Zulassung überprüft worden (öffentlich zugängliche Dokumente der Registrierungsbehörden, siehe EMEA, EPAR Apidra) . Die Sicherheit wird von den Zulassungsbehörden und den Herstellern im Rahmen der Pharmakovigilanz laufend beobachtet, ohne dass bisher irgendein Handlungsbedarf gesehen wurde. In einer Stellungnahme der Deutschen Diabetes Gesellschaft 2002 wird der Erkenntnisstand zur Mitogenität der Insulinanaloga bewertet. Diese Stellungnahme fehlt im Vorbericht des IQWIG. Es wird dort festgestellt, daß die vorliegenden Mitogenitäts-Untersuchungen keinen Anlaß zu Bedenken hinsichtlich einer klinischen Relevanz geben.

Ausschlusskriterien im Vorbericht

Die Sicherheitsbewertung anhand ausgewählter nicht-klinischer Publikationen ist Aufgabe der Zulassungsbehörden. Den Behörden stehen dabei als Entscheidungsgrundlage umfassende Ergebnisse präklinischer Untersuchungen und nach der Markteinführung Meldungen zu akuten Nebenwirkungen und Langzeitdaten zur Verfügung. Die Kompetenz der Zulassungsbehörden ist zu beachten und der Auftrag des IQWiG ist auf die klinische Nutzenbewertung zu begrenzen.

Es ist ratsam, die Ausschlusskriterien des IQWIG Vorberichts auf alle in-vitro und in-vivo Studien auszuweiten, die hinsichtlich der präklinischen Untersuchung und Bewertung von Insulinanaloga publiziert wurden (Vollpublikationen und Kurzpublikationen). Eine nachgeordnete Sicherheitsbewertung aufgrund vorklinischer Publikationen ohne nachgewiesene klinische Relevanz durch das IQWiG - durch Auswertung von unerwünschten Arzneimittel-Wirkungen (UAW) anhand von ausgewählten Vollpublikationen - ist methodisch nicht sachgerecht. Eine Stellungnahme des IQWiG zur Häufigkeit von UAW (hier: Risikobewertung hinsichtlich Mitogenität) kann daher zu keinem brauchbaren Ergebnis führen. Für Insulin Glulisin ist eine klinische Relevanz nicht zu erwarten, weil keine fraglichen vorklinischen Mitogenitäts-Befunde vorliegen.

Mitogenitäts- Untersuchungen

Für die in-vitro und in-vivo Untersuchungen ist als Referenz-Substanz (Komparator) das kurzwirksame Asp-B10 Insulin verwendet worden. Es fanden sich wie bereits in der Literatur beschrieben (im Vorbericht des IQWIG auch genannt) deutliche Unterschiede im in vitro

Verhalten, so daß eine Abgrenzung gegenüber den klinisch eingeführten Insulin-Analoga durch vorklinische Untersuchungen und Kanzerogenitäts-Studien vorliegt. Die längere Verweildauer von Insulinanaloga (residence time) und verzögerte Dissoziationsraten wurden als Ursache der Mitogenität von Asp-B10 Insulin identifiziert und ermöglichten eine frühzeitige Abgrenzung der klinisch eingeführten kurzwirksamen Insulinanaloga [Hansen et al. 1996, Slieker et al. 1997]. Diese Literaturstellen sind im Vorbericht des IQWIG aufgeführt, wurden aber nicht angemessen interpretiert.

Slieker et al (1997) [Diabetologia 40: S54–S61]

Hansen et al (19996 [Biochem J 315: 271–279]

Die Diskussion dieser Zusammenhänge kann auch nicht Gegenstand des IQWIG Vorberichts sein. Es sollte auf die Ausführung zur Mitogenität verzichtet werden, weil sie den vorliegenden Erkenntnissen nicht angemessen Rechnung trägt ["Nutzen-Schaden-Abwägung" p. 7-8 im Vorbericht].

Frankfurt-Main, 26. August 2005

J. Juder

(Prof. Dr.med. Jürgen Sandow)

EMEA Scientific discussion (EPAR) 2004

Apidra Insulin Glulisin 2004

http://www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/apidra/apidra.htm

Carcinogenicity

Conventional carcinogenicity studies are not warranted as neither the tumour findings in the 12-month rat toxicity study nor any of the tests for insulin and IGF-1 receptor binding, genotoxicity, in-vitro mitogenic potency or in-vivo proliferation raise concerns about the carcinogenic potential of insulin glulisine

One-year study in rats was performed especially aimed at investigating the carcinogenic potential of insulin glulisine. The tumours detected were not considered to be treatment related.

Summary of salient findings

Toxicology studies were performed in mice, rats, dogs and rabbits. High single doses of insulin glulisine appeared to cause death by hypoglycaemia.

Repeat-dose toxicity studies were conducted in rats and dogs. The effects observed appeared to be exagerated pharmacodynamic effects, and were fully reversible in both species. Moreover, they are not considered to be predictive of toxicity in diabetic patients. Acceptable margins of exposure were achieved in all repeat-dose toxicity studies.

Appropriate studies showed that the incidence of malignancies in any of the treatment groups compared to the controls was not significantly higher.

There was a complete package of tests for toxicity to reproduction. The toxicity of insulin glulisine was similar to that of human regular insulin.

Local tolerability of insulin glulisine in rabbits following s.c. administration was good.

The experimental data indicated that the therapeutic use of insulin glulisine does not pose an immediate concern to the environment.

In conclusion, insulin glulisine has undergone sufficient toxicity testing to conclude that its safety profile in experimental animals is very similar to that of regular human insulin, and the discussion has been appropriately reflected in section 5.3 of the SPC.

Literatur - Untersuchungen zur Mitogenität 2005

ADA American Diabetes Association, 65th Scientific Session San Diego 2005, June 10-14

[1400-P] Effects of Insulin Glulisine on the Insulin and IGF-1 Receptor Signaling Cascades

GERHARD SEIPKE, INGO STAMMBERGER. Frankfurt am Main, Germany

Insulin glulisine (GLU) is a new, rapid-acting insulin analog. The aim of the studies presented here was to compare the effects of GLU with human insulin (HI) and the insulin analog Asp(B10) (which has been shown to have increased mitogenic activity via the insulin receptor), in terms of receptor binding and signaling in various in vitro assay systems. Insulin and insulin-like growth factor 1 (IGF-1) receptor binding was studied with human insulin receptors from 293HEK cells and the human osteosarcoma-derived cell line B10. Insulin receptormediated signaling was assessed in rat-1 fibroblasts over-expressing insulin receptors. Activation of the insulin receptor substrates 1 and 2 (IRS-1/IRS-2) was studied in rat and human myoblasts, and adult rat cardiomyocytes. Steady-state insulin receptor binding affinity was slightly less with GLU compared with HI (relative binding affinity vs HI was ~0.70). IGF-1 receptor binding affinity was lower (4-5 fold) for GLU relative to HI, in contrast to Asp(B10), which showed significantly higher (4-fold) affinity relative to HI. GLU, Asp(B10) and HI showed similar insulin receptor association kinetics; however, Asp(B10) revealed an increased insulin receptor affinity. While GLU and HI were similar with respect to insulin receptor-mediated activation of phosphorylation, activation with Asp(B10) was different with a prolonged phosphorylation state of the insulin receptor, and presence of receptor substrates. HI and GLU exerted similar activation of IRS-2 in the three cell systems studied. Activation of IRS-1 was 6-10-fold lower with GLU relative to HI. In conclusion, unlike Asp(B10), the characteristics of GLU are close to that of HI with respect to insulin receptor binding and activation of initial signaling events. In addition, IGF-1 receptor binding affinity was much lower with GLU than with HI. These data support that the predicted metabolic potency of GLU is similar to that of HI, and that the predicted mitogenic potential of GLU is not increased compared with HI.

Date: Saturday, June 11, 2005

Session Info: Poster Presentation: Insulin Action - Signal Transduction (12:30 PM - 2:30 PM)

Presentation Time: 12:30 PM

1401-P] Insulin Glulisine and Human Insulin Have Similar Mitogenic Potential In Vitro and In Vivo

INGO STAMMBERGER, GERHARD SEIPKE. Frankfurt am Main, Germany

Structural changes in the amino acid sequence of human insulin, as in analogs of human insulin, can be associated with changes in the receptor binding properties and their proliferative potential. In light of this, the mitogenic potential of insulin glulisine (GLU), a new rapid-acting insulin analog, was compared to Asp(B10) and human insulin (HI) in vitro and in vivo. The induction of DNA synthesis was assessed by [3H]-thymidine incorporation in the human epithelial breast cell line MCF10. The interaction with the insulin-like growth factor 1 (IGF-1) receptor, DNA synthesis and intracellular signal transduction were assessed in cardiac K6 myoblasts. A retrospective immunohistochemical examination of all tissues, particularly the mammary glands, from Sprague-Dawley rats treated with GLU for 6 months (n=40), and GLU and HI for 12 months (n=60), was also performed in vivo to identify any proliferative activity. GLU was less potent in stimulating DNA synthesis compared with HI in the human cell line MCF10, while Asp(B10) was slightly more potent than HI. Furthermore, GLU had a reduced binding affinity relative to HI in K6 myoblasts. GLU demonstrated higher IGF-1 receptor autophosphorylation compared with HI; however, similar levels of Shc protein activation were observed with GLU and HI, and phosphorylation of MAP kinases (ERK1 and ERK2), which has been related to mitogenic activity, was lower with GLU than with HI. Stimulation of DNA synthesis was comparable for GLU and HI in K6 myoblasts. At 12 months, there was no significant difference between the GLU and HI groups with respect to proliferative activity in rat mammary gland tissue, and the incidence of mammary tumors was low in both groups. We conclude that the mitogenic potential of GLU is similar to that of HI in vitro, whereas this is greater with Asp(B10). This was confirmed by the in vivo data, which showed that GLU and HI have a similarly low proliferative effect on mammary glands, in contrast to findings reported with Asp(B10).

Date: Saturday, June 11, 2005

Session Info: Poster Presentation: Insulin Action - Signal Transduction (5:00 PM - 6:00 PM)

(Poster per Email an IQWIG übermittelt)

Formale Stellungnahme - Formblatt

Zu dem vorliegenden ausführlichen Dokument wird auf dem Formblatt des IQWIG eine verkürzte Form der Stellungnahme übermittelt., da sich das Formblatt für eine ausführliche Übermittlung von Daten nicht eignet.

[05-07-28 Formblatt Stellungnahme] Stellg-nahme Sandow

Weitere Unterlagen

Zu den zwei Vorträgen bei der American Diabetes Association Juni 2005 werden die entsprechenden Poster 1400-P und 1401-P per E-Mail dem IQWIG übermittelt

Öffentlich zugängliches Dokument, DDG Stellungnahme 2002 Mitogenität

Deutsche Diabetes Gesellschaft (Homepage)
http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/
Dort zu finden unter Mitteilungen/2002
Jur mitogenen Wirkung von Insulin und Insulinanaloga,
Ausschuss "Pharmakotherapie des Diabetes mellitus"

Kurzwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1 (Auftrag A05-02)

Die Entwicklungen auf dem "Diabetesmarkt" überblicke ich zwischenzeitlich über 35 Jahre. Gemessen an der Zeit der Therapie mit 1-2 Applikation(en) von Depot-Insulin p.d. entwickelte sich der Markt mit der Einführung von Humaninsulin in den 1980er Jahren rasant. Die Patientenautonomie und damit die Lebensqualität wuchs mit der Verfügbarkeit von diversen Insulinen, Insulinkonzentrationen und –applikationsformen, Selbstkontrolle, Therapieschemata, Patientenschulung etc. Die Pumpen- und Pentherapie sowie die BBT bzw. ICT habe ich in verschiedenen diabetologischen Zentren und Schwerpunktpraxen kennengelernt. Während meines Studiums war ich an einer Uniklinik in der Patientenschulung tätig.

Als Quintessenz aller Bemühungen, eine bestmögliche Stoffwechsellage zu erreichen, kommt für mich letztendlich dem Faktor "Insulinkonzentration" eine ganz zentrale Rolle zu. Mit Humaninsulin der Konzentration U 40 und der Applikation über Einwegspritzen mit einer Kanülenlänge > 12 mm (Einstichtiefe) erreiche ich nach wie vor deutlich bessere Ergebnisse (z.B. HbA1c, keine schweren Hypoglykämien etc.) als mit Pen, Pumpe etc. Aus meiner Sicht handelt es sich hierbei um ein vergleichsweise kostengünstiges, einfaches und risikoarmes Schema.

An Literaturstellen benenne ich hierzu:

- a-t 4 (1989) 42
- a-t 5 (1989) 47
- a-t 11 (1989) 101
- a-t 3 (1990) 29
- a-t 7 (1990) 61
- a-t 9 (1990)
- Internistische Praxis 1998, 38:908-910
- Diabetologia 1994 Apr 37 (4) :377-380
- Diabetes Res Clin Pract. 1998 Apr 40 (1): 39-44
- Diabete Metab. 1985 Apr 11 (2): 106-110

Seit ca. 4 Jahren beobachte ich eine massive Änderung im Verordnungsverhalten der Ärzteschaft. Im Arzt-Patientenverhältnis erfolgt aus meiner Erfahrung eine erhebliche Beeinflussung der Patienten, zukünftig auf Analoga umzustellen (Verordnungsdaten s. hierzu http://www.uni-duesseldorf.de/AWMF/fg/gaa/gaa-2003/2003-1-3.pdf). Aus zahlreichen Gesprächen mit Betroffenen wird immer deutlicher, dass sich mit einer Umstellung auf Analoga keineswegs ein signifikant besserer Behandlungserfolg einstellt. Das mitogene Potenzial bzw. eine veränderte IGF-1-Rezeptorbindung der Analoga sowie die offenen Fragen bezüglich der Risiken einer Anwendung bei Langzeitzeitdiabetikern (Stichwort Progression beginnender bzw. bestehender diabetischer Spätkomplikationen) lassen mich aus grundsätzlichen Überlegungen der Abwehr vermeidbarer Risiken zur Vorsicht raten.

Ein Abriss der gesichteten Literatur (unbeachtet der Beurteilung gemäß einer Evidenz-Klassifizierung) berechtigt aus meiner Sicht zu nicht unerheblichen Zweifeln an der Sinnhaftigkeit der Analoga.

- J of Cliical Endocrin and Metab 2001; 86:5838-5847
- Horm Res 1994; 41/Suppl. 2:93-96
- J Biolog Chem. 2001;276:11552-11558
- J Biochem 1996;315:271-279
- Clinical Endocrinology 2001;55:107-112
- Diabetologia 1992;35/Suppl. 1:A3
- Diabetes 2000;49:999-1005
- Cancer Letters 2003;195:127-137
- Biochem. And Biophysical Res Comm. 2003;310:852-859
- Diabetes 2003; 2227-2238
- Thrombosis Research 2002;107:31-37
- Thrombosis Research 2003;109:323-327
- Diabetes 2001;50/Suppl.1:A429
- Diabetes 2002;51/Suppl.2:A297
- Int J Tox 2002 ;21 :171-179
- Int J Tox 1997 ;16 :639-657

In die fachliche Diskussion um den Erhalt des Humaninsulins sollte aus den dargelegten Gründen unbedingt die Forderung einfließen, die Konzentration U 40 zu erhalten. U 40 bietet jenen Patienten mit geringem Insulinbedarf p.d. (z.B. auch in der Pädiatrie von Relevanz) und der Notwendigkeit, multiple, kleine Insulindosen zu verabfolgen eine echte Chance auf eine Verbesserung der Stoffwechsellage.

Auch für Ihren Hinweis, ob sich meine Ausführungen nur auf Typ 1 Dm beziehen bin ich Ihnen dankbar und möchte hierzu folgendes anmerken:

Für den Typ 1 leiten sich die Vorteile des U40 in erster Linie aus dem stärkeren Schweregrad der Erkrankung (keine Rest-Insulinbildung mehr) und damit einhergehend einer grundsätzlich labileren Soffwechsellage (im Ggs zu Typ 2) ab. Beim Typ 2 darf andererseits nicht übersehen werden, dass er zum einen -insbesondere bei Beginn einer Insulintherapie- oftmals zunächst kleine Einzeldosen Insulin spritzt, und zum anderen i.d.R. ein dickeres Fettgewebe aufweist, was wiederum die Absorption negativ beeinflusst. Daraus leitet sich klar ab, dass auch Typ 2 von der besseren Absorption des U40 profitieren können.

Aus meiner Sicht besteht insofern sowohl für Typ 1 als auch für Typ 2 ein hohes Maß an Relevanz für den Gebrauch von U40. Selbstverständlich gilt der unten kurz skizzierte "U40-Effekt" gleichermaßen für kurz wirksames Alt- (Normal)-Insulin und für lang wirksames Verzögerungsinsulin (Basalinsulin). Es wäre sehr wünschenswert, wenn dieser Sachverhalt in den Untersuchungen mit den Arbeitstiteln A05/04, A05/03, A05/02, A05/01 seinen Niederschlag finden wird.

Der U40-Effekt der rascheren und gleichmäßigeren Absorption und damit einer besseren Steuerbarkeit der Insulinwirkung resp. des BZ-Verlaufes ergibt sich im wesentlichen aus der verblüffend einfachen Tatsache, das bei U40 im subkutanen Fettgewebe das 2,5 fache Volumen an Insulin vorliegt. Es gibt Untersuchungen an der Uniklinik Düsseldorf, welche belegen, dass es zwischen der Absorption von U40 und Humalog nur sehr geringe Unterschiede gibt(!), jedoch zwischen U100 und Humalog der Unterschied beträchtlich ist.

Da mit U40 ein bewährtes, vergleichsweise kostengünstigeres und nicht mit zweifelhaften Risiken behaftetes Medikament bereits vorliegt und mit den Analoga keineswegs von einem "Durchbruch" in der Therapie gesprochen werden kann, ist deren massive Markteinführung äußerst kritisch zu hinterfragen. Aus meiner Sicht sollte in den Fachgremien der Kernfrage des individuellen Insulinbedarfs (I.E. pro Tag, I.E. pro einzelner Injektion und der Verteilung über 24 h) deutlich mehr Aufmerksamkeit geschenkt werden. Die Therapie eines Betroffenen mit einem vergleichsweise geringen Insulinbedarf scheitert regelmäßig mit U100 (gleichgültig, ob per Spritze oder Pumpe), wenn er beispielsweise mahlzeitenbezogen 4 I.E. U40 benötigt. Umgerechnet auf U100 würde er sich dann 1,6 I.E. spritzen müssen. Es leuchtet ein, dass das subkutane Volumen von 1,6 I.E. U100 so gering ist, dass ein guter "Abtransport" des Insulins unter der Haut nicht möglich ist. Ganz davon abgesehen, dass bei einer 1,0 er Skala der Spritze eine präzise Dosierung von z.B. 1,6 I.E. nahezu unmöglich ist. Größere Reservoirs an U100 in Pumpen oder Pens werfen weitere Probleme auf (Stichwort: Stabilität des Insulins U100 bei langer Lagerdauer in Pen / Pumpe ohne Kühlung etc.). Zudem ist gesundheitsökonomisch eine Verdrängung von U40 zugunsten von U100 bzw. Analoga nicht zu vertreten (s. z.B. a-t 4 (1989) 42, a-t 7 (1990) 62). Lediglich bei Patienten mit ausgesprochen hohem Insulinbedarf ergibt sich eine sachgerechte Begründung für den Einsatz höherer Insulinkonzentrationen, da diese Patienten mit der Injektion subkutan in jedem Fall ausreichend hohe Volumina erreichen. Durch den hohen Insulinverbrauch ist im Falle von Pumpe / Pen auch ein rascher Durchsatz gewährleistet (Stichwort: Stabilität s.o.). Zudem ergibt sich für den Patienten der Vorteil, dass er nicht so häufig die Insulinampullen wechseln muss.

Zusammenfassend ist aus meiner Sicht ein Erhalt des Humaninsulins in beiden Konzentrationen (U40 und U100) sachgerecht, zweckmäßig und wirtschaftlich. Um eine Verbesserung der pharmakodynamischen/pharmakokinetischen Ergebnisse zu erzielen ist in begründeten Fällen die ärztliche Wahl auf Humaninsulin U40 ausreichend, zweckmäßig und wirtschaftlich. Bei Analoga sind besondere Vorteile nicht erkennbar, es bestehen ungeklärte Risiken und rechtfertigen meines Erachtens nicht, Patienten dazu zu drängen, ihre bewährte Therapie zu verlassen. Analoga überschreiten das Maß des Notwendigen und Wirtschaftlichen.



Stellungnahme

zum Vorbericht

"Kurzwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2"

des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

[Auftrag A05-04]

mit speziellem Fokus auf methodische und Verfahrensfragen einer Nutzenbewertung von Arzneimitteln

> Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Telefon 030 20604-0 Telefax 030 20604-222 www.vfa.de

Hauptgeschäftsführerin Cornelia Yzer



Einleitung

Das "Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen" (IQWiG) hat am 1. August 2005 erstmals einen "Vorbericht" für die Nutzenbewertung einer Arzneimittel-Wirkstoffgruppe im Auftrag des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) vorgelegt. Der Berichtsentwurf bezieht sich auf die "kurzwirksamen Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2". Das IQWiG hat auf dieses erste Nutzenbewertungsverfahren eigens mit einer Pressemitteilung hingewiesen.

Im vorliegenden Berichtsentwurf werden die allgemeinen methodischen und Verfahrensgrundsätze des Instituts – dokumentiert im Methodenpapier des IQWiG, Version 1.0 vom 1. März 2005 – fallbezogen konkretisiert und angewendet. Der VFA sieht sich daher veranlasst, zu den – produktübergreifend relevanten – methodischen und prozeduralen Problemen dieses Bewertungsansatzes Stellung zu nehmen.

Ziel der Stellungnahme ist es, mit dem IQWiG in einen Dialog zu treten, wie der Bewertungsprozess verbessert und der methodische Ansatz verbreitert werden kann, um den Nutzen von Arzneimitteln und anderen medizinischen Interventionen differenziert darstellen und vergleichend bewerten zu können.

Zum Bewertungskonzept des IQWiG

Einseitige Festlegung auf RCT-Informationen nicht zielführend Das IQWiG akzeptiert für die Nutzenbewertung kurzwirksamer Insulinanaloga ausschließlich Daten aus randomisierten, kontrollierten klinischen Studien (randomized controlled trials - RCTs). Dieses methodische Vorgehen wird dem eigentlichen Ziel, den Patientennutzen zu erfassen und zu bewerten, nicht gerecht und ist international unüblich.

Durch die engen methodischen Vorgaben des Instituts wird die Nutzenbewertung zu einer Zweitprüfung der Wirksamkeit von Medikamenten in klinischen Settings verkürzt ("efficacy"). Das Verfahren der Arzneimittelzulassung wird quasi wiederholt. Die praktischen Anwendungserfahrungen der Ärzte und Patienten mit Medikamenten können im Rahmen von RCTs, also kontrollierter experimenteller Studiendesigns, nicht abgebildet werden. Der Behandlungsalltag beinhaltet genau jene methodischen "Störgrößen", die in RCTs konzeptionell ausgeschlossen werden. Wird z. B. in einer validen klinischen Studie die überlegene Wirksamkeit von Präparat A über Präparat B gezeigt, sollte diese Überlegenheit in der alltäglichen Anwendung bei einer realen Patientenpopulation bestätigt werden. Deshalb ist es unabdingbar, neben RCTs weitere Studien-

Seite 2/6



formen bei der Nutzenbewertung zu berücksichtigen, die die Wirksamkeit einer Therapie in der Versorgungsrealität belegen ("effectiveness").

Solche "naturalistischen" Differenzierungsstudien können allerdings erst etwa drei bis fünf Jahre nach der Zulassung, je nach Indikation, vorliegen, wenn das neue Medikament in der alltäglichen ärztlichen Praxis zum Einsatz gekommen ist. Diese Ausgangsbedingung ist bei der Festlegung sowohl des Zeitpunkts wie der Studienanforderungen einer Nutzenbewertung unbedingt zu berücksichtigen, wie auch der Sachverständigenrat zur Begutachtung der Entwicklung im Gesundheitswesen in seinem aktuellen Gutachten festgestellt hat (vgl. Gutachten 2005, S. 708-710).

Hinzu kommt, dass die im Vorbericht – neben den "harten" klinischen Endpunkten – genannten "weicheren" Zielgrößen, wie die Vermeidung von Krankenhausbehandlungen, die Verbesserung der Lebensqualität und der Therapiezufriedenheit (vgl. Vorbericht, S. 12), sicher nicht allein auf Basis von RCTs zu beurteilen sind. Von daher wäre eigentlich zu erwarten gewesen, dass das IQWiG aus eigenen konzeptionellen Überlegungen heraus einen breiteren methodischen Ansatz verfolgen würde. Ähnliches gilt für die Ermittlung einer verbesserten Compliance, einer weiteren wichtigen patientenrelevanten Zielgröße, die bei einer differenzierten Nutzenbewertung abgebildet werden müsste. Auch hier sind RCTs nicht geeignet, da im Rahmen eines experimentellen Designs die Einnahme und Dosierung von Medikamenten genau vorgegeben und durch Ärzte wie Pflegepersonal überwacht wird.

Vor diesem Hintergrund werden Nutzenbewertungen in anderen Ländern auf einer breiten, methodisch gleichwohl nicht weniger anspruchsvollen Basis durchgeführt. So wird z. B. im Methodenpapier des britischen "National Institute for Health and Clinical Excellence" (NICE) zum Thema RCT-Informationen differenziert argumentiert (unter Bezugnahme auf das Studienranking der evidenzbasierten Medizin): "Studies lower in the hierarchy are more prone to bias including publication, retrieval, selection, performance, measurement and attrition biases. However, it is important to recognise that (even as regards the analysis of relative treatment effects) RCT data are often limited to selected populations, short time spans and selected comparator treatments. Therefore, goodquality observational studies will often be needed to supplement the RCT data." (NICE, Guide to the Methods of Technology Appraisal, April 2004, S. 10) Im Ergebnis äußert NICE zwar eine starke Präferenz für Informationen von "head-to-head" RCTs, ohne sich jedoch ausschließlich auf diese Studienform stützen zu wollen und praxisorientierten Studiendesigns per se "schlechte Noten" zu erteilen. Im Methodenpapier wird vielmehr offen formuliert: "In the absence of valid RCT evidence, evidence from the highest available Seite 3/6



level of study design will be considered with reference to the inherent limitations of the specific design." (ebd., S. 11)

Die restriktiven methodischen Vorgaben des IQWiG im Vorbericht zu kurzwirksamen Insulinanaloga überraschen auch deshalb, weil im allgemeinen Methodenpapier des Instituts vom März 2005 ein offeneres Beurteilungskonzept zu finden ist. Das IQWiG hatte dort einerseits festgehalten, Wirksamkeitsnachweise im Rahmen von RCTs zu präferieren, andererseits aber auch signalisiert, je nach Fragestellung und Datenlage ggf. weitere Studienformen akzeptieren zu wollen (vgl. Methodenpapier, S. 16, 33-34). Abweichend hiervon werden im vorliegenden Vorbericht nun "ausschließlich" RCT-Informationen berücksichtigt (vgl. Vorbericht, S. 13-14). Dieselbe restriktive Formulierung findet sich im Übrigen auch in den fünf weiteren bis dato vom IQWiG veröffentlichten Berichtsplänen zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln.

Der VFA hält es konzeptionell für zwingend erforderlich, die Nutzenbewertung von Arzneimitteln auf einen breiten methodischen Ansatz zu stützen, der die Versorgungswirklichkeit mitberücksichtigt und internationalen Standards entspricht.

Strittige Einschlusskriterien für die Studienauswahl

Neben der Beschränkung auf RCTs sind auch weitere, vom IQWiG gewählte Einschlusskriterien für Studien (vgl. S. 11-14) zu hinterfragen:

- Die Vorgabe, nur Studien mit einer minimalen Laufzeit von 24 Wochen einzuschließen, ist vom Institut frei gesetzt und kein internationaler Standard.
- Der Ausschluss von Studien, in denen Insulinmischungen nicht völlig identische Anteile von kurz- und langwirksamen Insulinen aufwiesen, ist ausgesprochen formalistisch und sachlich nicht zu begründen.
- Die Auswahl der Publikationssprachen erscheint willkürlich. Der Grund für die Einbeziehung von deutschen, englischen, französischen, niederländischen, portugiesischen und spanischen Studien und die Nicht-Einbeziehung z. B. von japanischen oder italienischen Publikationen bleibt unklar.

Im Ergebnis führen die gewählten Einschlusskriterien dazu, dass von den verfügbaren Informationen – die Literaturrecherche des IQWiG hatte initial mehr als tausend Fundstellen ergeben – überhaupt nur eine handvoll Studien in die Nutzenbewertung einfließt. Dieses Missverhältnis spricht für eine zu eng gesetzte Auswahl. Im Sinne einer ausgewogenen Bewertung der "best available evidence" ist eine Erweiterung der Einschlusskriterien geboten.

Seite 4/6



"Safety"-Diskussion verfehlt

Das IQWiG spricht in seinem Vorbericht auch Fragen der Arzneimittelsicherheit kurzwirksamer Insulinanaloga an (vgl. S. 7-8, 59). Auch hier zeigt sich, dass das IQWiG als Zweitzulassungsbehörde fungieren will. Für die Beurteilung der Arzneimittelsicherheit sind aber die Zulassungsbehörden zuständig und nicht das IQWiG. Zudem müssten für die qualifizierte Beurteilung von Arzneimittelsicherheitsfragen neben RCTs vor allem auch Fallkontrollstudien, Kohortenstudien und Fallberichte berücksichtigt werden. Das Institut sieht einen solchen breiten methodischen Ansatz bislang aber nicht vor. Schließlich widerspricht das IQWiG mit dem Hinweis auf präklinische Daten, die angeblich Sicherheitsbedenken aufkommen lassen, an dieser Stelle seinem eigenen klinischen Fokus.

Seite 5/6

Zum Bewertungsverfahren des I QW i G

Diskussion des Berichtsplans notwendig

Diese und weitere methodischen Fragen hätten in einem frühzeitigen, strukturierten Dialogprozess zwischen Institut einerseits und Experten der betroffenen Arzneimittelherstellern und der medizinischen Fachgesellschaften andererseits ausführlich erörtert werden können. Der VFA hatte deshalb in seiner Stellungnahme zum Entwurf des allgemeinen Methodenpapiers des IQWiG vorgeschlagen, bereits in der Phase der Erstellung des Berichtsplans eine (schriftliche oder mündliche) Anhörungsrunde mit den jeweiligen Produktherstellern, Fachgesellschaften und ggf. auch Patientenorganisationen vorzusehen, um die Datenlage, Zielgrößen, Einschlusskriterien für Studien usw. zu besprechen. Dieser Verfahrensvorschlag entspricht den etablierten Formen eines strukturierten Dialogs mit den Arzneimittelherstellern, wie er routinemäßig seit langem von den Zulassungsbehörden oder vergleichbaren Instituten in anderen Ländern (etwa NICE in England) praktiziert wird. Das IQWiG sollte diesen Vorschlag bei künftigen Nutzenbewertungsverfahren aufgreifen und sein Methodenpapier entsprechend überarbeiten.

Zeitnahe Veröffentlichung des Berichtsplans

Ferner ist zu gewährleisten, dass die Berichtspläne den betroffenen Herstellern möglichst frühzeitig zur Verfügung gestellt werden. Im vorliegenden Fall ist der Berichtsplan erst vier Wochen nach seiner Fertigstellung auf der Internetseite des IQWiG veröffentlicht worden. Dadurch wurde es den Herstellerfirmen erschwert, fokussiert für das Institut Material zusammenzustellen, und der Zeitrahmen des Bewertungsverfahrens war für alle Außenstehenden unklar.

Ergebnisoffene Bewertung sicherstellen

Darüber hinaus ist darauf hinzuwirken, dass die Veröffentlichung des "Vorberichts" nicht zu einer Vorverurteilung kritisch bewerteter Produkte führt und Unsicherheiten bei den Arzneimittelanwendern



hinsichtlich des Nutzens der untersuchten Präparate auslöst. Die ergebnisoffene Gestaltung des Bewertungsverfahrens ist schließlich ein Eckpfeiler für die Akzeptanz und Legitimität des gesamten Vorgehens. Das IQWiG sollte deshalb das Dokument zumindest mit einem deutlich sichtbaren Hinweis auf dem Deckblatt als "vorläufige Bewertung" kennzeichnen, die sich nach der eingeleiteten Stellungnahmerunde noch einmal ändern kann. Der entsprechende Hinweis bei Bewertungsentwürfen von NICE lautet beispielsweise: "Note that this document does not constitute the Institute's formal guidance on this technology. The recommendations made in Section 1 are preliminary and may change after consultation."

Erweiterung des Anhörungsverfahrens erforderlich

Für Stellungnahmen der Arzneimittelhersteller und anderer Stakeholder zum Vorbericht macht das IQWiG enge Vorgaben: Es darf nur auf fehlende Originalstudien und / oder auf eine fehlerhafte Bewertung von Originalstudien hingewiesen werden. Eine kritische Auseinandersetzung mit dem vom IQWiG gewählten Untersuchungsdesign wird per se ausgeschlossen. Diese allzu restriktiven Vorgaben sind angesichts der vielen ungeklärten methodischen Fragen einer Nutzenbewertung von Arzneimittel unverständlich und zumindest so lange nicht inakzeptabel, wie ein frühzeitiger Dialogprozess über die Kriterien- und Methodenfragen des Berichtsplans (s. o.) im Ablaufschema nicht vorgesehen ist.

Seite 6/6

26. August 2005