



**Kurzwirksame Insulinanaloga
zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2**

- Vorbericht -

[Auftrag A05-04]

Version 1.0

Stand: 25. Juli 2005

Thema: Nutzenbewertung kurzwirksamer Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2

Auftraggeber: Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags: 22. Februar 2005

Interne Auftragsnummer: A05-04

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.

Inhaltsverzeichnis

1.	Hintergrund.....	6
	Literatur.....	8
2.	Ziel des Berichts	10
3.	Methoden	11
3.1	Kriterien für den Einschluss von Studien in den Bericht.....	11
3.1.1	Population	11
3.1.2	Intervention und Vergleichsbehandlung.....	11
3.1.3	Zielgrößen	12
3.1.4	Studientypen	13
3.1.5	Sonstige Studiencharakteristika.....	13
3.1.6	Übersicht der Ein-/Ausschlusskriterien	14
3.2	Informationsbeschaffung	16
3.2.1	Literaturrecherche	16
3.2.2	Suche nach weiteren publizierten und nicht publizierten Studien	18
3.2.3	Suche nach zusätzlichen Informationen zu relevanten Studien....	18
3.3	Studienbewertung	19
3.3.1	Datenextraktion.....	19
3.3.2	Studien- und Publikationsqualität.....	20
3.3.3	Konsistenz der Informationen.....	20
3.4	Studiensynthese.....	21
3.4.1	Meta-Analyse.....	21
3.4.2	Sensitivitätsanalyse	21
3.4.3	Subgruppenanalyse	21
3.5	Änderungen im Vergleich zum Berichtsplan.....	22
	Literatur.....	23
4.	Ergebnisse	24
4.1	Ergebnisse der Studiensuche.....	24
4.1.1	Literaturrecherche	24
4.1.2	Anfrage an Hersteller	26

4.1.3	Studienregister	26
4.1.4	Öffentliche Unterlagen von Zulassungsbehörden.....	27
4.1.5	Anfrage an Autoren.....	28
4.1.6	Resultierender Studienpool.....	29
4.2	Eingeschlossene Studien.....	31
4.2.1	Studiendesign und -population	31
4.2.2	Studien- und Publikationsqualität.....	36
4.3	Studienergebnisse	38
4.3.1	Folgekomplikationen und Mortalität	38
4.3.2	Stationäre Behandlungen	39
4.3.3	Hyperglykämie.....	39
4.3.4	Hypoglykämien und Blutzuckerkontrolle.....	40
4.3.5	Lebensqualität und Behandlungszufriedenheit.....	52
4.3.6	Sonstige unerwünschte Ereignisse.....	53
4.4	Meta-Analyse, Sensitivitätsanalyse	55
4.5	Subgruppenanalysen	56
4.5.1	Geschlecht.....	56
4.5.2	Alter	56
4.5.3	Begleiterkrankungen	56
	Literatur.....	57
5.	Zusammenfassung.....	58
	Anhang A.1: Relevante Publikationen.....	60
	Anhang A.2: Nicht relevante, im Volltext gesichtete Publikationen.....	61
	Anhang A.3: Systematische Übersichten, Meta-Analysen und HTA-Berichte....	64
	Anhang B: Suchstrategien.....	66
	Anhang C: Muster-Extraktionsbogen	75
	Anhang D: Weiterer Zeitplan.....	80
	Anhang E: Abkürzungsverzeichnis.....	81

1. Hintergrund

Auftrag

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.

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

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.

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. Abaira 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.

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. 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 3.5 dargestellt.

3.1 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).

3.1.1 Population

Eingeschlossen wurden Studien zu Patienten mit manifestem Diabetes mellitus Typ 2 laut Studienangabe, z.B. nach Definition der WHO [1].

3.1.2 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 sein als auch in Deutschland zugelassen und verfügbar sein. 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).

3.1.3 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.

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

3.1.5 Sonstige Studiencharakteristika

Der vorliegende Bericht stellt den Nutzen einer Langzeitbehandlung der 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.

3.1.6 Übersicht der Ein-/Ausschlusskriterien

In die Nutzenbewertung wurden zusammenfassend Studien einbezogen, die

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

Einschlusskriterien	
E1	Patienten mit manifestem Diabetes mellitus Typ 2
E2	Prüfintervention: Insulin Aspart, Insulin Glulisin oder Insulin Lispro, auch als Fertiggemisch aus kurz- und langwirksamen Bestandteilen
E3	Vergleichsbehandlung: kurzwirksames Humaninsulin oder jeweils ein anderes der drei oben genannten Insulinanaloga, auch als Fertiggemisch aus kurz- und langwirksamen Bestandteilen in einem zur Prüfintervention identischen Mischverhältnis
E4	Aus den im Abschnitt 3.1.3 formulierten Therapiezielen abgeleitete Zielgrößen
E5	Randomisierte, kontrollierte Studie (verblindet oder unverblindet)
E6	Behandlungsdauer \geq 24 Wochen
E7	Publikationssprache Deutsch, Englisch, Französisch, Niederländisch, Portugiesisch oder Spanisch
E8	Applikationsort: subkutan
E9	Optionen für eine Kombination mit anderen Blutzucker senkenden Behandlungen: <ul style="list-style-type: none">- in beiden Gruppen keine zusätzliche Blutzucker senkende Behandlung- in beiden Gruppen vergleichbare und in Deutschland verfügbare und ggf. zugelassene Blutzucker senkende Behandlung

Ausschlusskriterien

- A1 Tierexperimentelle Studien
- A2 Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformation
- A3 Keine Volltext-Publikation verfügbar^a
- A4 Unterschiedlicher Applikationsmodus der Prüfintervention und Vergleichsbehandlung (z.B. 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 [2] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht.

3.2 Informationsbeschaffung

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

3.2.1 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 Suche in den bibliographischen Datenbanken erfolgte in drei Schritten:

1. Erstrecherche am 15. April 2005,
2. korrigierte 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.

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 jeweils am 15.4.2005 und 10.6.2005 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.

3.2.2 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.emea.eu.int> (Zugriff am 12.6.2005) und <http://www.fda.gov> (Zugriff am 12.6.2005) nach öffentlich zugänglichen Dokumenten der europäischen und US-amerikanischen Zulassungsbehörde.

3.2.3 Suche nach zusätzlichen Informationen zu relevanten Studien

In den durch die im Abschnitt 3.2.2 beschriebenen Schritte erhaltenen Dokumenten wurden zusätzliche Informationen zu bereits identifizierten, publizierten Studien gesucht. Darüber hinaus wurden die Erstautoren der im Anhang A.1 aufgeführten Publikationen am 20.6.2005/21.6.2005 sowie am 8.7.2005 angeschrieben und um Angabe zusätzlicher Informationen gebeten.

3.3 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 Datenkonsistenz 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 eine detaillierte Beschreibung im Vorbericht erfolgt oder dies für den Abschlussbericht unter den Vorbehalt der Bereitstellung zusätzlicher Informationen durch den Autor und/oder den Sponsor der Studie gestellt wird.

3.3.1 Datenextraktion

Die Extraktion der Daten publizierter Studien wurde anhand von standardisierten Datenextraktionsbögen von zwei Reviewern unabhängig voneinander vorgenommen. Ein nicht ausgefüllter Extraktionsbogen findet sich beispielhaft 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.

3.3.2 Studien- und Publikationsqualität

Angaben zu folgenden Aspekten der Studienqualität wurden systematisch extrahiert:

- Randomisierungsprozess,
- Concealment of allocation,
- Verblindung der Behandelnden, der Behandelten und der Auswerter.

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

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

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

3.3.3 Konsistenz der Informationen

An die Datenextraktion schloss sich ggf. ein Abgleich mit Informationen, die durch die in den Abschnitten 3.2.2 und 3.2.3 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.

3.4 Studienschynthese

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

3.4.1 Meta-Analyse

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

3.4.2 Sensitivitätsanalyse

Sensitivitätsanalysen waren vorab geplant für

- die biometrische Qualitätsbewertung (siehe Abschnitt 3.3.2),
- 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.

3.4.3 Subgruppenanalyse

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

- Geschlecht
- Alter
- Begleiterkrankungen
- Ggf. unterschiedliche Diabetes-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.

3.5 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 wesentliche inhaltliche Relevanz, andererseits auch das methodische Vorgehen selbst. Die wesentlichen Änderungen sind im Folgenden aufgelistet

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 sowie der Datenkonsistenz möglich.

Änderungen ohne wesentliche inhaltliche Konsequenz

- 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 auf Datenkonsistenz zwischen Informationsquellen.
- Explizite Angabe der Datenquellen zur Suche nach systematischen Übersichten, Meta-Analysen und HTA-Berichten

Literatur

1. 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.
2. 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.

4. 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.

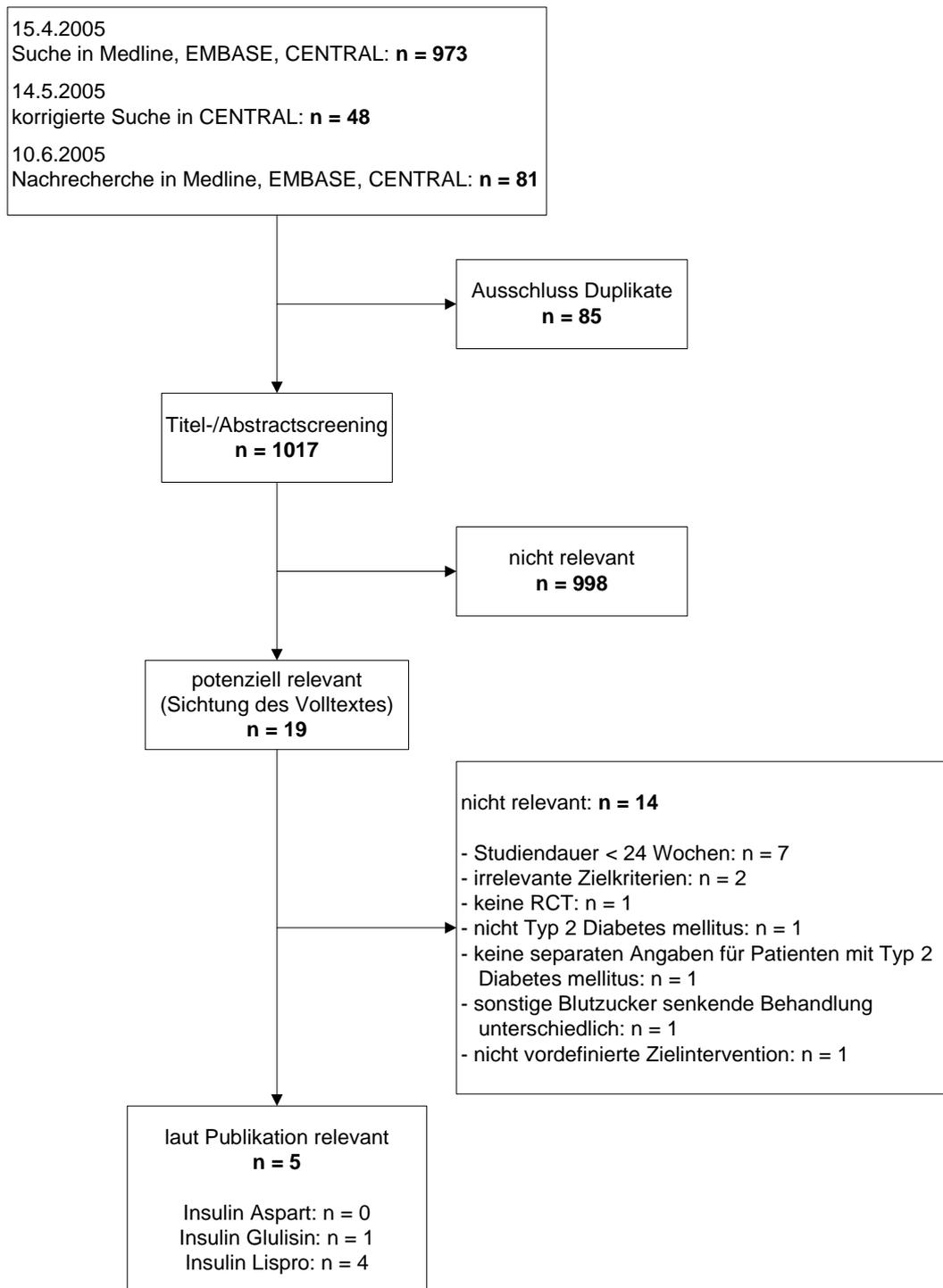
4.1 Ergebnisse der Studiensuche

4.1.1 Literaturrecherche

Das Ergebnis der Suche nach publizierten Studien in den bibliographischen Datenbanken 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 identifizierte insgesamt 19 systematische Übersichten, Metaanalysen oder HTA-Berichte (siehe Anhang A.3). In keiner dieser Publikationen wurden zusätzliche relevante Primärstudien identifiziert.

Abbildung 1: Ergebnis der Recherche in bibliographischen Datenbanken



4.1.2 Anfrage an Hersteller

Von den Herstellern der bewerteten Präparate wurden bislang keine oder nur vertrauliche Dokumente an das Institut übermittelt. Gemäß den Methoden des Instituts werden vertrauliche Daten nicht bei der Nutzenbewertung berücksichtigt. Sofern im Weiteren zusätzliche relevante und nicht vertrauliche Informationen von Seiten der Hersteller zur Verfügung gestellt werden, werden diese im Abschlussbericht berücksichtigt.

4.1.3 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.

4.1.4 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 unbekanntes Datum (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 unbekanntes Datum (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, der auf Grund fehlender separater Angaben zu Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus ausgeschlossen wurde (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 from 13.8.1999 und Statistical Review from 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.

4.1.5 Anfrage an Autoren

Bislang liegt von keinem der angefragten Autoren eine Rückmeldung vor.

4.1.6 Resultierender Studienpool

Tabelle 1 zeigt den aus den verschiedenen Suchschritten resultierenden Pool von Studien sicherer oder potenzieller Relevanz.

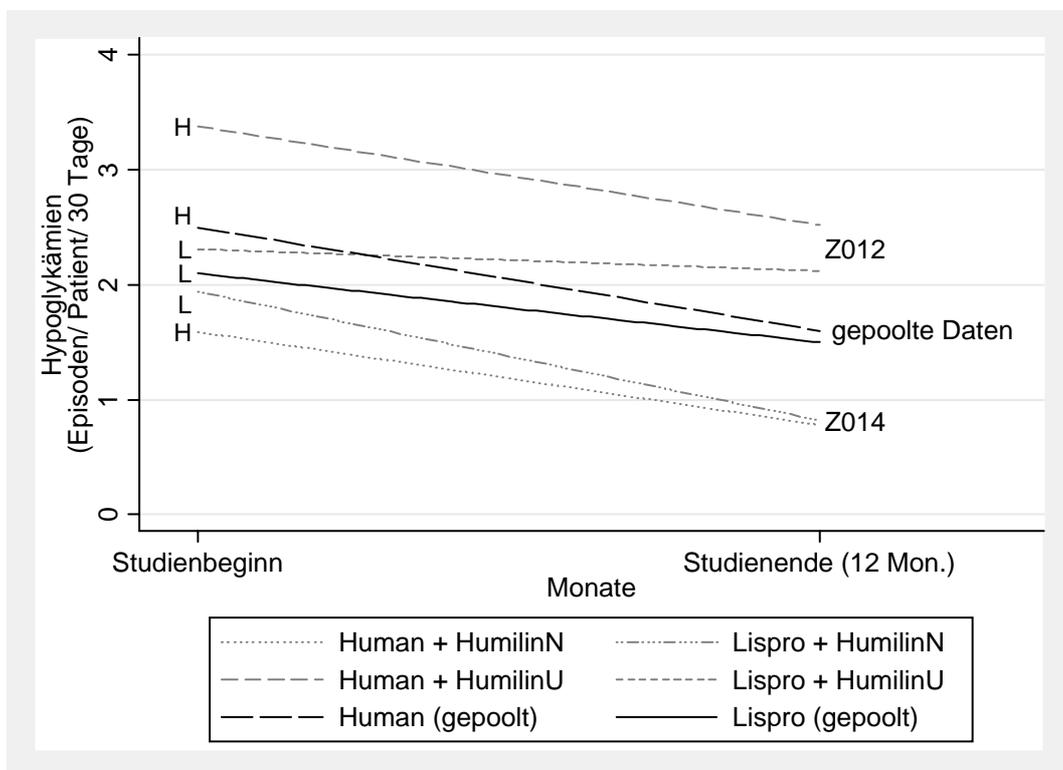
Tabelle 1: Studienpool

Insulinanalogon Studie	Relevant	Publiziert	Einschluss in den Bericht
Aspart			
037	potenziell	unklar	nein
BIASP-1466	potenziell	nein ^a	nein
Glulisin			
3002	ja	ja, in Dailey 2004 berichtet	ja
3005	potenziell	unklar	nein
Lispro			
Z012	potenziell	ja, in Anderson 1997 berichtet	nein ^b
Z014	potenziell	ja, in Anderson 1997 berichtet	nein ^b
Z016	ja	ja, in Bastyr 2000 berichtet	ja
Canadian Lispro Study	ja	ja, in Ross 2001 berichtet	ja
Altuntas 2003	ja	ja, in Altuntas 2003 berichtet	ja
IODI	potenziell	ja, in Roach 2001 berichtet	nein ^c
a: Laut Angaben im Studienregister b: Begründung siehe im folgenden Text c: Separate Angaben zu Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus fehlen in der Publikation			

In die Bewertung eingeschlossen wurden alle durch die Suche identifizierten, relevanten und vollständig publizierten Studien. Die Studien Z012 und Z014 wurden zwar in der Publikation von Anderson 1997 gemeinsam berichtet, in dieser Publikation findet sich jedoch lediglich eine gepoolte Analyse ohne jeglichen Hinweis auf die getrennte Durchführung der beiden Studien. Aus den

unter <http://www.lillytrials.com> einsehbaren Studiensynopsen ging hervor, dass in den beiden Studien unterschiedliche Verzögerungsinsuline benutzt wurden (Humulin U bzw. Humulin N). Die Hypoglykämierate wurde in einer, aber nicht in der anderen Studie unter Humaninsulin numerisch stärker als unter Insulin Lispro gesenkt (siehe auch Abbildung 2). Die Studien Z012 und Z014 wurden daher zunächst nicht in die Bewertung eingeschlossen. Im weiteren Verlauf der Berichtserstellung wird die Sichtung der jeweiligen Studienberichte angestrebt.

Abbildung 2: Hypoglykämierate in den Studien Z012 und Z014



Die Abbildung basiert auf Angaben aus den unter www.lillytrials.com zugänglichen Studiensynopsen (Z012 und Z014) sowie aus der Publikation von Anderson et al. 1997 (gepoolte Daten) zu den Zeitpunkten „Studienbeginn“ und „Studienende“; die Verbindungslinien dienen der Verdeutlichung für einen Vorher-Nachher-Vergleich, ohne dass hieraus ein linearer Verlauf abzuleiten ist. H: Humaninsulin. L: Lispro.

4.2 Eingeschlossene Studien

4.2.1 Studiendesign und -population

In den Tabellen 2 bis 5 sind Angaben zum Design der vier 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 Verzögerungsinsulin. Drei der vier Studien untersuchten Insulin Lispro vs. Humaninsulin, eine Studie untersuchte Insulin Glulisin vs. Humaninsulin. Zu Insulin Aspart fand sich keine relevante publizierte Studie. In der dreiarmligen Studie von Altuntas 2003 wurde zusätzlich die Kombinationsbehandlung von Lispro und Metformin untersucht. Dieser Behandlungsarm ging nicht in die weitere Bewertung ein, da er nicht den vorab definierten Einschlusskriterien entsprach. Relevante Studien zu Fertigmischungen aus lang- und kurzwirksamen Insulinen (Mischinsuline) oder direkte Vergleichsstudien zwischen den Insulinanaloga fanden sich nicht.

Mit einer maximalen Laufzeit von 12 Monaten (Studie Z016) war keine der Studien auf den Nachweis der Langzeiteffektivität oder –sicherheit des jeweiligen Prüfpräparates ausgelegt. Die Zahl der eingeschlossenen Patienten lag bei Lispro zwischen 40 (Altuntas 2003) und 365 (Z016) und mit einer Summe von 553 Patienten in allen drei Studien niedriger als in der Studie 3002 mit Glulisin (Dailey 2004, 876 Patienten).

Alle Studien zu Insulin Lispro schlossen Insulin naive Patienten und/oder Patienten mit so genanntem OAD-Versagen (fehlende Blutzuckerkontrolle trotz maximaler Dosis oraler Antidiabetika) ein. Im Gegensatz dazu wurden in der Glulisin-Studie nur Patienten untersucht, die zuvor über einen Zeitraum von mindestens 6 Monaten mit Insulin behandelt worden waren. Keine der 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					
Z016 (Bastyr 2000)	RCT, parallel, offen	12 Monate	182 [Lispro] ^b 183 [Humaninsulin] ^b	Europa, Nordamerika, Südafrika 1993-1994	primär: Hypoglykämierate, HbA1c sekundär: krankheitsbezogene Lebensqualität außerdem: sonstige: unerwünschte Ereignisse ^c
Canadian Lispro S. (Ross 2001)	RCT, parallel, offen	5,5 Monate ^d	70 [Lispro] 78 [Humaninsulin]	Kanada Zeitraum unklar	Hypoglykämierate (gesamt und nächtliche), krankheitsbezogene Lebensqualität (DQOL), HbA1c ^e
Altuntas 2003	RCT, parallel, offen	6 Monate	20 [Lispro] 20 [Humaninsulin]	Türkei Zeitraum unklar	Hypoglykämierate, unerwünschte Ereignisse, HbA1c ^e
Glulisin					
3002 (Dailey 2004)	RCT, parallel, offen	26 Wochen + 4 Wochen Run- in Phase	435 [Glulisin] ^f 441 [Humaninsulin] ^f	USA, Kanada, Australien Zeitraum unklar	primär: HbA1c außerdem (nicht näher spezifiziert): Hypoglykämierate (auch nächtliche und schwerwiegende), Therapie bedingte Nebenwirkungen, Mortalität
<p>a: unter Berücksichtigung der im Abschnitt Methodik genannten patientenrelevanten Therapieziele (Operationalisierung siehe Ergebnistabellen), sowie HbA1c b: Angaben laut Publikation; Angaben im Studienregister: n=186 [Lispro], n=189 [Humaninsulin] c: laut Angaben im Studienregister; Angaben in der Publikation fehlen hierzu 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 [n=876]; randomisierte Patienten insgesamt 878, keine Angabe von Gründen für den Ausschluss von 2 Patienten RCT: randomisierte kontrollierte Studie. DQOL: Diabetes quality of life questionnaire.</p>					

Tabelle 3: Diabetes bezogene Ein- / Ausschlusskriterien in den relevanten Studien

Insulinanalogon Studie	Diabetes- Diagnosestellung	wesentliche Ein- / Ausschlusskriterien
Lispro		
Z016 (Bastyr 2000)	nach WHO 1980	E: Insulintherapie seit höchstens zwei Monaten vor Studienbeginn
Canadian Lispro Study (Ross 2001)	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 (fehlende Blutzuckerkontrolle trotz maximaler Sulfonylharnstoffdosis)
Glulisin		
3002 (Dailey 2004)	k.A.	E: Insulintherapie seit mindestens 6 Monaten vor Studienbeginn; HbA1c 6%-11%
OAD: orale Antidiabetika. k.A.: keine Angaben. E: Einschlusskriterien. A: Ausschlusskriterien		

Tabelle 4: Blutzucker senkende Behandlung in den eingeschlossenen Studien

Insulinalogon Studie	Therapieziel ^a	Insulinapplikation		Sonstige Blutzucker senkende Behandlung
		kurzwirksames Insulinalogon ^b	Verzögerungsinsulin	
Lispro				
Z016 (Bastyr 2000)	< 140 mg/dl nüchtern und < 180 mg/dl 2 Stunden postprandial (Selbstmessung)	vor jeder Mahlzeit	NPH oder UL 1-2x/Tag	unklar ^c
Canadian Lispro S. (Ross 2001)	< 160 mg/dl 2 Stunden postprandial (Selbstmessung)	morgens und abends	NPH morgens und abends	unklar ^c
Altuntas 2003	< 160 mg/dl 2 Stunden postprandial (Selbstmessung)	vor jeder Mahlzeit	NPH abends	unklar ^c
Glulisin				
3002 (Dailey 2004)	120-160 mg/dl 2 Stunden postprandial (Selbstmessung); zusätzlich NPH-Titration, Ziel: 90-120 mg/dl präprandial (Selbstmessung)	morgens und abends	NPH morgens und abends	OAD erlaubt
<p>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 c: Eindeutige Angaben fehlen NPH: neutrales Protamin Hagedorn. UL: Ultralente. OAD: orale Antidiabetika.</p>				

Tabelle 5: Demographische und Diabetes bezogene Basisdaten in den eingeschlossenen Studien

Insulinalogon Studie	N	Alter [Jahre]^a	Geschlecht w[%] m[%]		Diabetesdauer [Jahre]^a	HbA1c [%]^a	BMI [kg/m²]^a
Lispro							
Z016 ^b (Bastyr 2000)	365 ^c	56 (10)	44	56	8 (7)	9,5 (1,9)	28 (4)
Canadian Lispro Study (Ross 2001)							
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 ^d	31
Humaninsulin	20	55 (34)	k.A.		10	unklar ^d	31
Glulisin							
3002 (Dailey 2004)							
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)
<p>a: Mittelwerte, ggf. gerundet, mit Angabe der Standardabweichung in Klammern, sofern verfügbar b: Angaben für die gesamte Population, getrennte Angaben für die Behandlungsgruppen fehlen c: Angabe laut Publikation; Angabe im Studienregister: n=375 d: divergente Angaben zu Basisdaten in der Publikation (Tabellen 1 und 3 sowie Angaben im Text) w: weiblich. m: männlich. BMI: body mass index. k.A.: keine Angabe.</p>							

4.2.2 Studien- und Publikationsqualität

Eine Übersicht über Kriterien der Studien- respektive Publikationsqualität gibt Tabelle 6. Alle vier Studien hatten grobe Qualitätsmängel.

Angaben zum Randomisierungsprozess (zentrale Randomisierung) fanden sich lediglich in der Publikation von Dailey 2004 (Studie 3002). Zu den übrigen Studien fanden sich auch keinerlei Angaben zum Concealment.

In allen Studien waren Patienten und Behandelnde nicht verblindet. In keiner der Publikationen wurden hierfür zwingende Gründe genannt. Die fehlende Verblindung ist ein genereller, schwerwiegender Qualitätsmangel aller eingeschlossenen Studien, zumal doppelt verblindete Kurzzeitstudien mit kurzwirksamen Insulinanaloga bereits durchgeführt wurden [1]. Ob und in wie weit die Auswertung der Zielkriterien jeweils verblindet erfolgte, verblieb zumeist unklar. Lediglich in der Publikation von Dailey 2004 (Studie 3002) fanden sich hierzu explizite Angaben, allerdings nur bzgl. des Zielkriteriums HbA1c.

Eine adäquate Fallzahlplanung fand sich ebenso lediglich in der Publikation von Dailey 2004, jedoch in keiner der Publikationen zu den Lispro-Studien.

In allen Publikationen außer Altuntas 2003 (keine Studienabbrecher) waren hinsichtlich vorzeitig ausgeschiedener Patienten die Angaben zur Verteilung zwischen den Gruppen sowie zu den Gründen für das vorzeitige Ausscheiden nicht oder nicht vollständig vorhanden. Darüber hinaus waren zur Studie Z016 die aus der Publikation von Bastyr 2000 und dem Studienregister erhältlichen Angaben erheblich diskrepant. Es blieb in allen Studien unklar, ob und wenn ja, wie die vorzeitig ausgeschiedenen Patienten in die jeweilige Ergebnisberechnung einbezogen wurden.

Darüber hinaus fanden sich bei allen Studien für wesentliche Parameter diskrepante Angaben innerhalb der Publikation zwischen Text und Abbildungen/Tabellen sowie zum Teil zwischen Publikation und Angaben im Studienregister und/oder den durch die Zulassungsbehörden bereit gestellten Dokumenten. Diese sind im Einzelnen an der entsprechenden Stelle z.B. im Ergebnisteil nochmals dargestellt.

Tabelle 6: Studien- und Publikationsqualität

Insulinanalogon Studie	Randomisierung/ Concealment adäquat	Verblindung			Fallzahl- planung	Studienabbrecher	Daten- konsistenz	Biometrische Qualität ^a
		Patient	Behan- delnder	Auswer- tung				
Lispro								
Z016 (Bastyr 2000)	k.A./ k.A.	nein	nein	k.A.	k.A.	laut Publikation: [L]: 25 (14%) [H]: 19 (10%); keine Gründe genannt, Konsequenz für Auswertung unklar. laut Studienregister: [L]: 30 (16%), [H]: 28 (15%); Gründe genannt.	nein ^b	grobe Mängel
Canadian Lispro S. (Ross 2001)	k.A./ k.A.	nein	nein	k.A.	k.A.	insgesamt 3% (n=5); Verteilung auf Gruppen unklar; Gründe genannt; Konsequenz für Auswertung unklar	nein	grobe Mängel
Altuntas 2003	k.A./ k.A..	nein	nein	k.A.	k.A.	keine	nein	grobe Mängel
Glulisin								
3002 (Dailey 2004)	adäquat/ adäquat	nein	nein	bzgl. HbA1c ja, sonst k.A.	adäquat	[G]: 28 (6%); [H]: 36 (8%); Gründe für 47 der 64 Studienabbrecher genannt; Konsequenz für Auswertung unklar	unklar ^c	grobe Mängel
<p>a: Ausprägungen siehe Abschnitt 3.3.2</p> <p>b: Bzgl. des Endpunkts „nächtliche Hypoglykämien“ Diskrepanz zwischen Text und Abbildung (Kaplan-Meier-Analyse), allerdings fehlen in der Abbildung wesentliche Angaben (numbers at risk). Zahl randomisierter Patienten zwischen Publikation und Studienregister unterschiedlich.</p> <p>c: Angaben zum HbA1c bei Studienbeginn divergent zwischen Tabelle und Abbildung, evtl. unterschiedliche Populationen, aber nicht transparent</p> <p>k.A.: keine Angaben. [L]: Lispro. [H]: Humaninsulin. [G]: Glulisin.</p>								

4.3 Studienergebnisse

4.3.1 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
- Rate terminaler Niereninsuffizienzen mit Dialysenotwendigkeit
- Amputationsrate (Minor- und Majoramputationen).

Es verbleibt 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. Angaben zu Todesfällen fanden sich für Lispro lediglich im Studienregister zur Studie Z016 (n=2 [1%] unter Insulin Lispro, n=0 [0%] unter Humaninsulin) sowie zu Glulisin in der Publikation von Dailey 2004 (Studie 3002; verstorben unter Glulisin: n=1 [0,2%]; unter Humaninsulin: n=2 [0,5%]). 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.

4.3.2 Stationäre Behandlungen

In keiner der Publikationen fanden sich Angaben zur Notwendigkeit stationärer Behandlungen aus Diabetes bezogener oder jeglicher Ursache. Es verbleibt unklar, ob während des Beobachtungszeitraums durch den Diabetes bedingte oder aus Gründen notwendige stationäre Behandlungen auftraten und ob sich diesbezüglich die Prüf- und Vergleichsinterventionen unterschieden.

4.3.3 Hyperglykämie

Weder zur Rate hyperosmolarer bzw. ketoazidotischer Komata noch zur durch chronische Hyperglykämie bedingten Symptomatik fanden sich Angaben in den Publikationen.

4.3.4 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 [2-4]. Eine vermeintlich geringere Hypoglykämierate in einer der Behandlungsgruppen einer Interventionsstudie wäre möglicherweise alleine durch eine geringere Intensität der Blutzuckersenkung zu erklären und nicht auf einen substanzspezifischen Effekt zurückzuführen. Die Interpretation beobachteter Hypoglykämieraten in einer kontrollierten Studie zum Vergleich unterschiedlicher Blutzucker senkender Wirkstoffe setzt daher zwingend die Kenntnis des Ausmaßes der Blutzuckersenkung in den Behandlungsgruppen voraus. Tabelle 7 zeigt die diesbezüglichen Angaben in den Publikationen.

Tabelle 7: HbA1c (%) im Studienverlauf

Insulinanalogon Studie	Beginn ^a	3 Monate ^a	6 Monate ^a	12 Monate ^a
Lispro				
Z016 (Bastyr 2000)				
Lispro		k.A.	k.A.	8,5 (1,2) ^c
Humaninsulin	9,5 (1,9) ^b	k.A.	k.A.	8,3 (1,3) ^c
Canadian Lispro S. (Ross 2001)	10,7 (1,7)	k.A.	8,0 (0,8) ^{d,e}	k.A. ^f
Lispro	10,6 (1,8)	k.A.	8,0 (0,9) ^{d,e}	k.A. ^f
Humaninsulin				
Altuntas 2003				
Lispro	unklar ^e	k.A.	unklar ^g	k.A. ^f
Humaninsulin	unklar ^e	k.A.	unklar ^g	k.A. ^f
Glulisin				
3002 (Dailey 2004)				
Glulisin	7,57/7,58 (0,9) ^h	6,99 ⁱ	7,08 ^k	k.A. ^f
Humaninsulin	7,50/7,52 (1,0) ^h	7,04 ⁱ	7,19 ^k	k.A. ^f
			„endpoint“: ^l 7,11 [G] vs 7,22 [H] Differenz: -0,16 ^l 95%CI: -0,05 – -0,26	
<p>a: Mittelwerte, ggf. gerundet, mit Angabe der Standardabweichung in Klammern, sofern verfügbar</p> <p>b: Angabe nur für gesamte Studienpopulation verfügbar</p> <p>c: p=0,185 für Gruppenvergleich</p> <p>d: p>0,05 für Vergleich der Mittelwerte zwischen den Behandlungsgruppen</p> <p>e: nach 5,5 Monaten</p> <p>f: Beobachtungsdauer < 12 Monate</p> <p>g: divergente Angaben zu Basisdaten in der Publikation (Tabellen 1 und 3 sowie Angaben im Text)</p> <p>h: divergente Angaben in Text und Tabelle</p> <p>i: p = 0,0165; unklar, ob für Vergleich der Mittelwerte zum jeweiligen Zeitpunkt oder Vergleich der HbA1c-Änderung seit Studienbeginn</p> <p>k: nach 26 Wochen; p = 0,0341; erneut unklar, ob für Mittelwerts-Vergleich oder Vergleich der mittleren Änderung</p> <p>l: primäres Zielkriterium: Vergleich der Baseline-adjustierten HbA1c-Änderung (vermutlich last observation carried forward, aber nicht explizit genannt); p = 0,0029</p> <p>k.A.: keine Angabe.</p>				

Nur aus einer der drei zu Lispro-Studien vorliegenden Publikationen ließen sich hinreichend genaue Schlüsse zum Ausmaß der langfristigen Blutzuckersenkung ziehen (Ross 2001, Canadian Lispro Study). Über den Studienzeitraum führten beide Therapien zu einer deutlichen Blutzuckersenkung bei hohen Ausgangswerten (HbA1c im Mittel > 10%). Zwischen den Gruppen zeigte sich

kein statistisch signifikanter und kein klinisch relevanter Unterschied hinsichtlich des Blutzucker senkenden Effekts.

In der Publikation von Bastyr 2000 (Studie Z016) fanden sich zum HbA1c keine getrennten Angaben für die Behandlungsgruppen zu Studienbeginn. Am Studienende zeigten sich keine relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. In der Publikation von Altuntas 2003 bestanden erhebliche Diskrepanzen zwischen Text und Tabellen, die sich nicht auflösen ließen. Bislang liegen keine Antworten des Autors auf entsprechende Anfragen vor.

Auch in der Publikation von Dailey 2004 zur Studie 3002 mit Glulisin gab es diskrepante Angaben zwischen Tabelle und Abbildung. Diese lassen sich vermutlich auf unterschiedliche Populationen zurückführen (diejenigen, für die jeweils ein Wert zu Beginn und am Ende der Studie vorliegt gegenüber der gesamten Studienpopulation). Es fehlt jedoch eine hinreichend transparente Darstellung, so dass unklar bleibt, ob alle Studienabbrecher in die Bewertung eingingen und wenn ja, mit welcher Methode. Vermutlich wurde die Methode „last observation carried forward“ angewandt. Primäres Zielkriterium war die mittlere HbA1c-Änderung zwischen Beginn und Ende der Behandlung. Die Studie war primär auf den Nachweis der Nichtunterlegenheit von Glulisin gegenüber Humaninsulin angelegt. Als Nichtunterlegenheit wurde ein Unterschied der HbA1c-Änderung von maximal 0,4% (obere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls) zwischen den Therapien vorab definiert. Nach diesen Kriterien zeigte die Studie 3002 die Nichtunterlegenheit von Glulisin (Obergrenze des Konfidenzintervalls: -0,05%). Der anschließende Test auf Überlegenheit der Glulisin-Therapie war statistisch signifikant, der Unterschied zwischen den Therapien blieb mit -0,16% zu Gunsten von Glulisin jedoch unterhalb der durch die Autoren vorab definierte Grenze klinischer Relevanz von absolut 0,4% HbA1c.

In der Gesamtschau sind die eingeschlossenen Studien nicht ausreichend, einen klinisch relevanten stärkeren oder einen weniger starken langfristigen Blutzucker senkenden Effekt, gemessen am HbA1c-Wert, kurzwirksamer Insulinanaloga im Vergleich zu Humaninsulin zu belegen.

Definition einer Hypoglykämie

In allen Studien waren sowohl der Behandelnde als auch der Patient nicht verblindet. Die Zuverlässigkeit der ermittelten Ergebnisse hängt daher stark davon ab, ob die Definition des Ereignisses „Hypoglykämie“ Interpretationsspielraum für subjektive gewollte oder ungewollte Einflussnahme lässt. Mögliche Maßnahmen zur Minimierung der gezielten Einflussnahme wären z.B. eine von unabhängiger Stelle durchgeführte klinische Einordnung der berichteten Symptomatik. Dies gilt umso mehr, wenn die Symptome unspezifisch sind und die Hypoglykämie nicht schwerwiegend ist, also keine spezifische Behandlung durch Dritte notwendig ist. 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 Tod und/oder Koma sowie Nachweis eines Blutzuckers unter 40 mg/dl“ lässt hingegen kaum Spielraum für subjektive Interpretation.

In Tabelle 8 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 besondere Anstrengungen zur Minimierung einer systematischen Ergebnisverzerrung unternommen worden wären, so dass alle Studien für solche Verzerrungen insbesondere hinsichtlich nicht schwerwiegender Hypoglykämien anfällig waren.

Tabelle 8: Definition des Ereignisses „Hypoglykämie“ in den einzelnen Studien

Insulinanalogon Studie	Definition	Systematische Verzerrung
Lispro		
Z016 (Bastyr 2000)	<u>generell</u> : Blutzuckerselbstmessung < 63 mg/dl oder Hypoglykämie assoziierte Symptome <u>nächtlich</u> : wie generell, zwischen 0:00 und 6:00 Uhr auftretend	möglich
Canadian Lispro S. (Ross 2001)	<u>generell</u> : Blutzuckerselbstmessung < 60 mg/dl oder Hypoglykämie assoziierte Symptome <u>nächtlich</u> : Definition unklar <u>schwerwiegend</u> : wie generell, aber Fremdhilfe erfordernd oder Koma / Bewusstlosigkeit	möglich; bei Koma / Bewusstlosigkeit unwahrscheinlich
Altuntas 2003	<u>generell</u> : Blutzuckerselbstmessung < 60 mg/dl oder Hypoglykämie assoziierte Symptome	möglich
Glulisin vs. Humaninsulin		
3002 (Dailey 2004)	<u>generell</u> : Hypoglykämie assoziierte Symptome <u>nächtlich</u> : wie generell, im Schlaf auftretend <u>schwerwiegend</u> : wie generell, aber Fremdhilfe erfordernd sowie Blutzuckermessung < 36 mg/dl oder Erholung nach oraler oder intravenöser Glukosegabe oder Glukagongabe	möglich; schwerwiegend: bei Glukose- / Glukagongabe unwahrscheinlich

Schwerwiegende Hypoglykämien

Es fanden sich lediglich in den Publikationen von Ross 2001 (Canadian Lispro Study) und Dailey 2004 (Studie 3002) Angaben darüber, dass die Zahl schwerwiegender Hypoglykämien erhoben werden sollte. In der Publikation von Ross 2001 fanden sich jedoch zu diesem vorab festgelegten Zielkriterium keine Ergebnisse. Die Rate schwerwiegender Hypoglykämien unter Lispro im Vergleich zu Humaninsulin verbleibt damit insgesamt unklar.

In der Publikation von Dailey 2004 (Studie 3002) zeigte sich hinsichtlich schwerwiegender Hypoglykämien kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (Tabelle 9). Allerdings fanden sich in der Publikation lediglich Angaben für die zweite Hälfte des Beobachtungszeitraums, jedoch nicht für die Einstellungsphase (erste drei Monate). Das Ausmaß der Blutzuckersenkung war aber insbesondere in den ersten drei Monaten unter Glulisin größer als unter Humaninsulin (Tabelle 7). Es bleibt unklar, ob diese anfänglich stärkere Blutzuckersenkung mit einer höheren Rate schwerwiegender Hypoglykämien einherging. Zwar fanden sich hierzu im Medical und Statistical Review der FDA auch Angaben für die erste Hälfte des Studienzeitraums, jedoch nicht in ausreichender Transparenz. Darüber hinaus war die Studie nicht darauf ausgelegt, einen klinisch relevanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen hinsichtlich schwerwiegender Hypoglykämien nachzuweisen oder auszuschließen.

Tabelle 9: Rate schwerwiegender Hypoglykämien

Insulinanalogon Studie	Erfasst	Ergebnisse
Lispro		
Z016 (Bastyr 2000)	nein	-
Canadian Lispro S. (Ross 2001)	ja	Angaben fehlen
Altuntas 2003	nein	-
Glulisin vs. Humaninsulin		
3002 (Dailey 2004)	ja	nur für Monat 4 bis Monat 6 angegeben Rate (Ereignisse / Patient / Monat): 0,0041 [G] vs. 0,0037 [H], p = 0,353 Rate Patienten mit ≥ 1 Episode / 3 Monate: 1,4% [G] vs. 1,2% [H], p = 0,645
[G]: Glulisin. [H]: Humaninsulin.		

Hypoglykämierate insgesamt

Die Ergebnisse zur Gesamthypoglykämierate sind im Einzelnen in Tabelle 10 dargestellt.

Tabelle 10: Hypoglykämierate insgesamt

Insulinanalogon Studie	Definition	Ergebnisse
Lispro		
Z016 (Bastyr 2000)	Symptome oder BZ < 63 mg/dl	1,3±2,2 ^a [L] vs. 1,7±2,2 ^a [H] (Ereignisse / Patient / 30 Tage) ^b
Canadian Lispro S. (Ross 2001)	Symptome oder BZ < 60 mg/dl	1,8±0,3 ^c [L] vs. 1,7±0,3 ^c [H] (Ereignisse / Patient / 30 Tage)
Altuntas 2003	Symptome oder BZ < 60 mg/dl	0,57% [L] vs. 0,009% [H] ^d , p = 0,012
Glulisin		
3002 (Dailey 2004)	Symptome	nur für Monat 4 bis Monat 6 angegeben Rate (Ereignisse / Patient / Monat): 0,95 [G] vs. 1,04 [H], p=0,186 Rate Patienten ≥ 1 Episode/3 Monate: 51,7% [G] vs. 53,6% [H], p=0,6
a: Mittelwert ± Standardabweichung b: Angabe im Studienregister; keine Angaben in der Publikation c: Mittelwert ± SEM d: Bezugspunkt unklar (% wovon ?), Angabe vermutlich nur für zweites Kriterium (BZ < 60 mg/dl), Angaben für symptomatische Hypoglykämien fehlen BZ: Blutzucker in Selbstmessung. [L]: Lispro. [H]: Humaninsulin. [G] Glulisin.		

Lispro

In den drei Lisprostudien wurden Hypoglykämien wie folgt definiert: Auftreten von mit Hypoglykämie assoziierten Symptomen (unabhängig vom tatsächlichen Blutzuckerwert) oder Unterschreiten eines bestimmten Blutzuckerwertes in der Selbstmessung (60 mg/dl oder 63 mg/dl, je nach Studie).

In der Publikation von Bastyr 2000 (Studie Z016) fanden sich keine Angaben zur generellen Hypoglykämierate trotz Definition dieses Zielkriteriums. Laut Studienregister war die Zahl der Ereignisse / Patient / 30 Tage zwischen beiden Gruppen vergleichbar (siehe Tabelle 10).

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.

Glulisin

In der Publikation von Dailey 2004 (Studie 3002) war das Ereignis „Hypoglykämie“ als Vorliegen entsprechender Symptome definiert, so dass asymptomatische Hypoglykämien nicht erfasst wurden. Die Ergebnisse wurden in der Publikation wiederum nur für die zweite Studienhälfte berichtet. Weder die Hypoglykämierate noch die Zahl der Patienten mit mindestens einer hypoglykämischen Episode unterschieden sich zwischen den Gruppen signifikant.

Nächtliche Hypoglykämien

Die Ergebnisse zu nächtlichen Hypoglykämien sind im Einzelnen in Tabelle 11 dargestellt.

Tabelle 11: Nächtliche Hypoglykämien

Insulinanalogon Studie	Erfasst	Ergebnisse
Lispro		
Z016 (Bastyr 2000)	ja, wie generell definiert und zwischen 0:00 und 6.00 Uhr auftretend	Anzahl Patienten mit genau 1 Episode/Jahr: 10,4% [L] vs. 13,7% [H] ^a Anzahl Patienten mit > 1 Episode/Jahr: 9,3% [L] vs. 8,2% [H] ^a
Canadian Lispro S. (Ross2001)	ja, Definition unklar	0,08 [L] vs. 0,16 [H] (Ereignisse / Patient/ 30 Tage), p = 0,057
Altuntas 2003	nein	-
Glulisin vs. Humaninsulin		
3002 (Dailey 2004)	ja, wie generell definiert und im Schlaf auftretend	nur für Monat 4 bis Monat 6 angegeben Rate (Ereignisse / Patient / Monat): 0,14 [G] vs. 0,21 [H], p=0,109 Anzahl Patienten \geq 1 Episode/3 Monate: 21,4% [G] vs. 24,5% [H], p=0,303
a: für die genannten Vergleiche kein Signifikanztest angegeben; für das Kriterium „Ereignisfreiheit“ p=0,69 [L]: Lispro. [H]: Humaninsulin. [G] Glulisin.		

Lispro

Angaben zu nächtlichen Hypoglykämien fanden sich in den Publikationen von Bastyr 2000 (Studie Z016, Zeitraum: 0 bis 6 Uhr) und Ross 2001 (Canadian Lispro Study, Definition unklar). In beiden Studien zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen.

Glulisin

Auch in der Publikation von Dailey 2004 (Studie 3002) zeigte sich kein signifikanter Unterschied hinsichtlich des Auftretens nächtlicher Hypoglykämien

zwischen den Gruppen. Erneut wurden die Ergebnisse nur für die zweite Studiehälfte berichtet.

Zusammenfassung - Hypoglykämierate unter Berücksichtigung der Blutzuckersenkung

Die vorliegenden Daten erlauben keinen Rückschluss auf die Über- oder Unterlegenheit einer der Therapieoptionen hinsichtlich des Auftretens von Hypoglykämien. Hinsichtlich der Blutzucker senkenden Wirkung lässt sich für Insulin Lispro auf Grund der im entsprechenden Abschnitt dargestellten Unzulänglichkeiten in den Publikationen keine klare Aussage treffen. Die einzige zu Insulin Glulisin vorliegende Studie zeigte einen signifikanten Unterschied, Unter Annahme dessen, dass die Blutzuckersenkung sich in den eingeschlossenen Studien jeweils nicht klinisch relevant zwischen den Behandlungsgruppen unterschieden hat, zeigen sich hinsichtlich der Häufigkeit des Auftretens von Hypoglykämien keine eindeutigen Tendenzen in die eine oder die andere Richtung. So lässt sich zu schwerwiegenden Hypoglykämien unter Insulin Lispro keinerlei Aussage treffen, während unter Insulin Glulisin wegen fehlender Daten für die erste Hälfte des Studienzeitraums nur eingeschränkt Aussagen möglich sind. Numerisch traten mehr schwerwiegende Hypoglykämien unter Glulisin als unter Humaninsulin auf, jedoch ohne statistische Signifikanz bei sehr niedriger Ereignisrate (1,4% vs. 1,2% der Patienten erlebten jeweils mindestens eine schwerwiegende Hypoglykämie). Die Studie 3002 war nicht auf Darstellung eines diesbezüglichen Unterschieds oder einer Gleichwertigkeit zwischen den Therapien ausgelegt. Hinsichtlich der Hypoglykämierate insgesamt sowie nächtlicher Hypoglykämien waren alle Studien für systematische Ergebnisverzerrungen anfällig. Eine unter Berücksichtigung dieser Verzerrungsmöglichkeit eindeutige Tendenz in die eine oder andere Richtung ergibt sich aus den vorliegenden Daten nicht.

4.3.5 Lebensqualität und Behandlungszufriedenheit

In zwei Publikationen (Bastyr 2000 [Studie Z016] und Ross 2001 [Canadian Lispro Study]) fanden sich Hinweise darauf, dass Instrumente zur Messung der krankheitsbezogenen Lebensqualität zur Anwendung kamen.

In der Publikation von Bastyr 2000 wurde lediglich bei einer Subgruppe (Patienten aus Nordamerika, etwa 53% der gesamten Studienpopulation) die krankheitsbezogene Lebensqualität ermittelt. Detaillierte Ergebnisse, insbesondere zum Instrument und zum Gruppenvergleich, finden sich in der Publikation allerdings nicht. Auch die Angaben im Studienregister sind nicht ausreichend für eine diesbezügliche Bewertung.

In der Publikation von Ross 2001 wurde ebenfalls nur von einer Subpopulation (ca. 69% der gesamten Studienpopulation) der DQOL Fragebogen zu Beginn und am Ende der Studie ausgefüllt. Angaben dazu, ob und wie weit sich diese Subpopulation von der Gesamtpopulation unterscheidet, fanden sich nicht. Im Gesamtscore zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen. 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 Lisprogruppe vs. -1 Punkt in der Humaninsulingruppe (absolute Werte aus Abbildung geschätzt, $p = 0,008$).

Angaben zur Behandlungszufriedenheit fanden sich in keiner der Publikationen.

4.3.6 Sonstige unerwünschte Ereignisse

Lispro

Die Angaben zu unerwünschten Ereignissen (außer Hypoglykämien) waren insgesamt unzureichend.

In der Publikation von Bastyr 2000 (Studie Z016) fanden sich hierzu keinerlei Angaben. Im Studienregister fanden sich zur Studie Z016 Angaben zu den unerwünschten Ereignissen, die bei mindestens 5% der Patienten aufgetreten waren. Eindeutige Unterschiede zwischen den beiden Gruppen zeigten sich diesbezüglich nicht. Insgesamt traten bei 162 Patienten (87,1%) in der Lisprogruppe und 160 Patienten in der Humaninsulingruppe (84,7%) unerwünschte Ereignisse auf, wobei unklar bleibt, in wie weit hierunter auch Hypoglykämien zu verstehen sind. Auch zum Gewichtsverlauf fanden sich Angaben nur im Studienregister. Die Gewichtszunahme war in beiden Gruppen vergleichbar (im Mittel $4,3 \pm 5,4$ kg unter Lispro, $4,7 \pm 5,2$ kg unter Humaninsulin; $p=0,99$).

In der Publikation von Ross 2001 fanden sich zur Canadian Lispro Study folgende Angaben:

- keine Änderung bzgl. des systolischen und diastolischen Blutdrucks,
- Gewichtszunahme in beiden Gruppen vergleichbar: Lispro von 79 ± 2 kg auf 84 ± 2 kg, Humaninsulin von 77 ± 2 kg auf 81 ± 2 kg (jeweils Angabe als Mittelwert \pm SEM).

Die Angaben aus Altuntas 2003 zum Gewichtsverlauf (body mass index) sind auf Grund der Diskrepanzen zwischen Text und Tabelle nicht sicher den einzelnen Behandlungsgruppen zuzuordnen. Darüber hinaus gehende Angaben zu unerwünschten Ereignissen fanden sich trotz der Angabe, dass diese erfasst wurden, nicht.

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.

Systemische allergische Reaktionen traten bei 6,9% in der Glulisin- und 5,2% in der Humaninsulingruppe auf. Lokale Reaktionen traten bei 3,2% bzw. 2,3% auf (jeweils keine Nennung der absoluten Zahlen in der Publikation). Signifikanztests zum Gruppenvergleich fanden sich jeweils nicht. In beiden Gruppen kam es im Studienverlauf zu einer Gewichtszunahme (um 1,8 kg in der Glulisingruppe und um 2,0 kg in der Humaninsulingruppe, $p = 0,369$).

4.4 Meta-Analyse, Sensitivitätsanalyse

Die Qualität der derzeit vorliegenden Daten erlaubt die Durchführung einer sinnvollen Meta-Analyse für keines der dargestellten Zielkriterien.

4.5 Subgruppenanalysen

4.5.1 Geschlecht

Geschlechtsspezifische Aussagen lassen sich mit den derzeit vorliegenden Daten nicht treffen. Subgruppenanalysen hierzu fanden sich in keiner der vorliegenden Publikationen.

4.5.2 Alter

Altersspezifische Aussagen lassen sich mit den derzeit vorliegenden Daten nicht treffen. Das mittlere Alter lag in allen Studien zwischen 55 und 60 Jahren. In keiner Publikation fanden sich jedoch 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.

4.5.3 Begleiterkrankungen

Spezifische Aussagen zu Patientengruppen mit oder ohne bestimmten, selten oder häufig bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 auftretenden Begleiterkrankungen, lassen sich mit den derzeit vorliegenden Daten nicht treffen.

Literatur

1. 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.
2. 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.
3. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837-853.
4. Abaira 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.

5. 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 4 relevante und hinreichend transparent publizierte und daher in den Bericht eingeschlossene Studien identifiziert. Darüber hinaus fanden sich 6 weitere Studien potenzieller Relevanz, die aus Gründen mangelnder Transparenz der vorliegenden Publikationen zum jetzigen Zeitpunkt nicht in den Bewertungsprozess eingingen.

In drei der eingeschlossenen Studien wurde Insulin Lispro mit Humaninsulin und in einer Studie Insulin Glulisin mit Humaninsulin verglichen, jeweils additiv zu Verzögerungsinsulin. Zu Insulin Aspart fand sich keine relevante publizierte Studie, ebenso fand sich keine relevante Studie zu Fertigmischungen aus kurz- und langwirksamen Insulinanteilen. Auch direkte Vergleichsstudien zwischen Insulinanaloga fanden sich nicht.

Die Berichtsqualität der Studien war generell unzureichend, insbesondere derjenigen zu Insulin Lispro.

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. Auch Angaben zur Notwendigkeit stationärer Behandlungen fanden sich nicht.

Hypoglykämien wurden zwar in allen Studien erfasst, auf Grund des durchweg offenen Studiendesigns waren alle Studien jedoch anfällig für systematische Verzerrungen. Schwerwiegende Hypoglykämien wurden nur in zwei Studien definiert, in einer der beiden entsprechenden Publikationen die Ergebnisse jedoch nicht berichtet. Zu Insulin Lispro lässt sich diesbezüglich keine Aussage treffen. Zu Insulin Glulisin fanden sich zwar Angaben zu schwerwiegenden Hypoglykämien, jedoch nur für die zweite Hälfte des Studienzeitraums, in dem keine starke zusätzliche Blutzuckersenkung mehr stattfand. Ein signifikanter Unterschied zeigte sich zwischen den Gruppen nicht. Es bleibt damit ungeachtet der generellen Frage der klinischen Relevanz unklar, ob der unter Glulisin im

Vergleich zu Humaninsulin beobachtete statistisch signifikante Unterschied hinsichtlich der Blutzuckersenkung in der ersten Hälfte der 3002-Studie auf Kosten einer höheren Rate schwerwiegender Hypoglykämien erzielt wurde.

Daten zur krankheitsbezogenen Lebensqualität finden sich ebenfalls nur in eingeschränktem Maß. In einer Studie zu Insulin Lispro fand sich bei einer Subpopulation in einer Unterkategorie des angewandten Instruments ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten des Analogons, der Gesamtscore dieses Instruments unterschied sich hingegen nicht signifikant zwischen den Gruppen.

Angaben zu unerwünschten nicht hypoglykämischen Ereignissen fanden sich kaum. Unter Glulisin kam es numerisch häufiger zu systemischen und lokalen allergischen Reaktionen. In alle Studien kam es, sofern berichtet, unter der jeweiligen Prüf- und Kontrollsubstanz (Insulinanalogon bzw. Humaninsulin) zu einer Gewichtszunahme vergleichbaren Ausmaßes (zwischen etwa 2 kg und 5 kg Körpergewicht über den 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.

Anhang A.1: Relevante Publikationen

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.

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.

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.

Die nachstehende Publikation berichtet über die Studien „Z012“ und „Z014“, wurde aber aus den im Abschnitt 4.1.6 genannten Gründen nicht in die Bewertung eingeschlossen:

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.

Anhang A.2: Nicht relevante, im Volltext gesichtete Publikationen

Studiendauer < 24 Wochen

1. 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.
2. Chan WB, Chow CC, Yeung VT, Chan JC, So WY, Cockram CS. Effect of insulin lispro on glycaemic control in Chinese diabetic patients receiving twice-daily regimens of insulin. *Chin Med J* 2004; 117: 1404-1407.
3. Laube H. Experience with Lispro-insulin in the intensified therapy of IDDM and NIDDM patients. *Diabetes Stoffwechsel* 1996; 5: 273-276.
4. 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.
5. Rami B., Schober E. Postprandial glycaemia after regular and lispro insulin in children and adolescents with diabetes. *Eur J Pediatr* 1997; 156: 838-840.
6. 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.
7. 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

1. Howorka K, Pumplra J, Schlusche C, Wagner-Nosiska D, Schabmann A, Bradley C. Dealing with ceiling baseline treatment satisfaction level in patients with diabetes under flexible, functional insulin treatment: assessment of improvements in treatment satisfaction with a new insulin analogue. Qual Life Res 2000; 9: 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.

Keine separaten Angaben zu Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus

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.

Sonstige Blutzucker senkende Behandlung unterschiedlich

1. 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.3: 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.
15. Vivian EM, Olarte SV, Gutierrez AM. Insulin strategies for type 2 diabetes mellitus. [Review] [26 refs]. *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	((mature or late) adj onset\$ adj6 diabet\$).ti,ab,ot.	339
37	(typ\$ adj6 diabet\$).ti,ab,ot.	74287
38	30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35 or 36 or 37	172756
39	exp Diabetes Insipidus/	7722
40	insipid\$.ti,ab,ot.	6779

41	39 or 40	9285
42	28 or 38	344766
43	42 or (29 not (41 not 42))	391141
44	controlled clinical trial.pt.	133623
45	controlled clinical trials/	331109
46	randomized controlled trial.pt.	387133
47	randomized controlled trials/	134263
48	random allocation/	86908
49	cross-over studies/	43604
50	double-blind method/	196659
51	single-blind method/	19233
52	44 or 45 or 46 or 47 or 48 or 49 or 50 or 51	939549
53	((singl\$ or doubl\$ or trebl\$ or tripl\$) adj6 (blind\$ or mask\$)).ti,ab,ot.	230122
54	((random\$ or cross-over or crossover) adj25 (trial\$ or study or studies or intervention\$ or investigat\$ or experiment\$ or design\$ or method\$ or group\$ or evaluation or evidenc\$ or data or test\$ or condition\$)).ti,ab,ot.	672686
55	(random\$ adj25 (cross over or crossover)).ti,ab,ot.	44900
56	53 or 54 or 55	745618
57	52 or 56	1237743
58	exp meta-analysis/	26967
59	meta analysis.pt.	10659
60	(metaanaly\$ or meta analy\$).ti,ab,ot.	25815
61	58 or 59 or 60	46468
62	exp biomedical technology assessment/	9843
63	hta.ti,ab,ot.	840
64	((biomed\$ or health\$) adj6 technolog\$ adj6 assessment\$).ti,ab,ot.	1522
65	62 or 63 or 64	11222
66	exp "Review Literature"/	8377
67	((review\$ or search\$) adj25 (medical databas\$ or medline or pubmed or embase or cochrane or systemat\$)).ti,ab,ot.	46292
68	66 or 67	53905
69	addresses.pt.	2396
70	bibliography.pt.	12134
71	biography.pt.	108214
72	case reports.pt.	1165447
73	clinical conference.pt.	4390
74	comment.pt.	276703
75	conference abstract.pt.	1126
76	conference paper.pt.	520784
77	congresses.pt.	41229
78	consensus development conference nih.pt.	489
79	consensus development conference.pt.	4514
80	dictionary.pt.	476
81	directory.pt.	6273
82	editorial.pt.	313373
83	festschrift.pt.	912
84	historical article.pt.	216400
85	interview.pt.	16286
86	lectures.pt.	3289

87	legal cases.pt.	6746
88	legislation.pt.	1649
89	letter.pt.	818677
90	newspaper article.pt.	13560
91	note.pt.	175296
92	patient education handout.pt.	1351
93	periodical index.pt.	300
94	review of reported cases.pt.	51728
95	technical report.pt.	1214
96	69 or 70 or 71 or 72 or 73 or 74 or 75 or 76 or 77 or 78 or 79 or 80 or 81 or 82 or 83 or 84 or 85 or 86 or 87 or 88 or 89 or 90 or 91 or 92 or 93 or 94 or 95	3243486
97	exp Animals/	11688850
98	exp animal/	11684209
99	exp animals/	11688850
100	animal experiment.sh.	677564
101	97 or 98 or 99 or 100	12323065
102	exp Humans/	8742154
103	exp human/	13101954
104	102 or 103	13101954
105	101 not 104	3518823
106	18 or 27	12353
107	106 and 43	6599
108	57 not 96	1148575
109	61 or 65 or 68	101745
110	107 and 108	1621
111	107 and 109	136
112	110 or 111	1659
113	112 not 105	1651
114	remove duplicates from 113	973

Suchdatum: 14. Mai 2005

Suchmaske: Ovid

Datenbanken: CENTRAL

#	Abfrage	Treffer
1	(Lyspro\$ or Lispro\$).ti,ab,ot.	174
2	(Lys\$B28 or B28Lys\$ or (lys\$ adj1 B28)).ti,ab,ot.	15
3	(Pro\$B29 or B29Pro\$ or (pro\$ adj1 B29)).ti,ab,ot.	14
4	humalog\$.ti,ab,ot,tn.	26
5	133107-64-9.rn.	0
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	184
7	(insulin\$ adj1 aspart\$).ti,ab,ot.	51
8	(Asp\$B28 or B28Asp\$ or (asp\$ adj1 B28)).ti,ab,ot.	8
9	(Novorapid\$ or Novolog\$).ti,ab,ot,tn.	2
10	116094-23-6.rn.	0
11	7 or 8 or 9 or 10	56
12	(Glulisin\$ or Glulysin\$).ti,ab,ot.	0
13	(Glu\$B29 or B29Glu\$ or (glu\$ adj1 B29)).ti,ab,ot.	0
14	(Lys\$B3 or B3Lys\$ or (lys\$ adj1 B3)).ti,ab,ot.	0
15	Apidra\$.ti,ab,ot,tn.	0
16	207748-29-6.rn.	0
17	12 or 13 or 14 or 15 or 16	0
18	6 or 11 or 17	234
19	(insulin\$ adj6 (analog\$ or derivat\$)).ti,ab,ot.	223
20	((shortacting or fastacting or rapidacting) adj6 insulin\$).ti,ab,ot.	0
21	((short\$ or fast\$ or rapid\$) adj1 acting adj6 insulin\$).ti,ab,ot.	161
22	((novel or new) adj6 insulin\$).ti,ab,ot.	161
23	19 or 20 or 21 or 22	424
24	exp insulin/aa	219
25	exp Insulin Derivative/	0
26	24 or 25	219
27	23 or 26	499
28	exp Diabetes Mellitus/	2903
29	diabet\$.ti,ab,ot.	10301
30	mellitu\$.ti,ab,ot.	3358
31	IDDM.ti,ab,ot.	514
32	MODY.ti,ab,ot.	2
33	NIDDM.ti,ab,ot.	874
34	(T1DM or T2DM or ((T1 or T2) adj1 DM)).ti,ab,ot.	37
35	(insulin\$ depend\$ or insulin?depend\$ or noninsulin\$ or noninsulin?depend\$).ti,ab,ot.	2361
36	((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 condition\$)).ti,ab,ot.	184284
55	(random\$ adj25 (cross over or crossover)).ti,ab,ot.	16582
56	53 or 54 or 55	214806
57	52 or 56	317330
58	exp meta-analysis/	149
59	meta analysis.pt.	382
60	(metaanaly\$ or meta analy\$).ti,ab,ot.	820
61	58 or 59 or 60	1025
62	exp biomedical technology assessment/	62
63	hta.ti,ab,ot.	32
64	((biomed\$ or health\$) adj6 technolog\$ adj6 assessment\$).ti,ab,ot.	15
65	62 or 63 or 64	108
66	exp "Review Literature"/	12
67	((review\$ or search\$) adj25 (medical databas\$ or medline or pubmed or embase or cochrane or systemat\$)).ti,ab,ot.	372
68	66 or 67	380
69	addresses.pt.	3
70	bibliography.pt.	4
71	biography.pt.	10
72	"case reports".pt.	1207
73	"clinical conference".pt.	2
74	comment.pt.	1379
75	"conference abstract".pt.	1125
76	"conference paper".pt.	1
77	congresses.pt.	40
78	"consensus development conference nih".pt.	0
79	"consensus development conference".pt.	8
80	dictionary.pt.	0
81	directory.pt.	0
82	editorial.pt.	267
83	festschrift.pt.	0
84	"historical article".pt.	44
85	interview.pt.	2
86	lectures.pt.	5
87	"legal cases".pt.	3
88	legislation.pt.	0
89	letter.pt.	4012
90	"newspaper article".pt.	129
91	note.pt.	0
92	"patient education handout".pt.	6
93	"periodical index".pt.	0
94	"review of reported cases".pt.	117
95	"technical report".pt.	8
96	69 or 70 or 71 or 72 or 73 or 74 or 75 or 76 or 77 or 78 or 79 or 80 or 81 or 82 or 83 or 84 or 85 or 86 or 87 or 88 or 89 or 90 or 91 or 92 or 93 or 94 or 95	7162

97	exp Animals/	4718
98	exp animal/	0
99	exp animals/	4718
100	"animal experiment".sh.	0
101	97 or 98 or 99 or 100	4718
102	exp Humans/	0
103	exp human/	0
104	102 or 103	0
105	101 not 104	4718
106	18 or 27	527
107	106 and 43	415
108	57 not 96	311506
109	61 or 65 or 68	1402
110	107 and 108	370
111	107 and 109	3
112	110 or 111	370
113	112 not 105	367
114	107 not 113	48

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
35	(insulin\$ depend\$ or insulin?depend\$ or noninsulin\$ or noninsulin?depend\$).ti,ab,ot.	48037
36	((mature 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	exp "Review Literature"/	8597
67	((review\$ or search\$) adj25 (medical databas\$ or medline or pubmed or embase or cochrane or systemat\$)).ti,ab,ot.	47747
68	66 or 67	55555
69	addresses.pt.	2444
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
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	3274836
97	exp Animals/	11790715
98	exp animal/	11785997
99	exp animals/	11790715
100	animal experiment.sh.	683740
101	97 or 98 or 99 or 100	12430025
102	exp Humans/	12986496
103	exp human/	12986496
104	102 or 103	12986496
105	101 not 104	3550990
106	cn\$.an.	446156
107	(18 or 27) and 43	6763
108	57 not (96 or 105)	1110225
109	107 and (108 or 106)	1713
110	(in-data-review or in-process).st. and (200504\$ or 200505\$ or 200506\$).up.	119733
111	pubmed-not-medline.st. and (200504\$ or 200505\$ or 200506\$).up.	10992
112	medline.st. and (200504\$ or 200505\$ or 200506\$).up.	151133
113	((20051\$ or 20052\$) not ("200510" or "200511" or "200512")).ew.	114091
114	new.uf. or ("2005".yr. and cn\$.an.)	12884
115	110 or 111 or 112 or 113 or 114	408833
116	109 and 115	81

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 randomisierter Patienten	
Anzahl ausgewerteter Patienten	
Patientenfluss	
Vergleichbarkeit der Gruppen	
Ergebnisse	
Ergebnisdarstellung	

Bemerkungen	
Bewertung	

Biometrische Qualität	keine erkennbaren Mängel	leichte Mängel	grobe Mängel	unklar

Für quantitative Zielkriterien

Bezeichnung: _____

Zielkriterium: _____

		Verum		Kontrolle		
	Art	N	Wert	N	Wert	Quelle
Lokationsmaß						
Variabilitätsmaß						

Maß für Gruppenunterschied: _____

Schätzer	Quelle	95%-Konfidenz-intervall	Quelle	p-Wert (optional)

Für binäre (dichotome) Zielkriterien

Bezeichnung: _____

Zielkriterium: _____

Verum		Kontrolle		
Anzahl aller Patienten	Anzahl Patienten mit Ereignis	Anzahl aller Patienten	Anzahl Patienten mit Ereignis	Quelle

Maß für Gruppenunterschied: _____

Schätzer	Quelle	95%-Konfidenz-intervall	Quelle	p-Wert (optional)

Für zensierte Daten (Überlebenszeiten - ÜZ)

Bezeichnung: _____

Zielkriterium: _____

Maß für Gruppenunterschied: _____

Schätzer	Quelle	95%-Konfidenz-intervall	Quelle	p-Wert (optional)

Ereignisraten aus der Kaplan-Meier-Analyse:

Zeitpunkt	Verum		Kontrolle		Quelle
	Anzahl Patienten unter Risiko	Rate	Anzahl Patienten unter Risiko	Rate	

Mediane Überlebenszeit aus der Kaplan-Meier-Analyse:

Verum	Kontrolle	Quelle

Follow-Up-Zeiten. Maß: _____

Verum	Kontrolle	Quelle

Angaben zur Alters- und Geschlechtsverteilung der Gesamtgruppe
(bei Alter Lokations- und Variabilitätsmaß)

Anhang D: Weiterer Zeitplan

Arbeitsschritt	Termin (geplant)
Einholung von Stellungnahmen zum Vorbericht	bis 28.8.2005 einschließlich
Diskussion mit Stellungnehmenden	September 2005
Weitergabe des Abschlussberichts an den G-BA	September 2005
Veröffentlichung des Abschlussberichts	Zwei Monate nach Weitergabe an den G-BA

Formblätter, ein Leitfaden sowie weitere Unterlagen zum Thema „Stellungnahmen“ sind unter www.iqwig.de bereit gestellt. Stellungnahmen, die nach dem 28.8.2005 beim Institut eintreffen, werden nicht mehr berücksichtigt.

Anhang E: Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
CENTRAL	Cochrane Central Register of Controlled Trials
CSII	continuous subcutaneous insulin infusion (Bezeichnung für Insulinpumpen-Therapie)
DQOL	Diabetes quality of life questionnaire
EMBASE	Excerpta Medica Database
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HbA1c	Untergruppe „c“ des glykolisierten Hämoglobin (HbA1)
HTA	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-Insulin	Neutrales Protamin Hagedorn Insulin (Verzögerungsinsulin)
OAD	Orale Antidiabetika
PhRMA	Pharmaceutical Research and Manufacturers of America
RCT	Randomised controlled trial (Randomisierte kontrollierte Studie)
SEM	standard error of the mean
WHO	World Health Organization