

IQWiG-Berichte - Jahr: 2006 Nr. 6

Inhalatives Insulin (Exubera®)

Rapid Report

Auftrag A05-22
Version 1.0
Stand: 02.04.2006

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Bewertung des therapeutischen Nutzens von inhalativem Insulin im Rahmen der Behandlung von Diabetes mellitus

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

17.11.2005

Interne Auftragsnummer:

A05-22

Anschrift des Herausgebers:

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

Tel: 0221/35685-0
Fax: 0221/35685-1
Berichte@iqwig.de
www.iqwig.de

ISSN:

1864-2500

Thema: Bewertung des therapeutischen Nutzens von inhalativem Insulin im Rahmen der Behandlung des Diabetes mellitus – Rapid Report

Auftraggeber: Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags: 17. November 2005

Interne Auftragsnummer: A05-22

Externer Sachverständiger:

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

Externes Review:

Hans Liedholm, MD, PhD, Associate Professor, Drug and Therapeutics Committee, Malmö University Hospital, Schweden

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: A05-22@iqwig.de

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

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

Der vorliegende Rapid Report sollte wie folgt zitiert werden:

IQWiG. Inhalatives Insulin (Exubera®). Rapid Report 01. Köln: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). April 2006.

Kernaussagen

Exubera® ist das erste für die Diabetes-Behandlung zugelassene inhalative Insulin. Das Produkt besteht aus einer speziellen Insulinzubereitung (Trockenpulver auf Basis von Humaninsulin) und einem speziellen Gerät zur inhalativen Anwendung. Die Behandlung mit Exubera® ist nur bei Erwachsenen und nicht bei Kindern und Jugendlichen zugelassen.

Die Pharmakokinetik und –dynamik von Exubera® ähnelt der von subkutanem, kurzwirksamen Humaninsulin bzw. Insulinanalogon. Die Wirkdauer entspricht etwa der von kurzwirksamem Humaninsulin, die Dauer bis zum Wirkbeginn etwa der von kurzwirksamen Insulinanaloga. Entsprechend ist der Einsatz von Exubera® als Substitut für kurzwirksames Humaninsulin oder ein kurzwirksames Insulinanalogon möglich.

Exubera® ist „zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus bestimmt, die mit oralen Antidiabetika nicht zufriedenstellend eingestellt sind und eine Insulintherapie benötigen“ (Zulassungstext). Es liegen keine Studien vor, in denen Exubera® mit subkutanem, kurzwirksamen Humaninsulin bzw. kurzwirksamen Insulinanaloga bei Patienten mit Typ 2 Diabetes innerhalb eines identischen Therapieregime (z.B. intensivierte Insulintherapie) verglichen wurde. Potenzielle, u.a. pulmonale Risiken bei der Langzeitanwendung sind nicht auszuschließen. Aus den publizierten Daten lässt sich nicht ableiten, dass Exubera® für Patienten mit Typ 2 Diabetes eine sichere Alternative zu subkutanem Insulin darstellt.

Exubera® ist außerdem „zusätzlich zu lang wirkendem oder verzögert wirkendem, subkutanem Insulin nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Typ-1-Diabetes mellitus bestimmt“ (Zulassungstext). Es liegen zwei Studien vor, in denen Exubera® mit subkutanem, kurzwirksamen Humaninsulin innerhalb eines identischen Therapieregimes (intensivierte Insulintherapie) verglichen wurde. Bei vergleichbarer Wirksamkeit (Blutzuckersenkung) traten mehr schwerwiegende Hypoglykämien unter Exubera® auf als unter Humaninsulin. Unter diesem Gesichtspunkt ist Exubera® bei Patienten mit Typ 1 Diabetes mellitus nach derzeitigem Kenntnisstand keine sichere Alternative zu subkutanem Insulin. Aussagekräftige Vergleichsstudien mit kurzwirksamen Insulinanaloga liegen nicht vor.

In den vorliegenden Interventionsstudien zum Vergleich von Exubera® mit subkutanem Insulin hat ein Großteil der Patienten das subkutane Insulin vermutlich nicht mit Pens, sondern mit Spritzen zum Selbstaufziehen und –mischen des Insulins appliziert. Diese Art der Behandlung spielt in Deutschland nur eine untergeordnete Rolle. Aussagen zur Therapiezufriedenheit, Therapiebequemlichkeit und Lebensqualität lassen sich für Patienten in Deutschland aus solchen Studien nicht treffen.

Mit Exubera® lässt sich die Zahl der subkutanen Injektionen zwar reduzieren, jedoch nicht vollständig vermeiden, sofern zusätzlich die Gabe von Basalinsulin notwendig ist. Darüber hinaus ist auch bei der Anwendung inhalativen Insulins die Blutzuckerselbstmessung notwendig. Der potentielle Vorteil von Exubera® bei Patienten, die auf Grund einer „Spritzenphobie“ keine Insulinbehandlung durchführen wollen, wird dadurch relativiert.

Für die Anwendung von Exubera® wurden die Patienten speziell geschult. Dabei kamen, zumindest in einigen Studien, neben Printmedien auch audiovisuelle Medien (Videos) und mündliche Instruktionen zur Anwendung. Die genaue Art und Intensität der Schulung ist unklar. Es ist unklar, ob bei Markteinführung Schulungsprogramme zur Anwendung kommen werden, die nachweislich dazu geeignet sind, den sicheren Umgang mit Exubera® zu gewährleisten und die speziellen Anforderungen der europäischen Zulassungsbehörde zu erfüllen.

Unter Exubera® treten gehäuft schwere Hypoglykämien auf, vermutlich insbesondere in den frühen Morgenstunden. Dies wurde auch in Studien beobachtet, in denen die Art und Menge des Basalinsulins zwischen den Behandlungsgruppen (Exubera® auf der einen Seite und Normalinsulin auf der anderen Seite) vergleichbar war. Die Ursache hierfür ist unklar, allerdings werden unter Exubera® vermehrt Insulinantikörper gebildet. Aus den bislang vorliegenden Informationen lässt sich nicht mit Sicherheit ausschließen, dass dies ein gehäuftes Auftreten nächtlicher, auch schwerer Hypoglykämien unter Exubera® verursacht.

Exubera® kann die Lungenfunktion negativ beeinflussen. Die Relevanz dieser Befunde bei der Langzeitanwendung von Exubera® ist unklar. Für Patienten mit Lungenerkrankungen gibt es bislang keinen Nachweis der Sicherheit. Bei Patienten mit schwerem Asthma bronchiale und schwerer chronisch obstruktiver Lungenerkrankung ist Exubera® kontraindiziert.

Die Behandlung mit Exubera® ist bei Rauchern kontraindiziert. Exubera® ist auch kontraindiziert bei Exrauchern, die innerhalb der vorhergehenden 6 Monate noch geraucht haben. Rauchen verändert die Pharmakokinetik von Exubera® nicht nur auf Dauer, sondern auch akut, so dass bei erneutem oder erstmaligem Rauchbeginn die Gefahr schwerer Hypoglykämien besteht.

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
KERNAUSSAGEN.....	4
INHALTSVERZEICHNIS	6
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	8
1. HINTERGRUND	9
2. ZIELE DES RAPID REPORT	12
3. METHODEN	13
3.1 Kriterien für den Studieneinschluss	13
3.1.1 Population.....	13
3.1.2 Intervention und Vergleichsbehandlung	13
3.1.3 Zielgrößen	14
3.1.4 Studientypen.....	14
3.1.5 Studiendauer.....	14
3.1.6 Sonstige Ein- / Ausschlusskriterien.....	15
3.2 Informationsbeschaffung.....	15
3.2.1 Literaturrecherche	15
3.2.2 Suche nach Zulassungsdokumenten und Studienberichten.....	16
3.2.3 Anfragen an die Firma Pfizer	16
3.3 Studienbewertung.....	16
3.4 Studiensynthese und -analyse.....	17
3.4.1 Meta-Analyse	17
3.4.2 Sensitivitätsanalyse	17
3.4.3 Subgruppenanalyse.....	17
4. ERGEBNISSE	18
4.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung	18
4.1.1 Literaturrecherche	18
4.1.2 Dokumente der Zulassungsbehörden	20
4.1.3 Studienregister.....	20
4.1.4 Informationen, die durch die Firma Pfizer übermittelt wurden	20
4.1.5 Resultierender Studienpool	22
4.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeflossenen Studien	23
4.2.1 Studiendesign und -population.....	23
4.2.2 Studien- und Publikationsqualität	32
4.3 Ergebnisse zu Therapiezielen	35
4.3.1 Hypoglykämien und Blutzuckerkontrolle	35

4.3.2	Lebensqualität und Behandlungs-/Patientenzufriedenheit	41
4.3.3	Sonstige unerwünschte Ereignisse	44
4.3.4	Folgekomplikationen, Mortalität, stationäre Behandlungen	46
4.3.5	Hyperglykämie	46
4.4	Subgruppenanalysen	47
4.4.1	Geschlecht	47
4.4.2	Alter	47
4.4.3	Begleiterkrankungen, Vorliegen von Spät komplikationen	47
4.5	Aspekte der Umsetzung in den Versorgungsalltag	48
5.	DISKUSSION	50
6.	LITERATUR	53
ANHANG A.1: NICHT RELEVANTE PHASE-3- / PHASE-2-STUDIEN		56
ANHANG A.2: NICHT RELEVANTE, IM VOLLTEXT GESICHTETE PUBLIKATIONEN		61
ANHANG A.3: REVIEWS, HTA-BERICHTE, RAPID REPORTS		64
ANHANG B: SUCHSTRATEGIEN		66

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

Abkürzung	Bedeutung
BIOSIS	BioScience Information Service
BMI	Body Mass Index
CINAHL	Cumulative Index to Nursing & Allied Health Literature
Embase	Excerpta Medica Database
EMEA	European Medicines Agency
FDA	United States Food and Drugs Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HbA1c	Unterfraktion „c“ des glykosylierten Hämoglobins
HTA	Health Technology Assessment
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IPA	International Pharmaceutical Abstracts
ISSHP	Index to Social Sciences and Humanities Proceedings
ISTP	Index to Scientific and Technical Proceedings
ISTPB	Index to Scientific and Technical Proceedings and Books.
ITT	Intention-To-Treat
Medline	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
NPH	Neutrales Protamin Hagedorn
OAD	Orale Antidiabetika
PhRMA	Pharmaceutical Research and Manufacturers of America
RCT	Randomised Controlled Trial
SEM	Standard Error of the Mean
T1DM	Typ 1 Diabetes mellitus
T2DM	Typ 2 Diabetes mellitus
UL	Ultralente
USA	United States of America
WHO	World Health Organization

1. Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat mit Schreiben vom 17.11.2005 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen mit der Erstellung eines Rapid Report zur Bewertung des therapeutischen Nutzens von inhalativem Insulin im Rahmen der Behandlung des Diabetes mellitus beauftragt. Die Auftragskonkretisierung erfolgte im Rahmen der Sitzung des Unterausschusses „Arzneimittel“ am 6.12.2005. Die Erstellung des Rapid Report folgt den geltenden Methoden des Institutes zur verkürzten Berichtserstellung, Methodenversion 1.0, 4.6.

Die Erkrankung „Diabetes mellitus“

Diabetes mellitus ist eine chronische Erkrankung, die durch eine Erhöhung des Blutzuckers charakterisiert ist und zu Spätkomplikationen wie Nierenversagen und Erblindung führen kann. Es gibt zwei Haupttypen des Diabetes mellitus, den Typ 1 und den Typ 2 Diabetes. Während der Typ 1 Diabetes zumeist bei Kindern, Jugendlichen oder jungen Erwachsenen auftritt, tritt der Typ 2 Diabetes in der Regel erst bei Erwachsenen über 40 Jahre auf [1].

Beim **Typ 1 Diabetes** liegt ein absoluter Insulinmangel vor, weshalb eine lebenslange Insulinsubstitution für das Überleben notwendig ist. Das Ziel der Insulinsubstitution ist dabei, möglichst normnahe Blutzuckerwerte zu erzielen, weil hierdurch das Risiko für das Erleiden von Folge-Komplikationen verringert wird [2]. Den Goldstandard stellt dabei die intensivierete Insulintherapie dar [3]. Bei der intensivierten Insulintherapie erfolgt die Insulinsubstitution kombiniert mit ein- oder zweimal täglicher Applikation eines lang- oder intermediär wirkenden Basalinsulins und zusätzlicher, mahlzeitenbezogener Applikation eines kurzwirksamen Insulins. Die normnahe Blutzuckersenkung im Rahmen einer intensivierten Insulintherapie birgt allerdings die Gefahr schwerwiegender Hypoglykämien in sich [2]. Dieses Risiko kann durch die Teilnahme an einem strukturierten Schulungs- und Behandlungsprogramm wesentlich verringert werden [4,5]. Wesentlicher Bestandteil der intensivierten Insulintherapie ist, nach Teilnahme an geeigneten Schulungsprogrammen, die mehrmals tägliche Blutzuckerselbstmessung, die der individuellen Dosisadaptation durch den Patienten dient [4]. Zurzeit wird die Blutzuckerselbstmessung, unabhängig von der Art der blutzuckersenkenden Behandlung, in der Regel invasiv durch Entnahme eines Blutstropfen durchgeführt. Die konventionelle Insulintherapie mit zweimal täglicher Gabe einer Mischung aus lang- und kurzwirksamen Insulinen spielt bei der Behandlung des Typ 1 Diabetes in Deutschland nur eine untergeordnete Rolle.

Beim **Typ 2 Diabetes** stellt der Körper weiterhin selbst Insulin her, dessen Wirkung ist jedoch vermindert. Die Behandlung beginnt im Rahmen eines abgestuften Behandlungskonzepts zumeist zunächst mit nichtmedikamentösen Maßnahmen, z.B. einer Diät und oder körperlicher Bewegung, ggf. mit dem Ziel einer Gewichtsabnahme [6]. Auf der zweiten Stufe folgen orale Antidiabetika. Erst auf der dritten Stufe steht der Einsatz von

Insulin, wobei bei Patienten mit Typ 2 Diabetes häufig eine feste Kombination von Normalinsulin und Verzögerungsinsulin zum Einsatz kommt, die meist morgens und abends gespritzt wird (konventionelle Insulintherapie). Bei der konventionellen Therapie wird entsprechend empfohlen, die Blutzuckerselbstmessung weniger häufig durchzuführen (z.B. zwei- bis dreimal täglich) [7]. Im Gegensatz zum Typ 1 Diabetes führt nur ein vergleichsweise kleiner Teil der Patienten mit Typ 2 Diabetes eine intensivierete Insulintherapie durch.

Die Behandlung mit Insulin

Die Insulinbehandlung wird zurzeit mit (mehrfach täglichen) subkutanen Injektionen von kurzwirksamem und/oder Basalinsulin durchgeführt. Für Patienten mit Typ 2 Diabetes wurde beschrieben, dass die Angst vor Injektionen für einen Teil der Patienten ein Hindernis für den Beginn einer Insulintherapie sein könnte [8]. Daraus folgend könnte ein anderer Applikationsweg und die damit verbundene Vermeidung von Injektionen zu einer Verbesserung der Behandlungsqualität bei diesen Patienten führen. Eine relevante, d.h. einer Insulintherapie entgegenstehende Spritzenangst tritt allerdings nur in wenigen Fällen auf [9]. Durch die Verfügbarkeit von Insulinpens spielen Schmerzen bei der Injektion gegenüber denen bei der Blutzuckerselbstmessung offenbar eine untergeordnete Rolle [9]. Darüber hinaus sind bzgl. der Vermeidung einer Insulinbehandlung auch andere Faktoren relevant, z.B. Ängste vor den Nebenwirkungen der Therapie [9]. Zudem zeigen Erfahrungen bei der Behandlung von Patienten mit Asthma bronchiale, dass auch bei der inhalativen Applikation von Arzneimitteln Probleme bei der Anwendung einschließlich der Therapieadhärenz auftreten können [10]. Insofern kann nicht zwingend davon ausgegangen werden, dass die Möglichkeit der inhalativen Insulinapplikation bei der Diabetesbehandlung einen Vorteil per se bedeutet. Dies muss in auf diese Fragestellung ausgerichteten Studien geprüft werden.

Die Technologie von „Exubera®“

Im Januar 2006 wurde mit Exubera® erstmalig ein inhalatives Insulin zur Behandlung des Diabetes mellitus zugelassen. Das Produkt Exubera® setzt sich aus einer speziellen Insulinzubereitung (Trockenpulver auf Basis von Humaninsulin) und einem speziellen Gerät zur inhalativen Anwendung zusammen [11]. Das Inhalationsgerät besteht aus einem Unterteil mit Haltegriff, in welches das Insulinpulver in Form eines Blisters eingeschoben wird sowie einer Inhalationskammer. Bei ausgezogener Kammer hat das Gerät eine Länge von etwa 20 cm [12]. Zum Transport kann die Kammer über das Unterteil geschoben werden.

Die Pharmakokinetik und -dynamik von Exubera® ähnelt der von subkutanem Normalinsulin bzw. kurzwirksamen Insulinanaloga [11]. Die Wirkdauer entspricht etwa der von Normalinsulin (bis zu ca. 8 Stunden), die Dauer bis zum Wirkbeginn ungefähr der von kurzwirksamen Insulinanaloga (ca. 10 bis 15 Minuten). Entsprechend ist der Einsatz von Exubera® als Substitut für Normalinsulin oder ein kurzwirksames Insulinanalogon denkbar. Das Insulinpulver liegt in zwei Blistern in zwei verschiedenen Dosierungen vor (1 mg bzw. 3 mg). Dabei entspricht 1 mg ca. 3 Injektionseinheiten subkutanem Insulins, 3 mg entsprechen

etwa 8 Injektionseinheiten [13]. Das heißt, ein 3 mg Blister ist mit drei 1 mg Blistern nicht dosisäquivalent.

Das für Exubera® entwickelte Insulinpulver basiert auf einem speziell entwickelten, rekombinanten Humaninsulin. In der frühen Entwicklungsphase war die Firma Lilly Partner der Firma Pfizer bei der Produktentwicklung und für die Herstellung des Insulins in Pulverform zuständig [14]. Die frühen Phase-2-Studien wurden mit diesem Insulin in 20%-iger Konzentration durchgeführt [14]. Ende der 90er Jahre wurde die Firma Aventis an Stelle von Lilly Entwicklungspartner und übernahm die Aufgabe der Insulinherstellung. Alle Phase-3-Studien wurden mit dem rekombinanten Humaninsulin „HMR4006“ in 60%-iger Konzentration durchgeführt [14]. Zudem fand ein Versionswechsel des Inhalationsgerätes statt, von Versionsnummer „P2“ auf „P3“ [14]. Die Kombination aus „Device P3“ und rekombinatem Humaninsulin „HMR4006“ ist die zum Zulassungszeitpunkt aktuelle [14]. Für den vorliegenden Rapid Report ausschließlich Studien relevant, bei denen Exubera® in dieser Version zur Anwendung kam.

Die Zulassung erfolgte parallel und nahezu zeitgleich für die USA (FDA) und Europa (EMA). Die Zulassung in Europa beschränkt sich auf folgende Einsatzgebiete [13]:

Für Typ 2 Diabetes mellitus:

EXUBERA ist zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus bestimmt, die mit oralen Antidiabetika nicht zufriedenstellend eingestellt sind und eine Insulintherapie benötigen.

Für Typ 1 Diabetes mellitus:

Zusätzlich zu lang wirkendem oder verzögert wirkendem, subkutanem Insulin ist EXUBERA außerdem, nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung, zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Typ-1-Diabetes mellitus bestimmt.

Demnach ergeben sich für Typ 2 Diabetes mellitus (durch die Zulassung) folgende Einschränkungen/Kriterien hinsichtlich der Behandlungsmöglichkeiten:

1. erwachsene Patienten;
2. Behandlung zuvor mit oralen Antidiabetika, hierunter unzureichende Blutzuckereinstellung, so dass Insulin verabreicht werden muss; ggf. auch Patienten, bei denen eine Behandlung mit jeglichen oralen Antidiabetika nicht möglich / kontraindiziert ist;
3. keine Einschränkungen bzgl. der Kombination mit anderen Antidiabetika (z.B. Kombination mit OAD oder Basalinsulin, aber auch Exubera®-Monotherapie möglich).

Bzgl. Typ 1 Diabetes mellitus ergeben sich folgende Einschränkungen:

1. erwachsene Patienten;
2. Kombinationsbehandlung mit Exubera® zusätzlich zu Basalinsulin.

Der vorliegende Rapid Report beschränkt sich auf die durch die Zulassung vorgegebenen Behandlungsmöglichkeiten mit Exubera®.

2. Ziele des Rapid Report

Folgende Fragestellung soll durch den Rapid Report beantwortet werden:

- Führt die Behandlung mit dem kurzwirksamen, inhalativen Insulin Exubera® gegenüber einer Behandlung mit kurzwirksamem, subkutan zu injizierenden Insulin (Humaninsulin oder Insulinanaloga) zu einem Zusatznutzen bei Patienten mit Typ 1 Diabetes mellitus und/oder bei Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus?

Ein „Zusatznutzen“ ergibt sich dann, wenn die Gegenüberstellung und Abwägung von erwünschten und unerwünschten Effekten der jeweiligen Substanzen hinsichtlich patientenrelevanter Therapieziele (Nutzen-Schaden-Abwägung) für Exubera® positiv ausfällt (Nutzenbewertung).

Die Nutzenbewertung beschränkt sich auf die durch den Zulassungstext vorgegebenen Behandlungssituationen (erwachsene Patienten, bei denen eine Insulinbehandlung erforderlich ist).

Darüber hinaus soll dargestellt werden, welche Voraussetzungen bei der Anwendung von Exubera® im Versorgungsalltag zu beachten sind. Dazu soll insbesondere beschrieben werden, wie und mit welcher Intensität die Patienten in den relevanten Studien geschult wurden.

3. Methoden

Die vorliegende Nutzenbewertung beruht auf der systematischen Recherche und Analyse publizierter wissenschaftlicher Studien zu Exubera®. In den nachfolgenden Abschnitten werden die Kriterien für den Einschluss solcher Studien sowie die Methodik der Informationsrecherche und –bewertung beschrieben.

3.1 Kriterien für den Studieneinschluss

3.1.1 Population

Eingeschlossen wurden Studien zu erwachsenen (mindestens 18-jährigen) Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 oder 2 laut Studienangabe, z.B. nach Definition der WHO [5]. Auch Studien, die Patienten unter 18 Jahren einschlossen, wurden berücksichtigt, sofern die überwiegende Zahl der Patienten 18 Jahre oder älter war.

3.1.2 Intervention und Vergleichsbehandlung

Als **primär relevant** galten Studien, die dem in Kapitel 1 skizzierten Zulassungsstatus entsprechen, und in denen Exubera® mit subkutanem Insulin im Rahmen eines in beiden Behandlungsgruppen identischen Therapieregimes (z.B. intensivierte Insulintherapie) verglichen wurde. Zum Therapieregime gehören dabei insbesondere die Vorgabe der Applikationsfrequenz des kurzwirksamen Insulins und des Basalinsulins, das verwendete Basalinsulin, die Intensität der Patientenschulung, Vorgaben bzgl. Blutzuckerselbstmessung sowie sonstige blutzuckersenkende Interventionen.

Als **sekundär relevant** galten Studien, die dem in Kapitel 1 skizzierten Zulassungsstatus entsprechen, und in denen Exubera® mit subkutanem Insulin verglichen wurde, das Therapieregime zwischen den beiden Behandlungsgruppen jedoch unterschiedlich war (z.B. intensivierte vs. konventionelle Insulintherapie).

Nicht relevante Phase-2- / Phase-3-Studien: Nicht in die Nutzenbewertung eingeschlossen, aber separat tabellarisch dargestellt wurden Studien, in denen Exubera® mit anderen blutzuckersenkenden Interventionen (z.B. oralen Antidiabetika) verglichen wurde oder in denen Exubera® mit einer anderen als der zugelassenen Insulinformulierung angewendet wurde, die aber den sonstigen Ein- / Ausschlusskriterien entsprachen (siehe nachfolgende Abschnitte).

3.1.3 Zielgrößen

Als Zielgrößen für die Untersuchung wurden Parameter verwendet, die eine Beurteilung 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, Verzögerung der Visusverschlechterung
- 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 insbesondere schwerer Hypoglykämien
- Reduktion sonstiger unerwünschter Ereignisse (insbesondere schwerwiegende, unerwünschte Ereignisse, Abbruch der Studie wegen unerwünschter Ereignisse, pulmonale unerwünschte Ereignisse)
- Erhalt bzw. Besserung krankheitsbezogener Lebensqualität (einschließlich der Berufsfähigkeit und sonstiger Aktivitäten des täglichen Lebens)
- Erhalt bzw. Besserung der Patienten-/Therapiezufriedenheit

Darüber hinaus wird der Effekt auf den HbA1c-Wert (glykosyliertes Hämoglobin A1c) als Maß der blutzuckersenkenden Wirkung 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. Für alle unter 3.1.3 genannten Therapieziele und alle unter 3.1.2 genannten Interventionen ist eine Evaluation im Rahmen von randomisierten kontrollierten Studien möglich und praktisch durchführbar.

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

3.1.5 Studiendauer

Berücksichtigt wurden Studien mit einer Laufzeit von mindestens 12 Wochen, um eine Beurteilung der blutzuckersenkenden Wirkung, gemessen am HbA1c, zuverlässig zu ermöglichen. Eine orientierende Sichtung ergab, dass die Laufzeit aller potenziell relevanten Phase-2- und Phase-3-Studien mindestens 12 Wochen betrug [14].

3.1.6 Sonstige Ein- / Ausschlusskriterien

Berücksichtigt wurden alle Studien, für die eine oder mehrere Volltextpublikationen vorlagen. Studien, für die ausschließlich Abstractpublikationen vorlagen, wurden ergänzend zwecks Verweises auf weitere, potenziell relevante Informationen erwähnt, ihre Ergebnisse flossen aber nicht in die Nutzenbewertung ein.

Bzgl. der Publikationssprache wurden keine Beschränkungen vorgenommen.

3.2 Informationsbeschaffung

3.2.1 Literaturrecherche

In folgenden Quellen wurde nach relevanten Studien gesucht (einschließlich Kongressabstracts zu solchen Studien):

- bibliographische Datenbanken: Medline, Embase, Embase Alert, BIOSIS, CINAHL, Cochrane Library, Adis Newsletters, Derwent Drug File, International Pharmaceutical Abstracts (IPA), ISTEP/ISSHP + ISTEPB, SciSearch
- Verlagsdatenbanken von Karger, Kluwer, Springer, Thieme
- Literaturverzeichnisse relevanter Sekundärpublikationen (HTA-Berichte einschließlich Rapid Reports, systematische Übersichten, Reviews)

Alle Suchstrategien sind im Anhang B aufgeführt. Die Suche erfolgte am 31.1.2006.

Die Zitate wurden anhand ihres Titels und, sofern vorhanden, Abstracts von zwei Reviewern unabhängig voneinander hinsichtlich ihrer Relevanz bewertet. Publikationen, die von beiden Reviewern, gegebenenfalls nach Diskussion, als potenziell relevant erachtet wurden, wurden an Hand ihres Volltextes, ebenfalls von zwei Reviewern, abschließend auf Relevanz geprüft.

Suche in Literaturverzeichnissen von Sekundärpublikationen

Die Literaturverzeichnisse relevanter Sekundärpublikationen wurden bzgl. zusätzlicher potenziell relevanter Primärpublikationen durchsucht. Die Suche nach relevanten Sekundärpublikationen erfolgte in den oben genannten Datenbanken parallel zur Suche nach relevanter Primärliteratur. Darüber hinaus erfolgte wiederholt eine Internetrecherche nach publizierten Rapid Reports zu Exubera® via „Google“ (<http://www.google.de>).

Suche in Kongressbänden

Die Kongressbände der Jahreskongresse der Europäischen und der US-amerikanischen Diabetesgesellschaft der Jahre 2000 bis 2005 wurden nach potenziell relevanten Abstracts durchsucht.

3.2.2 Suche nach Zulassungsdokumenten und Studienberichten

Auf den Internetseiten der europäischen und US-amerikanischen Zulassungsbehörden (<http://pharmacos.eudra.org/F2/home.htm>, <http://www.emea.eu.int> und <http://www.fda.gov>) wurde nach öffentlich zugänglichen Dokumenten zu Exubera® gesucht, die Hinweise auf relevante Studien enthielten. Darüber hinaus erfolgte eine Suche nach Studienberichten abgeschlossener Studien im Studienergebnisregister des US-amerikanischen Verbandes der pharmazeutischen Industrie (Pharmaceutical Research and Manufacturers of America, PhRMA, <http://www.clinicalstudyresults.org>).

3.2.3 Anfragen an die Firma Pfizer

Mit der Firma Pfizer wurde am 20.1.2006 eine Vereinbarung zur vertraulichen Übermittlung relevanter Informationen zu Exubera® geschlossen. Diese beinhaltet die der Form, aber nicht des Inhalts nach vertrauliche Weitergabe einer Übersicht aller mit Exubera® durchgeführten Studien sowie näherer, für die Nutzenbewertung relevanter Informationen zu diesen Studien. Im Verlauf der Erarbeitung des Rapid Report wurde die Firma Pfizer mehrfach um die Weitergabe von relevanten Informationen gebeten. Die Anfragen und die entsprechenden Antworten sind im Abschnitt 4.1.4 dokumentiert.

3.3 Studienbewertung

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

Die Bewertung erfolgte in drei Schritten:

1. Extraktion der Daten,
2. Bewertung der Studien- und Publikationsqualität einschließlich der Prüfung der Datenkonsistenz innerhalb der Publikation und, sofern vorhanden, mit Angaben in Kongressabstracts.

Datenextraktion

Die Extraktion der Daten aus den Primärpublikationen wurde anhand von standardisierten Datenextraktionsbögen von zwei Reviewern unabhängig voneinander vorgenommen. Beide Reviewer erstellten dann unter Zugrundelegung dieser Extraktionsbögen die Evidenztabellen für den vorliegenden Rapid Report. Etwaige Diskrepanzen im ersten Bewertungsschritt wurden zuvor durch Diskussion zwischen den Reviewern aufgelöst.

Studien- und Publikationsqualität

Angaben zu Aspekten der Studienqualität wurden systematisch extrahiert. Dazu gehörten der Randomisierungsprozess (Generierung der Randomisierungsliste; Verdeckung der Zuteilung [concealment of allocation], Verblindungsarten, der Umgang mit Protokollverletzern und

Patienten, die die Studie und/oder die Behandlung vorzeitig beendet haben, die Adäquatheit der statistischen Analysen, die Fallzahlplanung und die Konsistenz der Informationen. Die Studien- und Publikationsqualität wurde an Hand dieser Kriterien bewertet. Zusätzlich wurden inhaltliche Aspekte wie Durchführung einer Schulung, Vergleichbarkeit der Therapieregime, Darstellung von Ko-Medikationen und Ko-Morbiditäten etc. extrahiert und dargestellt.

3.4 Studiensynthese und -analyse

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

3.4.1 Meta-Analyse

Eine meta-analytische Zusammenfassung gemäß den Methoden des Instituts war vorab geplant für Parameter, bei denen dies nach Sichtung der Studien inhaltlich und methodisch als sinnvoll und möglich erschien. Dies war, insbesondere auf Grund der inhaltlich heterogenen Studienlage, für keinen der untersuchten Parameter der Fall.

3.4.2 Sensitivitätsanalyse

Sensitivitätsanalysen waren vorab geplant für

- Parameter der Studien- bzw. Publikationsqualität
- 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 wurde.

3.4.3 Subgruppenanalyse

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

- Geschlecht
- Alter
- Begleiterkrankungen
- Ggf. unterschiedliche Diabetes-Definitionen
- Zusätzliche blutzuckersenkende Therapie
- Diabetes-Dauer
- Vorliegen von Spätkomplikationen bei Studienbeginn
- bei Feststellung von substanzieller Heterogenität zwischen den Studien im Rahmen einer Meta-Analyse ggf. – und soweit identifiziert – für die für die Heterogenität verantwortlichen Merkmale.

4. Ergebnisse

Im Folgenden werden zunächst die Ergebnisse der Informationsbeschaffung dargestellt. Daran schließt sich die Darstellung der relevanten Studien an. Es folgen Angaben dazu, ob sich für bestimmte Subgruppen aus den vorhandenen Informationen spezielle Aussagen ableiten lassen. Schließlich werden Aspekte bzgl. der Umsetzung in den Versorgungsalltag dargestellt, die sich aus der Bewertung der relevanten Studien ergeben haben.

4.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung

4.1.1 Literaturrecherche

Die Suche in den bibliographischen Datenbanken erfolgte am 31.1.2006. Alle Suchstrategien sind in Anhang B aufgeführt.

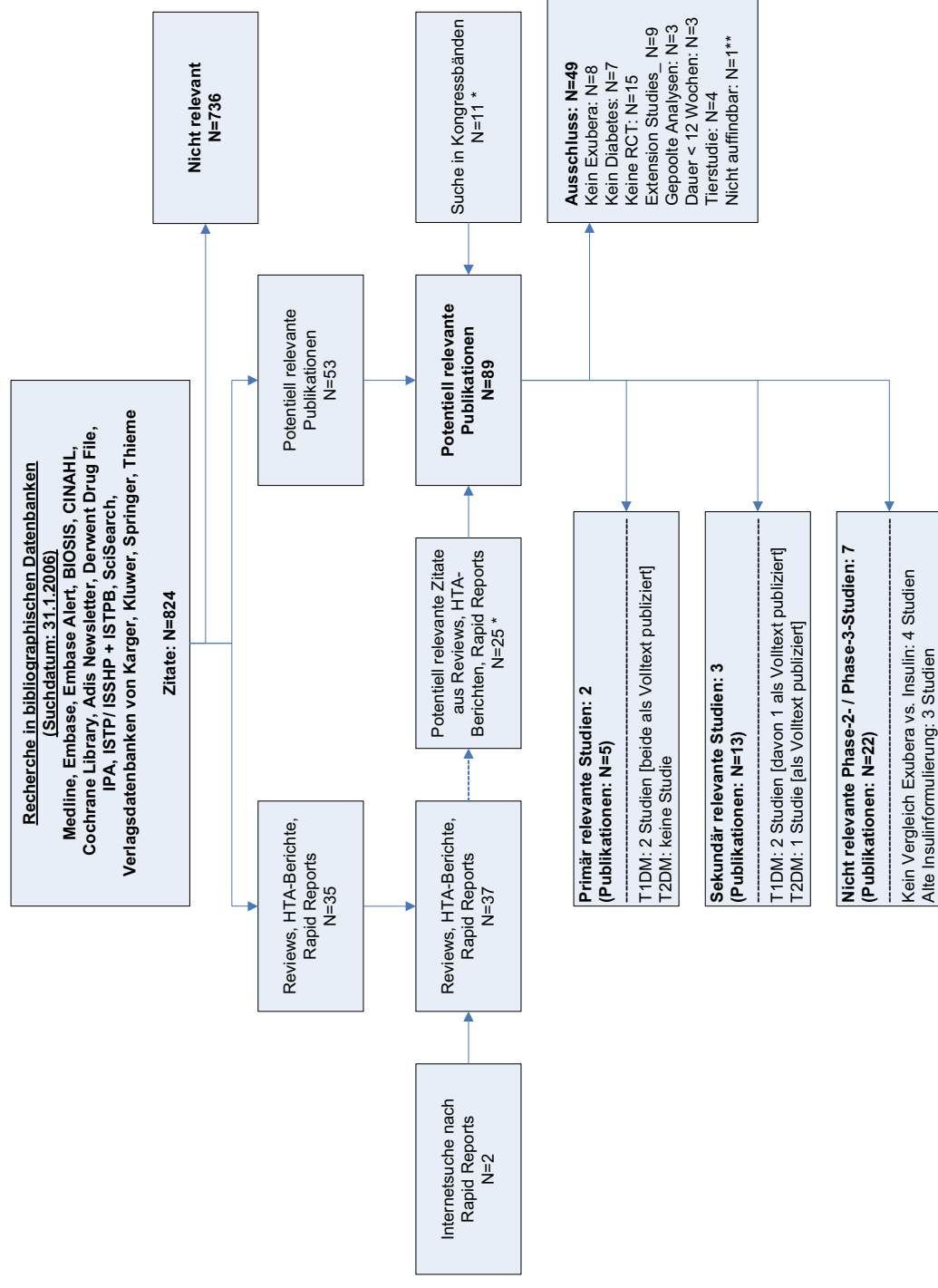
Nach Aussortierung von Duplikaten ergaben sich zunächst 824 Treffer. Von diesen wurden 736 Zitate von beiden Reviewern übereinstimmend als nicht relevant eingestuft. Von den verbleibenden 88 Publikationen wurden 53 als Publikationen zu potenziell relevanten Studien und 35 als relevante Reviews klassifiziert. Durch die Internetrecherche wurden zwei weitere Rapid Reports identifiziert. Aus den Literaturlisten der insgesamt 37 Reviews / Rapid Reports ergaben sich 25, aus der Suche in Kongressbänden 11 zusätzliche Publikationen zu potenziell relevanten Studien. Insgesamt wurden damit 89 Publikationen zu potenziell relevanten Studien identifiziert. Von diesen wurden

- 5 Publikationen zu 2 primär relevanten Studien,
- 13 Publikationen zu 3 sekundär relevanten Studien,
- 22 Publikationen zu 7 nicht relevanten Phase-2- oder Phase-3-Studien sowie
- 49 nicht relevante Publikationen identifiziert (davon 1 nicht auffindbares Kongressposter).

Die Liste der 22 Publikationen zu den nicht-relevanten Phase-2- bzw. Phase-3-Studien findet sich in Anhang A.1. Die Liste der übrigen 49 nicht relevanten, im Volltext gesichteten Publikationen findet sich in Anhang A.2. Die Liste der Reviews/Rapid Reports findet sich in Anhang A.3.

Der schematische Ablauf der Literatursuche ist in Abbildung 1 dargestellt.

Abbildung 1: Ablauf der Literaturrecherche



*: exklusive Duplikaten. **: Kongressposter von Hollander 2001 nicht auffindbar, evtl. zurückgezogener Beitrag (laut Angaben im entsprechenden Kongressband). T1DM: Typ 1 Diabetes mellitus. T2DM: Typ 2 Diabetes mellitus.

4.1.2 Dokumente der Zulassungsbehörden

Auf den Internetseiten der europäischen Zulassungsbehörde fand sich neben der Fachinformation (Summary of Product Characteristics, [11,13]) keine relevante Publikation und damit auch kein Hinweis auf zusätzliche relevante Studien.

Unter <http://www.fda.gov> fanden sich folgende relevante Dokumente:

- „Initial Clinical Review“ vom 5.8.2005 [15]
- „Statistical Review And Evaluation“ unbekanntes Datum [16]

In keinem dieser Dokumente fanden sich Hinweise auf zusätzliche relevante Studien.

4.1.3 Studienregister

Unter <http://www.clinicalstudyresults.org> fanden sich keine Hinweise auf Studien zu Exubera®.

4.1.4 Informationen, die durch die Firma Pfizer übermittelt wurden

Von der Firma Pfizer wurden am 30.1.2006 wie vereinbart Teile des Zulassungsdossiers zu Exubera® zur Verfügung gestellt. Aus diesem ergaben sich keine Hinweise auf zusätzliche relevante Studien. Darüber hinaus wurden diverse Informationen zu einzelnen Aspekten relevanter Studien angefragt. Eine Übersicht über die Anfragen und die jeweiligen Antworten der Firma Pfizer zeigt Tabelle 1.

Tabelle 1: Anfragen an die Firma Pfizer

Datum der Anfrage	Inhalt der Anfrage	Antwort der Firma Pfizer
9.1.2006	Bitte um Übersendung von Teilen des Zulassungsdossiers und ggf. separater Listen zur Identifizierung relevanter Studien	30.1.2006: Dokumente bereit gestellt
3.2.2006	Bitte um Übersendung von in den relevanten Studien angewandten Schulungsmaterialien einschließlich audiovisueller Medien	10.2.2006: Patienten- und Fachgebrauchsanleitung (Stand November 2005, d.h. nicht die in den Studien verwandten Versionen) bereit gestellt
15.2.2006	Erneute Bitte um Übersendung der in den relevanten Studien angewandten Schulungsmaterialien	Nicht beantwortet
20.2.2006	Fragen zur Art der Insulinapplikation (Pensysteme / Spritzen) in den relevanten Studien	27.2.2006: Lediglich indirekt beantwortet; Zitat: „Die von Ihnen angesprochenen Studien hatten zum Ziel, die glykämische Stoffwechselkontrolle unter den einzelnen Behandlungsregimen zu untersuchen. Eine Unterscheidung der Patientenpräferenz (PRO) zwischen inhalierbarem Insulin auf der einen Seite und Pen- bzw. Spritzen-appliziertem Insulin auf der anderen Seite war mit diesen Studien nicht möglich und war auch nicht angestrebt worden.“
27.2.2006	Erneute Bitte um Beantwortung der am 20.2. gestellten Frage, erneute Bitte um Übersendung der Schulungsmaterialien	6.3.2006: Bitte um Darstellung, warum die angefragten Informationen für erforderlich gehalten werden
15.3.2006	Darlegung der Relevanz der Informationen; Hinweis auf in der Vertraulichkeitsvereinbarung enthaltene Passage, die die Übermittlung abdeckt; erneute Bitte um Übersendung der Informationen	Bis zuletzt nicht beantwortet

4.1.5 Resultierender Studienpool

Tabelle 2 zeigt den aus den verschiedenen Schritten der Informationsbeschaffung resultierenden Pool von Studien sicherer oder potenzieller Relevanz. In die Bewertung eingeschlossen wurden alle primär und sekundär relevanten Studien, zu denen eine Volltextpublikation vorlag.

Tabelle 2: Pool relevanter Studien

Diabetes Typ Studennummer ^a	primär/sekundär relevant ^b	Volltextpublikation vorhanden	Kongressabstracts vorhanden	Einschluss in die Bewertung
Typ 2 Diabetes mellitus				
108	sekundär	ja: Hollander 2004 [17]	ja, 2: [18,19]	ja
Typ 1 Diabetes mellitus				
107	primär	ja: Skyler 2005 [20]	ja, 2: [21,22]	ja
1026	primär	ja: Heise 2005 [23]	ja, 1: [24]	ja
106	sekundär	ja: Quattrin 2004 [25]	ja, 4: [26-29]	ja
1027	sekundär	nein	ja, 5: [30-34]	nein ^c
a: Studiennummer aus [14] b: primär relevant: identisches Therapieregime in den Behandlungsgruppen; sekundär relevant: unterschiedliches Therapieregime in den Behandlungsgruppen; siehe auch Abschnitt 3.1.2. c: Da keine Volltextpublikation vorhanden.				

Zur Behandlung des Typ 2 Diabetes mellitus fand sich keine primär relevante, aber eine sekundär relevante Studie (Hollander 2004, Studie 108).

Zur Behandlung des Typ 1 Diabetes mellitus fanden sich zwei primär relevante (Skyler 2005, Studie 107, und Heise 2005, Studie 1026; Therapieregime: intensivierete Insulintherapie) und zwei sekundär relevante Studien (Quattrin 2004, Studie 106, sowie Studie 1027). Für Studie 1027 wurde kein Volltext identifiziert, so dass sie nicht in die Nutzenbewertung einging.

Die Liste der nicht relevanten Phase-2- und Phase-3-Studien findet sich in Anhang A.1. Dort sind zusätzlich wesentliche Designcharakteristika dieser Studien tabellarisch dargestellt.

4.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeflossenen Studien

4.2.1 Studiendesign und -population

In den Tabellen 3 bis 8 sind Angaben zum Design der vier in den Rapid Report eingeschlossenen publizierten Studien sowie zum jeweils eingeschlossenen Patientenkollektiv aufgeführt.

Generelles Design

Alle vier Studien wiesen ein randomisiertes, kontrolliertes und offenes Parallelgruppen-Design auf. In allen Studien wurde eine vierwöchige Run-in-Phase durchgeführt, in der jeweils die spätere Kontrollbehandlung (subkutane Insulintherapie) bei allen Patienten durchgeführt wurde. Die anschließende Therapiedauer nach Randomisierung betrug in allen Fällen 24 Wochen und eine zusätzliche Run-in-Phase von 4 Wochen.

Die einzige Studie zu Typ 2 Diabetes verglich die Behandlung einer intensivierten Insulintherapie mit Exubera[®] mit einer konventionellen Insulintherapie mit subkutanem Humaninsulin. Von den drei Studien zu Typ 1 Diabetes verglichen zwei Exubera[®] mit subkutanem Humaninsulin jeweils im Rahmen einer intensivierten Insulintherapie (Skyler 2005 und Heise 2005), während in Quattrin 2004 ebenfalls eine intensivierte Insulintherapie mit Exubera[®] mit einer konventionellen Insulintherapie mit subkutanem Humaninsulin verglichen wurde.

Drei der vier Studien (Skyler 2005, Hollander 2004, Quattrin 2004) wurden multizentrisch in den USA und Kanada durchgeführt, die vierte monozentrisch in Deutschland (Heise 2005). Alle Studien untersuchten ein ambulantes Patientenkollektiv.

Drei der vier Studien benannten als primäres Zielkriterium die Veränderung des HbA_{1c}, eine die maximale postprandiale Glukosekonzentration (Heise 2005). Die drei Studien, in denen die Veränderung des HbA_{1c} primäres Zielkriterium war, waren als Nicht-Unterlegenheitsstudien mit einer prädefinierten Unterlegenheitsgrenze von 0,5% (Gruppendifferenz der HbA_{1c}-Veränderung) angelegt. Für Heise 2005 blieb die Hypothese (Überlegenheit / Nicht-Unterlegenheit / Äquivalenz) aus der Publikation unklar. In allen Studien wurden Daten zu Hypoglykämieraten und anderen unerwünschten Ereignissen erhoben; Angaben zur Lebensqualität sowie zur Patienten-/Therapiezufriedenheit fanden sich lediglich für die beiden sekundär relevanten Studien Hollander 2004 und Quattrin 2004.

Blutzuckersenkende Intervention

Die in den Studienpublikationen definierten Blutglukose-Zielwerte waren in den beiden primär relevanten und den beiden sekundär relevanten Studien jeweils identisch. Sie betragen 80-120 mg/dl nüchtern und 100-140 mg/dl zur Nacht (primär relevante Studien) bzw. 80-140 mg/dl nüchtern und 100-160 mg/dl zur Nacht (sekundär relevante Studien). Drei der vier Studien beinhalteten als potenziell additive blutzuckersenkende/-stabilisierende Intervention Instruktionen bzgl. einer Diät und einer mäßigen körperlichen Belastung (Skyler 2005, Hollander 2004, Quattrin 2004).

Exubera[®] sollte in allen Studien innerhalb von 10 Minuten bis unmittelbar vor den Mahlzeiten inhaliert werden. Für das subkutane Insulin wurde ein präprandialer Spritz-Ess-Abstand in den primär relevanten Studien wie folgt vorgegeben: in Skyler 2005 30 Minuten, in Heise 2005 15 Minuten (im Rahmen des stationären Aufenthaltes). Für die sekundär relevanten Studien fanden sich keine Angaben zum Spritz-Ess-Abstand für das subkutane Insulin.

Die Angaben zu Art und Umfang der allgemeinen und Exubera[®]-spezifischen Schulungen waren insgesamt unzureichend. In Skyler 2005 und Hollander 2004 wurde ein nicht näher spezifiziertes Training im Umgang mit der Exubera[®]-Inhalationsapparatur erwähnt. In Quattrin 2004 fanden sich Angaben dazu, dass dieses Training mündlich und mit Hilfe einer Videokassette durchgeführt wurde. In Heise 2005 fanden sich keine Angaben zum Exubera[®]-spezifischen Training. Weder für die Interventions- noch für die Kontrollgruppe ließen sich den Publikationen Informationen bzgl. des allgemeinen Schulungsstandes der Patienten entnehmen, d.h. es ist unklar, ob die Teilnehmer überhaupt und wenn ja auf welche Art Schulungen bzgl. einer intensivierten bzw. konventionellen Insulintherapie erhalten hatten und ob es diesbezüglich Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen gab.

Alle Patienten sowohl der jeweiligen Interventions- als auch der Kontrollgruppe sollten Blutzucker-Selbstmessungen durchführen. Lediglich für zwei der vier Studien wurde die Häufigkeit dieser Messungen mit viermal täglich (Hollander 2004) bzw. mindestens fünfmal täglich (Skyler 2005) spezifiziert. Alle Studien beinhalteten eine Insulin-Dosisanpassung anhand der Blutzucker-Zielwerte, wobei lediglich in einer Publikation (Hollander 2004) diesbezüglich explizit der Patient als aktiv Handelnder genannt wurde.

Studienpopulation

Bzgl. **Typ 2 Diabetes** beschränkt sich die Datenbasis auf 149 (Exubera[®]) bzw. 150 (subkutanes Insulin) Patienten aus einer sekundär relevanten Studie (Hollander 2004, intensivierte Insulintherapie mit Exubera[®] vs. konventionelle Insulintherapie mit Humaninsulin). Das mittlere Alter lag in dieser Studie bei etwa 58 Jahren, die mittlere Diabetesdauer bei etwa 13 Jahren. Etwa zwei Drittel der eingeschlossenen Patienten waren Männer.

Die Datenbasis der beiden primär relevanten Studien (intensivierte Insulintherapie in beiden Gruppen) zu **Typ 1 Diabetes** beinhaltete zusammen 187 (Exubera[®]) bzw. 188 (subkutanes Humaninsulin) randomisierte Patienten. Von diesen waren jeweils etwa 32% unter 18 Jahre alt [14]. Weitere 170 (Exubera[®]) bzw. 165 (subkutanes Insulin) Patienten wurden in die sekundär relevante Studie Quattrin 2004 eingeschlossen, von denen 19% bzw. 18% unter 18 Jahre alt waren. Für die unter 18 Jahre alten Patienten wurden keine spezifischen Daten in den Publikationen angegeben, weshalb sich ein etwaiger Einfluss auf das Gesamt-Gruppenergebnis nicht evaluieren ließ. Insgesamt beschränkt sich die Datenbasis für Typ 1 Diabetes auf 264 mit Exubera[®] und 264 mit subkutanem Humaninsulin behandelte erwachsene Patienten. Das mittlere Alter in den Studien zu Typ 1 Diabetes lag zwischen 29 und 38 Jahren. Insgesamt war die Geschlechterverteilung etwa gleich balanciert. Die Diabetesdauer lag im Mittel zwischen 13 und 18 Jahren.

Wesentliche **Ausschlussgründe** waren in allen Studien klinisch bedeutsame Lungenerkrankungen (z.B. Asthma oder COPD) sowie Rauchen, Krankenhausbehandlungen wegen schlechter metabolischer Kontrolle und wiederholte schwere Hypoglykämien innerhalb der letzten sechs Monate vor Studienbeginn. Auffällig war, dass lediglich die monozentrisch in Deutschland durchgeführte Studie die definierten Ein- und Ausschlusskriterien einzuhalten schien, während alle Publikationen zu den in Nordamerika durchgeführten Studien Diskrepanzen bzgl. dieser, zum Teil für die Diagnosestellung wesentlichen, Kriterien und den berichteten Baseline-Charakteristika zeigten.

Tabelle 3: Eingeschlossene Studien – Übersicht

Diabetes-Typ Studie (Studiennummer)	Studiendesign	Studiendauer	Zahl der randomisierten Patienten	Ort und Zeitraum der Durchführung	Relevante Zielkriterien ^a
Typ 2 Diabetes mellitus					
Hollander 2004 (108)	RCT, parallel, offen	24 Wochen (+ 4 Wochen Run-In-Phase)	Exubera®: 149 Kontrolle: 150	USA, Kanada Zeitraum unklar	primäres Zielkriterium: Änderung des HbA _{1c} (Nichtunterlegenheitsstudie) relevant: Hypoglykämieraten (gesamt und schwer), unerwünschte Ereignisse, Lebensqualität, Therapiezufriedenheit
Typ 1 Diabetes mellitus					
Skyler 2005 (107)	RCT, parallel, offen	24 Wochen (+ 4 Wochen Run-In-Phase)	Exubera®: 163 ^b Kontrolle: 165 ^b	USA, Kanada Zeitraum unklar	primäres Zielkriterium: Änderung des HbA _{1c} (Nichtunterlegenheitsstudie) relevant: Hypoglykämieraten (gesamt und schwer), unerwünschte Ereignisse
Heise 2005 (1026)	RCT, parallel, offen	24 Wochen (+ 4 Wochen Run-In-Phase)	Exubera®: 24 Kontrolle: 23	Deutschland Zeitraum unklar	primäres Zielkriterium: nicht genannt (Fallzahlplanung: C _{max} der postprandialen Glukosekonzentration [Messungen am 1.Tag der stationären Aufenthalt nach standardisierter Mahlzeit]) relevant: Änderung des HbA _{1c} , Hypoglykämieraten (gesamt und schwer), unerwünschte Ereignisse
Quattrin 2004 (106)	RCT, parallel, offen	24 Wochen (+ 4 Wochen Run-In-Phase)	Exubera®: 170 ^c Kontrolle: 165 ^c	USA, Kanada Zeitraum unklar	primäres Zielkriterium: Änderung des HbA _{1c} (Nichtunterlegenheitsstudie) relevant: Hypoglykämieraten (gesamt und schwer), unerwünschte Ereignisse, Lebensqualität, Therapiezufriedenheit
<p>a: Angabe des jeweiligen primären Zielkriteriums und derjenigen Endpunkte, die zu den in Abschnitt 3.1.3 genannten patientenrelevanten Therapiezielen Informationen liefern.</p> <p>b: Davon ca. 36% < 18 Jahre alt (Einschlusskriterium: 12-65 Jahre).</p> <p>c: Davon ca. 18% (Exubera®) bzw. 19% (Kontrolle) < 18 Jahre alt (Einschlusskriterium: 12-65 Jahre)</p> <p>BMI: body mass index. C_{max}: Zeit bis zur maximalen Blutkonzentration. HbA_{1c}: glykosyliertes Hämoglobin A_{1c}. RCT: randomised controlled trial.</p>					

Tabelle 4: Diabetesbezogene Ein-/ Ausschlusskriterien – Studie zu Typ 2 Diabetes mellitus

Studie (Studiennummer)	Diabetes- Diagnosestellung	Ein- /Ausschlusskriterien
Hollander 2004 (108)	k.A.	<p>E: Typ 2 Diabetes mellitus, der wenigstens ein Jahr bestand; Alter 35-80 Jahre; stabile Insulinbehandlung (2-3 Injektionen Insulin/die für die letzten zwei Monate); keine oralen Antidiabetika; Screening- und Prä-Randomisierungs-HbA_{1c} 6-11%; nüchtern Plasma C-Peptid > 0,2 pmol/ml); BMI ≤ 35 kg/m²; Compliance zur Blutzucker-Selbstmessung und zum Studienprotokoll; schriftliche Einverständniserklärung</p> <p>A: Schlecht kontrolliertes Asthma bronchiale, COPD oder andere signifikante respiratorische Erkrankung; Rauchen innerhalb der letzten sechs Monate; signifikante Abnormalitäten bei einem Screening Röntgen-Thorax; anormaler Lungenfunktionstest beim Screening; Erkrankung eines großen Organsystems; Prädisposition für schwere Hypoglykämien (Anamnese von zwei oder mehr schwere Hypoglykämien innerhalb der vorangegangenen sechs Monate); Hospitalisierung oder Notaufnahmehandlung aufgrund schlechter metabolischer Kontrolle innerhalb der vorangegangenen sechs Monate; Insulinpumpen-Therapie zwei Monate vor dem Screening</p>
<p>A: Ausschlusskriterien. BMI: body mass index. E: Einschlusskriterien. HbA_{1c}: glykosyliertes Hämoglobin A_{1c}. k.A.: keine Angaben.</p>		

Tabelle 5: Diabetesbezogene Ein-/ Ausschlusskriterien – Studien zu Typ 1 Diabetes mellitus

Studie (Studiennummer)	Diabetes-Diagnosestellung	Ein- /Ausschlusskriterien
Skyler 2005 (107)	nach ADA 1998	<p>E: Typ 1 Diabetes mellitus; Alter 12-65 Jahre; stabile Insulinbehandlung (≥ 2 Injektionen/die für die letzten zwei Monate); HbA_{1c} 6-11%; BMI ≤ 30 kg/m²; Willen zur Blutzucker-Selbstmessung; schriftliche Einverständniserklärung.</p> <p>A: Schlecht kontrolliertes Asthma bronchiale; signifikante respiratorische, renale, hepatische oder kardiale Erkrankung; Rauchen innerhalb der letzten sechs Monate; wiederholte schwere Hypoglykämie; Behandlung mit oralen Antidiabetika oder Insulinpumpen-Therapie zwei Monate vor dem Screening; Hospitalisierung oder Notaufnahme-Behandlung aufgrund schlechter metabolischer Kontrolle innerhalb von sechs Monaten</p>
Heise 2005 (1026)	k.A.	<p>E: Typ 1 Diabetes mellitus; Alter 18-50 Jahre; HbA_{1c} 5,0-9,0%; baseline Insulinantikörper ≤ 20 μU/ml; Nüchtern C-Peptid $\leq 0,3$ pmol/ml</p> <p>A: Raucher; Patienten mit Lungenerkrankungen, Verweis auf zusätzliche Ausschlusskriterien wie bei Quattrin 2004</p>
Quattrin 2004 (106)	k.A.	<p>E: Typ 1 Diabetes mellitus, wenigstens 1 Jahr bestehend und nüchtern Plasma C-Peptid $\leq 0,2$ pmol/ml^a; Alter 12-65 Jahre; stabile Insulinbehandlung (≥ 2 Injektionen Insulin oder Insulinanaloge/die für die letzten zwei Monate); HbA_{1c} 6-11%; BMI ≤ 30 kg/m²; Compliance zur Blutzucker-Selbstmessung; schriftliche Einverständniserklärung</p> <p>A: Schlecht kontrolliertes Asthma bronchiale oder klinisch signifikante COPD oder signifikante respiratorische Erkrankung; Rauchen innerhalb der letzten sechs Monate; signifikante Abnormalitäten bei einem Screening Röntgen-Thorax; anormaler Lungenfunktionstest beim Screening; klinisch signifikante Erkrankung eines großen Organsystems mit Ausnahme diabetischer mikrovaskulärer Komplikationen; Anamnese von zwei oder mehr schweren Hypoglykämien innerhalb der vorangegangenen sechs Monate; Hospitalisierung oder Notaufnahme-Behandlung aufgrund schlechter metabolischer Kontrolle innerhalb der vorangegangenen sechs Monate; Insulinpumpen-Therapie zwei Monate vor dem Screening</p>
<p>a: In der Publikation ist „$\geq 0,2$ pmol/ml“ genannt, dies ist aber für den Einschluss von Patienten mit Typ 1 Diabetes unplausibel. A: Ausschlusskriterien. BMI: body mass index. /die: pro Tag. E: Einschlusskriterien. HbA_{1c}: glykosyliertes Hämoglobin A_{1c}. k.A.: keine Angaben.</p>		

Tabelle 6: Zielwerte und Therapieschemata der blutzuckersenkenden Behandlung

Diabetes-Typ Studie (Studiennummer)	Zeitpunkt der Insulinapplikation		Sonstige blutzuckersenkende Behandlung
	Therapieziel ^a Exubera®	Kontrolle	
Typ 2 Diabetes mellitus			
Hollander 2004 (108)	<p>IIT: innerhalb von 10 min. nach Mahlzeitenbeginn^b + UL zur Nacht 100 – 160 mg/dl (5,6 – 8,9 mmol/L)</p>	<p>CIT: gemischtes NPH + N, jeweils vor dem Frühstück und Abendessen k.A. zum Spritz-Essabstand</p>	<p>Diätinstruktionen drei Wochen vor der Randomisierung (Bekräftigung Run-in + bei jedem Studienbesuch); Teilnehmer sollten an mindestens drei Tagen/Woche für 30 min. mäßige körperliche Belastungen durchzuführen (Bekräftigung Run-in + bei jedem Studienbesuch)</p>
Typ 1 Diabetes mellitus			
Skylar 2005 (107)	<p>IIT: innerhalb von 10 min. vor den Mahlzeiten + NPH vor dem Frühstück und zur Nacht 100 – 140 mg/dl (5,6 – 7,8 mmol/L)</p>	<p>IIT: N ca. 30 min präprandial + NPH 2x/die (insgesamt vier Injektionen/die)</p>	<p>Diätinstruktionen während des Run-in + in der 12. Woche; Teilnehmern wurde geraten, wenigstens an drei Tagen/Woche für 30 min. mäßige körperliche Belastungen durchzuführen</p>
Heise 2005 (1026)	<p>IIT: vor dem Frühstück: 80 – 120 mg/dl^c (4,4 – 6,6 mmol/L) zur Nacht: 100 – 140 mg/dl^c (5,5 – 7,7 mmol/L)</p>	<p>IIT: N vor den Mahlzeiten (stationär: 15 min. vorher) + NPH vor dem Frühstück und zur Nacht</p>	<p>k.A.</p>
Quattrin 2004 (106)	<p>IIT: nüchtern und vor den Mahlzeiten: 80 – 140 mg/dl (4,4 – 7,8 mmol/L) zur Nacht: 100 – 160 mg/dl (5,6 – 8,9 mmol/L)</p>	<p>CIT: NPH + N vor dem Frühstück + N vor dem Abendessen + NPH entweder vor dem Abendessen oder zur Nacht k.A. zum Spritz-Essabstand</p>	<p>Diätinstruktionen während des Run-in + in der 12. Woche (Mahlzeitenplan) + Betonung bei jedem Studienbesuch; Teilnehmern wurde geraten, wenigstens an drei Tagen/Woche für 30 min. mäßige körperliche Belastungen durchzuführen (Run-in + Betonung bei jedem Studienbesuch)</p>
<p>a: Angaben als Blutglukose-Konzentrationen. b: Laut [14] innerhalb 10 Minuten vor den Mahlzeiten. c: Angaben in mg/dl nicht in der Publikation genannt – zur besseren Übersicht berechnet und gerundet. CIT: konventionelle Insulintherapie. /die: pro Tag. IIT: Intensivierte Insulintherapie. k.A.: keine Angaben. N: Normalinsulin. NPH: neutrales Protamin Hagedorn. UL: Ultralente.</p>			

Tabelle 7: Blutzucker-Selbstmessung, Dosisanpassung und Patientenschulung

Diabetes-Typ Studie (Studiennummer)	Blutzucker-Selbstmessung	Insulin-Dosisanpassung	Schulungsprogramm
Typ 2 Diabetes mellitus			
Hollander 2004 (108)	Run-in: Alle Patienten erhielten Instruktionen bzgl. der BZ-Messungen, die 4x/die durchgeführt werden sollten (vor dem Frühstück, Mittagessen, Abendessen und zur Nacht)	wöchentlich durch Untersucher + durch Patienten möglich	alle Patienten (auch die der Kontrollgruppe) erhielten vor der Randomisierung Instruktionen bzgl. des Umgangs mit der Exubera® - Inhalationsapparatur; bzgl. allgemeiner Schulung k.A.
Typ 1 Diabetes mellitus			
Skyler 2005 (107)	die Patienten wurden in der BZ-Messung instruiert und sollten mindestens 5x/die (vor den Mahlzeiten, 2h postprandial, zur Nacht) testen	die BZ-Werte wurden bei jedem Besuch überprüft und Mittelwerte berechnet: Adjustierung an BZ-Zielwerte unter Berücksichtigung mehrerer Faktoren (Mahlzeitengröße, Nahrungszusammensetzung, Tageszeit, BZ vor der Mahlzeit, kürzliche oder antizipierte körperliche Anstrengung)	Exubera®: vor der Intervention erhielten die Patienten ein Training bzgl. der Inhalationstechnik Kontrolle: k.A. bzgl. allgemeiner Schulung k.A.
Heise 2005 (1026)	häusliche BZ-Messungen wurden benutzt, um die Insulindosen an die BZ-Zielwerte anzupassen	häusliche BZ-Messungen wurden für eine zielgerechte Insulindosis-Adaptation verwendet, die Dosierungen wurden wöchentlich aufgrund der mittleren BZ-Werte der Vorwoche festgesetzt	k.A.
Quattrin 2004 (106)	die selbst gemessenen BZ-Ergebnisse wurden telefonisch täglich in den ersten fünf Studientagen besprochen, anschließend bei jeder folgenden Nachuntersuchung	die Insulindosen wurden an die BZ-Zielwerte adjustiert	Exubera®: mündliches und Video-Training bzgl. der Inhalationstechnik Kontrolle: k.A. bzgl. allgemeiner Schulung k.A.
/die: pro Tag. BZ: Blutzucker. k.A.: keine Angaben.			

Tabelle 8: Demographische und Diabetes bezogene Basisdaten

Diabetes-Typ Studie (Studiennummer)	N	Alter [Jahre] ^a	Geschlecht w[%] m[%]	Diabetesdauer [Jahre] ^a	HbA1c [%] ^a	BMI [kg/m ²] ^a
Typ 2 Diabetes mellitus						
Hollander 2004 ^b (108)						
Exubera®:	149	59 (10)	34	66	8,5 (1,2)	m: 30 (4) w: 32 (5)
Kontrolle:	149	56 (11)	34	66	8,5 (1,2)	m: 30 (4) w: 31 (4)
Typ 1 Diabetes mellitus						
Skyler 2005 (107)						
Exubera®:	162	29 (15) [<18 Jahre: 36% ^c]	48	52	8,2 (1,1)	24 (3)
Kontrolle:	165	30 (15) [<18 Jahre: 36% ^c]	46	54	8,2 (1,2)	24 (4)
Heise 2005 ^b (1026)						
Exubera®:	24	38	26	74	7,0	25
Kontrolle:	23	36	45	55	7,4	25
Quattrin 2004 (106)						
Exubera®:	170	m: 34 (12-63) w: 33 (11-63) [<18 Jahre: 19%]	48	52	8,3 (6,0-11,1)	m: 26 (17-36) w: 25 (18-34)
Kontrolle:	164	m: 34 (11-61) w: 34 (12-64) [<18 Jahre: 18%]	45	55	8,3 (6,0-10,8)	m: 25 (18-32) w: 25 (18-33)
<p>a: Mittelwerte, ggf. gerundet, mit Angabe der Standardabweichung oder der Spannweite in Klammern, sofern verfügbar. b: Angaben zum Screening-Zeitpunkt. c: Angabe aus [14]. d: Angabe nur für die gesamte Population verfügbar. BMI: body mass index. k.A.: keine Angabe. m: männlich. w: weiblich.</p>						

4.2.2 Studien- und Publikationsqualität

Eine Übersicht über Kriterien der Studien- respektive Publikationsqualität geben die Tabelle 10 sowie die Abbildung 2.

Für zwei der vier Studien waren den jeweiligen Publikationen genauere Angaben zum Randomisierungsprozess zu entnehmen (Hollander 2004, Heise 2005). Lediglich eine Publikation verdeutlichte die Zuteilungsverdeckung (*concealment of allocation*, Hollander 2004). Das prinzipielle Design aller Studien war offen, weshalb die unklare Zuteilungsverdeckung bei den übrigen drei Studien als schwerwiegender Mangel anzusehen ist. In keiner Publikation wurde angegeben, ob die Erhebung der Endpunkte verblindet erfolgte. Eine Fallzahlplanung war für zwei Studien beschrieben (Heise 2005, Skyler 2005).

Die Rate der Studienabbrecher betrug für den Exubera[®]-Arm in den einzelnen Studien zwischen 6% und 11% und für den Kontrollarm der subkutanen Insulinapplikation 7% bis 22%. Die Abbruchgründe wurden in allen Publikationen genannt.

Wie die grafische Übersicht wichtiger methodischer Parameter der Studien- und Publikationsqualität sowie wesentlicher klinischer Parameter verdeutlicht (Abbildung 2), wurden von allen Publikationen weniger als die Hälfte dieser Kriterien erfüllt. In der Gesamtschau ist die Studien-/Publikationsqualität aller Studien insgesamt als mit groben Mängeln behaftet zu bezeichnen.

Tabelle 9: Studien- und Publikationsqualität

Diabetes-Typ Studie (Studiennummer)	Randomisierungs- prozess / Concealment of Allocation	Verblindung		Fallzahl- planung	Studien- abbrecher	ITT-Analyse des primären Endpunkts	Konsistenz der Informationen innerhalb der Publikation ^a
		Patient	Behandlender				
Typ 2 Diabetes mellitus							
Hollander 2004 (108)	beschrieben / beschrieben	nein	nein	k.A.	E: 17/149 (11%) K: 10/150 (7%) Gründe genannt	nicht berichtet ^b	ja
Typ 1 Diabetes mellitus							
Skyler 2005 (107)	k.A. / k.A.	nein	nein	beschrieben	E: 9/163 (6%) K: 13/165 (8%) Gründe genannt	nicht berichtet ^b	ja
Heise 2005 (1026)	beschrieben / k.A.	nein	nein	beschrieben	E: 2/24 (8%) K: 5/23 (22%) Gründe genannt	nicht berichtet	ja
Quattrin 2004 (106)	k.A. / k.A.	nein	nein	k.A.	E: 18/170 (11%) K: 14/165 (8%) Gründe genannt	nicht berichtet ^b	ja

a: Auf die Primärpublikation bezogen. Inkonsistenzen zu Kongressabstracts sind, falls vorhanden, in den weiteren Abschnitten einzeln dargestellt.

b: Nicht-Unterlegenheitsstudie; laut [14,15] ITT-Analyse geplant und durchgeführt.

E: Exubera® . ITT: Intention-to-Treat. K: Kontrolle. k.A.: keine Angaben.

Abbildung 2: Grafische Übersicht wichtiger methodischer und inhaltlicher Studienparameter

Studie (Studiennummer)	Identische Insulin-Behandlungsschemata	Spritz-Essabstand bei subkutaner Insulingabe detailliert beschrieben	Pen- oder Insulinspritzen-Verwendung detailliert beschrieben	Training in der Inhalationsapparatur detailliert beschrieben	Ein- und Ausschlusskriterien eingehalten	Randomisierung detailliert beschrieben	Allocation concealment detailliert beschrieben	Verblindete Endpunkterhebung	Primäres Zielkriterium eindeutig benannt ^a	Fallzahlplanung, Power-Angabe	Intention-To-Treat Analyse berichtet	Sensitivitätsanalyse (Per Protokoll / Intention-To-Treat)	Konsistenz der Informationen innerhalb der Primärpublikation	Patienten-Flussdiagramm	Vergleichbarkeit der Gruppen gegeben ^b	Ko-Morbiditäten und Ko-Medikationen benannt	Unerwünschte Effekte detailliert beschrieben
Hollander 2004 (108)																	
Skyler 2005 (107)																	
Heise 2005 (1026)																	
Quattrin 2004 (106)																	

 Kriterium erfüllt.

 Kriterium nicht erfüllt.

a: Primäres Zielkriterium in der Publikation von Heise 2005 indirekt aufgrund der Angaben zur Fallzahlberechnung ableitbar: C_{max} der postprandialen Glukosekonzentration (Messungen am 1.Tag der stationären Aufenthalte nach standardisierter Mahlzeit); laut Antwort von Heise et al. auf einen Leserbrief von Chantelau et al. [35] „postprandiale Glukose“ direkt als primärer Endpunkt bezeichnet.

b: Vergleichbarkeit der Gruppen nur hinsichtlich der in der Publikation genannten Charakteristika beurteilbar.

4.3 Ergebnisse zu Therapiezielen

4.3.1 Hypoglykämien und Blutzuckerkontrolle

Ausmaß der Blutzuckersenkung

Kontrollierte Studien, in denen eine intensivere mit einer weniger intensiven blutzuckersenkenden Insulin basierten Therapie verglichen wurde, haben wiederholt gezeigt, dass eine intensive blutzuckersenkende Behandlung mit einem höheren Risiko für das Erleiden schwerwiegender Hypoglykämien einhergeht [2,36]. Eine vermeintlich geringere Hypoglykämierate in einer der Behandlungsgruppen einer Interventionsstudie wäre möglicherweise alleine durch eine geringere Intensität der Blutzuckersenkung zu erklären und nicht zwangsläufig auf einen substanzspezifischen Effekt zurückzuführen. Die Interpretation beobachteter Hypoglykämieraten in einer kontrollierten Studie zum Vergleich unterschiedlicher blutzuckersenkender Wirkstoffe setzt daher zwingend die Kenntnis des Ausmaßes der Blutzuckersenkung in den Behandlungsgruppen voraus. Tabelle 10 zeigt die diesbezüglichen Angaben in den Publikationen.

In allen Studien fanden sich ausreichend transparente Angaben zum Ausmaß der Blutzuckersenkung über den 24-wöchigen Beobachtungszeitraum, gemessen am HbA_{1c}-Wert, allerdings sowohl in den Nichtunterlegenheitsstudien als auch in Heise 2005 nur für eine als „evaluable“ oder „assessable population“ bezeichnete Untergruppe. Diese Analysen sind als Per-Protokoll-Analysen zu verstehen, was im Falle von Nicht-Unterlegenheitsstudien als eine adäquate Methodik der Auswertung angesehen werden kann. Obwohl allerdings auch für die Nicht-Unterlegenheitsstudien Intention-To-Treat Analysen geplant waren und durchgeführt wurden [14,15], fanden sich deren Ergebnisse in den Publikationen nicht.

In der Gesamtschau zeigten sich in keiner Studie statistisch signifikante oder klinisch relevante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Die Differenzen der mittleren HbA_{1c}-Veränderungen zwischen der Exubera[®]-Interventionsgruppe und der Kontrollgruppe (subkutanes Insulin) erfüllten für alle drei der darauf angelegten Nicht-Unterlegenheitsstudien (Hollander 2004, Skyler 2005, Quattrin 2004) das vorab festlegte Kriterium der Nicht-Unterlegenheit von Exubera[®] (Differenz der Veränderung < 0,5% HbA_{1c}). In den vier relevanten Studien kann von einer zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbaren Blutzuckersenkung über den Studienzeitraum ausgegangen werden.

Tabelle 10: HbA1c (%) im Studienverlauf

Diabetes-Typ Studie (Studiennummer)	Beginn ^a	Woche 12 ^a	Endpunkt ^{a,b}	Differenz Endpunkt - Beginn	Veränderung Endpunkt - Beginn (Gruppenunterschied E-K) ^{a,c}
Typ 2 Diabetes mellitus					
Hollander 2004 (108)	E: 8,1 K: 8,2	k.A.	E: 7,4 K: 7,6	E: -0,7 K: -0,6	-0,1 (95% KI -0,3 bis 0,2); Nichtunterlegenheit nachgewiesen
Typ 1 Diabetes mellitus					
Skyles 2005 (107)	E: 8,0 (1,0) K: 7,9 (1,0)	k.A.	E: 7,7 (1,0) K: 7,8 (1,2)	E: -0,3 K: -0,1 ^c	-0,2 (95% KI -0,3 bis 0,0) Nichtunterlegenheit nachgewiesen
Heise 2005 (1026)	E: 6,8 (0,7) K: 7,1 (0,6)	E: 6,6 (0,8) K: 7,2 (0,9)	E: 6,7 (0,9) K: 7,1 (1,0)	E: -0,1 ^c K: -0,1 ^c	k.A.
Quattrin 2004 (106)	E: 8,1 (1,0) K: 8,1 (1,0)	k.A.	E: 7,9 (1,1) K: 7,7 (0,9)	E: -0,2 K: -0,4	0,2 (95% KI 0,0 bis 0,3) Nichtunterlegenheit nachgewiesen

a: Mittelwerte, ggf. gerundet, mit Angabe der Standardabweichung in Klammer, sofern verfügbar.

b: Wert zum Zeitpunkt der letzten Beobachtung (24 Wochen oder last-observation-carried-forward).

c: Laut Abstract-Angaben.

E: Exubera® . K: Kontrolle. k.A.: keine Angaben. KI: Konfidenzintervall.

Definition „Hypoglykämie“ einschließlich „schwerer Hypoglykämie“

In allen Studien waren sowohl der Behandelnde als auch der Patient nicht bezüglich der blutzuckersenkenden Behandlung verblindet. Die Zuverlässigkeit der ermittelten Ergebnisse hängt daher stark davon ab, ob die Definition des Ereignisses „Hypoglykämie“ viel oder wenig Interpretationsspielraum für subjektive gewollte oder ungewollte Einflussnahme lässt. Eine mögliche Maßnahme zur Minimierung der Verzerrung durch gezielte Einflussnahme wäre z.B. die verblindete Erhebung der Endpunkte von Seiten einer unabhängigen Stelle. Dies gilt umso mehr, wenn die Symptome unspezifisch sind, und die Hypoglykämie nicht derart schwerwiegend ist, dass sie eine spezifische Behandlung durch Dritte erforderlich macht. In den vorliegenden Studien wurden nicht als „schwer“ klassifizierte Hypoglykämien in der Regel auf Grund der Ergebnisse der Blutzuckerselbstmessung der Patienten festgestellt. Da Blutzuckerselbstmessungen von den Patienten nicht regelhaft auch nachts durchgeführt werden, kann auch deshalb bei einem solchen Vorgehen keine unverzerrte Aussage zur Hypoglykämierate über 24 Stunden getroffen werden. Insgesamt sind die Angaben zu nicht schweren Hypoglykämien in den Studien daher kaum verwertbar.

Das Kriterium „Behandlung durch Fremdhilfe“ als anamnestische Angabe allein ist für die Definition schwerer Hypoglykämien möglicherweise ebenfalls für subjektive Einflussnahme anfällig, da hierunter z.B. auch die Gabe von Traubenzucker durch eine andere Person bei unspezifischer Symptomatik verstanden werden könnte. Die Definition „i.v. Gabe von Glukose oder Gabe von Glukagon und/oder Koma und/oder Tod sowie Nachweis eines Blutzuckers unter 50 mg/dl“ beispielsweise lässt hingegen weniger Spielraum für subjektive Interpretation. In Tabelle 11 ist die in den Studien jeweils angewandte Definition eines hypoglykämischen Ereignisses dargestellt.

Es ließ sich in keiner Studie erkennen, dass Anstrengungen zur Minimierung einer systematischen Ergebnisverzerrung, z.B. mittels unabhängiger Validierung der Ereignisse, unternommen worden wären, so dass auch aus diesem Grund alle Studien für Verzerrungen bzgl. der Hypoglykämierate anfällig waren.

Schwere und nicht schwere hypoglykämische Ereignisse

Die Ergebnisse zum Zielkriterium „schwere Hypoglykämie“ und zum Vergleich die Angaben zu hypoglykämischen (auch nicht schwerwiegenden) Episoden insgesamt sind im Einzelnen in Tabelle 12 dargestellt.

Für keine der Studien fanden sich Hinweise darauf, dass eine unabhängige und gegenüber der Therapie verblindete Validierung der Ereignisse erfolgte. Insbesondere die Rate nicht schwerwiegender Hypoglykämien, bei denen das Kriterium „Fremdhilfe notwendig“ nicht erfüllt sein muss, ist, wie oben angegeben nicht aussagekräftig. Auch die Ergebnisse bzgl. schwerer Hypoglykämien sind in ihrer Aussagekraft aus den oben genannten Gründen eingeschränkt. In den Studien Hollander 2004 und Skyler 2005 wurde jeweils eine Per-

Protokoll-Analyse durchgeführt, Angaben zur Intention-To-Treat-Population fanden sich nicht. Für Quattrin 2004 und Heise 2005 blieb die Art der Analyse unklar.

Die Rate schwerer Hypoglykämien war unter Exubera® in allen Studien numerisch oder statistisch signifikant höher als in der Kontrollgruppe unter subkutan verabreichtem Insulin, was zu einem erhöhten relativen Risiko schwerer hypoglykämischer Ereignisse unter Exubera® führte. In der größten primär relevanten Studie (Skyler 2005) bei Typ 1 Diabetes zeigte sich ein statistisch signifikant erhöhtes Risiko schwerer Hypoglykämien unter Exubera® im Vergleich zu subkutanem Insulin bei Durchführung einer intensivierten Insulintherapie, während in der sekundär relevanten Studie Quattrin 2004 bei Vorgabe eines höheren Blutzuckerziels der beobachtete Unterschied nicht statistisch signifikant war. In Heise 2005 wurden nur wenige Patienten beobachtet, entsprechend traten nur wenige schwere Hypoglykämien auf. In der einzigen zu Typ 2 Diabetes vorliegenden Studie traten ebenfalls vergleichsweise wenig schwere Hypoglykämien auf, die Ereignisraten sind allerdings zu den in Studien zu Typ 1 Diabetes beobachteten Raten kongruent (mehr Ereignisse unter Exubera®).

Nicht als „schwer“ klassifizierte Hypoglykämien traten in allen Studien häufig auf: in Hollander 2004 bei mehr als 70%, in Skyler 2005 bei mehr als 99% der Patienten, in Quattrin 2004 bei ca. 90% der Patienten (Bezugspopulation unklar). In Heise 2005 fanden sich zur Zahl der Patienten, die mindestens eine hypoglykämische Episode hatten, keine Angaben. In allen Studien wurden unter Exubera® weniger nicht als schwer klassifizierte Hypoglykämien verzeichnet als unter subkutaner Insulinbehandlung. Aus den oben genannten Gründen sind diese Ergebnisse nicht aussagekräftig.

Tabelle 11: Definition des Ereignisses „schwere Hypoglykämie“ in den einzelnen Studien

Diabetes-Typ Studie (Studiennummer)	Definition
Typ 2 Diabetes mellitus	
Hollander 2004 (108)	1) Patienten waren nicht in der Lage, sich selbst zu behandeln, 2) wiesen neurologische Symptome (Gedächtnisverlust, Konfusion, unkontrollierbares oder irrationales Verhalten, Schwierigkeiten beim Wachwerden, Krampfanfall oder Koma) auf und hatten 3) einen Blutzucker-Messwert von ≤ 49 mg/dl ^a ($\leq 2,7$ mmol/L) oder – falls nicht gemessen wurde - Reversibilität durch orale Kohlenhydrate, subkutanes Glukagon oder intravenöse Glukose.
Typ 1 Diabetes mellitus	
Skyler 2005 (107)	1) externe Hilfe 2) neurologische Symptome (z.B. Gedächtnisverlust, Konfusion, irrationales Verhalten, ungewöhnliche Schwierigkeiten beim Wachwerden, Krampfanfall, Bewusstseinsverlust) und 3) Assoziation mit einer Blutzucker-Selbstmessung von $< 2,8$ mmol/L (< 50 mg/dl), oder falls diese nicht durchgeführt wurde, Reversibilität durch orale Kohlenhydrate, subkutanes Glukagon oder intravenöse Glukose.
Heise 2005 (1026)	Hypoglykämisches Ereignis, in dem der Patient sich selbst nicht behandeln konnte, wenigstens ein neurologisches Symptom aufwies und einen Blutzucker von < 49 mg/dl ($< 2,7$ mmol/L) hatte bzw. eine Verbesserung der Symptome nach Gabe von Glukose oder Glukagon auftrat.
Quattrin 2004 (106)	Patienten waren nicht in der Lage, sich selbst zu behandeln, wiesen neurologische Symptome auf und hatten einen Blutzucker-Messwert von < 50 mg/dl ($< 2,8$ mmol/L) oder – falls nicht gemessen wurde - Reversibilität durch orale Kohlenhydrate, subkutanes Glukagon oder intravenöse Glukose.
a: Berechneter Wert, nicht in der Publikation enthalten.	

Tabelle 12: Schwere und nicht schwere Hypoglykämische Ereignisse

Diabetes-Typ Studie (Studiennummer) Art der Behandlung	Patienten mit schweren Hypoglykämien [N (%)]	Gesamtanzahl schwerer Hypoglykämien [N]	Rate schwerer Hypoglykämien [pro 100 Patientenmonate]	Relatives Risiko ^a (95% KI)	Patienten mit mindestens einer Hypoglykämie [N (%)]	Gesamtanzahl Hypoglykämien [N]	Rate Hypoglykämien insgesamt [pro Patientenmonat]	Relatives Risiko ^a (95% KI)
Typ 2 Diabetes mellitus								
Hollander 2004 (108) IIT [E] vs. CIT [K]	k.A.	E: 4 K: 1	E: 0,5 K: 0,1	5,00 ^{b,c}	E: 109 (76) K: 104 (72)	E: 1104 K: 1278	E: 1,4 K: 1,6	0,89 (0,82 bis 0,97)
Typ 1 Diabetes mellitus								
Skyler 2005 (107) IIT [E] vs. IIT [K]	E: 25 (16) K: 22 (14)	E: 58 K: 29	E: 6,5 K: 3,3	2,00 (1,28 bis 3,12)	E: 158 (99) K: 158 (99)	E: 8348 K: 8832	E: 9,3 K: 9,9	0,94 (0,91 bis 0,97)
Heise 2005 (1026) IIT [E] vs. IIT [K]	E: 3 (k.A.) ^d K: 2 (k.A.) ^d	E: 4 K: 2	E: 3,2 ^b K: 1,8 ^b	1,78 ^b	k.A.	E: 985 K: 1041	E: 7,8 K: 9,4	0,83 ^b
Quattrin 2004 (106) IIT [E] vs. CIT [K]	E: 29 (k.A.) ^d K: 21 (k.A.) ^d	E: 48 K: 41	E: 5,5 K: 4,7	1,16 (0,76 bis 1,76)	E: 155 (k.A.) ^d K: 155 (k.A.) ^d	E: 7536 K: 7806	E: 8,6 K: 9,0	0,96 (0,93 bis 0,99)

a: Verhältniszahl bezogen auf die Ereignisrate pro Patienten-Zeit, ggf. gerundet, Exubera® zu Kontrolle.

b: Berechneter Wert, nicht in der Publikation enthalten.

c: Laut Abstract-Angaben „keine signifikante Differenz bei schweren Ereignissen“.

d: Unklar, ob Per-Protokoll- oder Intention-To-Treat-Analyse.

CIT: konventionelle Insulintherapie. E: Exubera®. IIT: intensivierte Insulintherapie. K: Kontrolle. k.A.: keine Angaben. KI: Konfidenzintervall.

4.3.2 Lebensqualität und Behandlungs-/Patientenzufriedenheit

Angaben zur Lebensqualität sowie zur Patienten-/Therapiezufriedenheit fanden sich lediglich für die beiden sekundär relevanten Studien Hollander 2004 und Quattrin 2004. Dabei wurden für unterschiedliche Skalen der Messinstrumente statistisch signifikante Verbesserungen unter Exubera® gegenüber subkutan verabreichtem Insulin berichtet (Tabelle 13). Lediglich in Kongressabstracts zu diesen beiden Studien wurden quantitative Daten genannt, die jedoch auf Grund nicht ausreichend transparenter Darstellung die Kriterien für eine detaillierte Evaluation erfüllten. Für die primär relevante Studie Skyler 2005 fanden sich auch in Kongressabstracts keine quantitativen Daten.

Beide Studien verwandten unterschiedliche Insulin-Behandlungsschemata in den Behandlungsgruppen. Genauere Angaben zum Spritz-Essabstand für die mit subkutanem Insulin behandelten Patienten fehlten. Darüber hinaus mussten die Patienten, zumindest in Hollander 2004, auch in der Kontrollgruppe den Blutzucker viermal täglich messen, obwohl die Insulinapplikation nur zweimal täglich erfolgte. In Hollander 2004 wurden auch solche Patienten eingeschlossen und auf eine zweimal tägliche Insulingabe eingestellt, die zuvor bereits dreimal täglich Insulin spritzten. Schließlich geht aus den Publikationen nicht hervor, mit welchen Applikationshilfen das subkutane Insulin verabreicht wurde (Pens oder Spritzen). In einem im Jahr 2005 publizierten Rapid Report wird angeführt, dass laut Auskunft der Firma Pfizer in Studien mit Exubera® mehrheitlich Spritzen zum Selbstaufziehen und nur in vergleichsweise wenigen Fällen Pensysteme zur Anwendung kamen [37]. Dafür spricht auch der Ort der Durchführung der Studien Hollander 2004, Skyler 2005 und Quattrin 2004 (Nordamerika), da dort die Insulinbehandlung z.B. im Jahr 2002 weitaus häufiger mit Spritzen als mit Pensystem durchgeführt wurde, während in anderen Ländern Pensystem in bis zu 90% der Fälle eingesetzt werden [38]. Ebenso ist in Skyler 2005 der Hinweis enthalten, dass die Applikation von NPH-Insulin zweimal täglich plus Normalinsulin dreimal täglich in der Summe zu vier Injektionen täglich führt, was darauf schließen lässt, dass morgens NPH-Insulin mit Normalinsulin in eine Spritze aufgezogen und gemischt wurde. Eine Anfrage des Instituts bzgl. der Applikationsort der subkutanen Insulins wurde von der Firma Pfizer nur ausweichend, allerdings mit dem Hinweis beantwortet, dass „eine Unterscheidung der Patientenpräferenz (PRO) zwischen inhalierbarem Insulin auf der einen und Pen- bzw. Spritzen-appliziertem Insulin auf der anderen Seite mit diesen Studien nicht möglich und auch nicht angestrebt worden war“. Es ist darüber hinaus nicht auszuschließen, dass nicht nur die Therapiezufriedenheit, sondern auch die Lebensqualität durch die Art der Applikation subkutanen Insulins, der damit verbundene Aufwand und die Intensität des Injektionsschmerzes beeinflusst wird.

Auffällig ist, dass sich in der Publikation der größten primär relevanten Studie Skyler 2005 keine Ergebnisse zur Lebensqualität / Therapiezufriedenheit fanden, obwohl diese Parameter erhoben wurden [14]. Lediglich in den zugehörigen Kongressabstracts wird über eine statistisch signifikante Verbesserung der Therapiezufriedenheit im Vergleich zu subkutanem Insulin berichtet [21,22].

Zusammenfassend lässt sich aus den vorliegenden Informationen kein Nutzen bzgl. der Lebensqualität und/oder der Patientenzufriedenheit von Exubera® gegenüber subkutan appliziertem Insulin ableiten.

Tabelle 13: Lebensqualität und Behandlungszufriedenheit

Diabetes-Typ Studie (Studiennummer)	Lebensqualität	Behandlungszufriedenheit
Typ 2 Diabetes mellitus		
Hollander 2004 (108)	Die „quality-of-life scale“ und Subskalen der „health perception, symptom interference“ zeigten stärkere Verbesserungen für Exubera® im Vergleich zu subkutanem Insulin (p<0,05). ^a	Signifikante (p<0,0001) Verbesserung im „overall satisfaction score“ für Exubera® und leichte Verschlechterung für die Kontrolle. Alle “satisfaction subscales (advocacy, burden, convenience, efficacy, flexibility, general satisfaction, hassle, interference, pain, preference, side effects, and social)” zeigten ähnlich positive Effekte für Exubera® an (alle p<0,0001). ^a
Typ 1 Diabetes mellitus		
Skyler 2005 (107)	k.A.	k.A. ^b
Heise 2005 (1026)	k.A.	k.A.
Quattrin 2004 (106)	Die „overall quality-of-life scale“ und Subskalen der „health perception, symptom interference, depression, positive affect, life satisfaction, psychological well-being, and cognitive function“ zeigten stärkere Verbesserungen für Exubera® im Vergleich zu subkutanem Insulin (p<0,05). ^c	Signifikante (p<0,001) Verbesserung im „overall satisfaction summary score“ für Exubera® und signifikante Verschlechterung für die Kontrolle (p<0,05). Alle “satisfaction subscales (advocacy, burden, convenience, efficacy, flexibility, general satisfaction, hassle, interference, pain, preference, side effects, and social)” zeigten ähnlich positive Effekte für Exubera® an (alle p<0,0001). ^c
<p>a: In der Publikation Verweis auf „Editor’s note“: Lebensqualitäts- und Behandlungszufriedenheit wurden publiziert im Kongressabstract [19] – „eine weitere Publikation steht an“. Keine quantitativen Daten für die gesundheitsbezogene Lebensqualität und Behandlungszufriedenheit in der Publikation dargelegt.</p> <p>b: Laut Kongressabstracts [21,22] zeigten Patienten stärkere Verbesserungen unter Exubera® im Vergleich zu subkutan verabreichtem Insulin (p<0,0001).</p> <p>c: In der Publikation Verweis auf Referenz [26]. Keine quantitativen Daten für die gesundheitsbezogene Lebensqualität und Behandlungszufriedenheit in der Publikation dargelegt.</p> <p>E: Exubera® . K: Kontrolle. k.A.: keine Angaben.</p>		

4.3.3 Sonstige unerwünschte Ereignisse

Keine der Studien war darauf angelegt, primär Sicherheitsaspekte des inhalativen Insulins Exubera® zu untersuchen. In Tabelle 14 sind mit dem Ziel einer vergleichenden Einschätzung der Sicherheitslage Ergebnisse zu folgenden einzelnen Zielkriterien dargestellt: Rate von Therapieabbrüchen auf Grund unerwünschter Ereignisse; Rate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse, Patienten mit unerwünschten Ereignissen insgesamt; speziellere und häufig genannte unerwünschte Ereignisse wie Husten, Erhöhung der Insulin-Antikörper und Veränderung der Lungenfunktionsparameter.

Die Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse lagen unter Exubera® zwischen 0% bis 3%, unter subkutanem Insulin zwischen 0% bis 1%. Die Anzahl schwerwiegender und allgemeiner unerwarteter Ereignisse war in beiden Gruppen etwa vergleichbar. Unter Exubera®-Therapie wurden zwei Todesfälle verzeichnet (ein Patient verstarb an einem Ösophaguskarzinom, ein anderer Patient verstarb aufgrund von Ösophagusblutungen), unter subkutanem Insulin keiner.

In Hollander 2004 kam es unter subkutanem Insulin zu einer Gewichtszunahme von im Mittel 1,4 kg (von 89,2 kg auf 90,6 kg), während das Gewicht in der Exubera®-Gruppe bei 90,5 kg stabil blieb. Der Unterschied war statistisch signifikant. Bei Skyler 2005 zeigte sich bzgl. des Gewichtsverlaufs kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen, in Heise 2005 und Quattrin 2004 fanden sich diesbezüglich keine Informationen.

Nach Einnahme des inhalativen Insulins erfolgte in allen Studien ein deutlicher und statistisch signifikanter Anstieg der Insulin-Antikörper. Dessen klinische Relevanz ist mit den publizierten Informationen nicht beurteilbar. Insbesondere ist unklar, ob die höhere Rate schwerer Hypoglykämien hiermit in Zusammenhang zu bringen ist. Etwa ein Viertel der Patienten gab Husten nach der Insulin-Inhalation an. Als einziger Parameter der Lungenfunktions-Testungen waren Reduktionen der pulmonalen Diffusionskapazität in zwei von drei Studien nach Exubera®-Einnahme zu verzeichnen. Auffällig war, dass sich in den Primärpublikationen durchweg andere Ergebnisse zur Diffusionskapazität fanden als in den Kongressabstracts, und zwar jeweils zu Gunsten von Exubera®. Laut [18] war auch in der Studie 108 (Hollander 2004) die Diffusionskapazität unter Exubera® nach 24 Wochen nicht nur numerisch, sondern statistisch signifikant stärker verringert als unter subkutanem Insulin. Es ist unklar, ob diese Diskrepanz auf eine unterschiedliche Methode der Auswertung (z.B. adjustierte vs. nicht adjustierte Mittelwertsdifferenz) zurückzuführen ist.

Kontinuierliche Peakflow-Messungen und Überprüfungen der bronchialen Reagibilität fanden in den eingeschlossenen Studien nicht statt.

Tabelle 14: Sonstige unerwünschte Ereignisse

Diabetes-Typ Studie (Studiennummer)	Therapieab- brüche wegen unerwünschter Ereignisse [N (%)]	Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen [N (%)]	Patienten mit unerwarteten Ereignissen [N (%)]	Husten [%]	Gewichtszunahme im Studienverlauf ^a [kg]	Insulin- Antikörper [%]	Lungenfunktion ^b [ml * min ⁻¹ * mm Hg ⁻¹]
Typ 2 Diabetes mellitus							
Hollander 2004 (108)	E: 4/149 (3) K: 2/150 (1)	E: 6/149 (4) ^c K: 1/149 (1)	E: 126/149 (85) K: 118/149 (79)	E: 21 K: 2 ^h	-1,3 (95% KI -2,0 bis -0,6)	E: 5 ^d K: 2 ^d	-0,4 (95% KI -1,2 bis 0,4) ⁱ
Typ 1 Diabetes mellitus							
Skyler 2005 (107)	E: 2/163 (1) K: 1/165 (1)	k.A.	k.A.	E: 25 K: 7	-0,2 (95% KI -0,9 bis 0,5)	E: 28 ^{d,g} K: 4 ^{d,g}	-0,8 (95% KI -1,5 bis -0,1) ^k
Heise 2005 (1026)	E: 0/24 (0) K: 0/23 (0)	E: 3/24 (13) K: 0/23 (0)	k.A.	k.A.	k.A.	E: 53 ^f K: 0 ^f	k.A.
Quattrin 2004 (106)	E: 3/170 (2) K: 0/165 (0)	E: 6/170 (4) K: 1/165 (7)	E: k.A. (99) K: k.A. (99)	E: 27 K: 5	k.A. ^e	E: 29 ^d K: 3 ^d	-1,2 (95% KI -2,0 bis -0,5) ^j

a: Adjustierte mittlere Gruppendifferenz (ggf. gerundet) der Gewichtsveränderung gegenüber baseline Exubera® – Kontrolle.
b: Adjustierte mittlere Gruppendifferenz (ggf. gerundet) des Gruppenunterschiedes (Exubera® – Kontrolle) der Diffusionskapazität DL_{CO} (hinsichtlich anderer Lungenfunktionsparameter fanden sich keine statistisch signifikanten Differenzen).
c: Weiterhin zwei Todesfälle (1x Ösophaguskarzinom, 1x Ösophagusblutung).
d: Mediane prozentuale Bindung.
e: Exubera® +0,9 kg, Kontrolle +1,5 kg (Zuwachs baseline auf 24. Woche), Differenz nicht statistisch signifikant.
f: Differenz der Mediane zwischen baseline und 24. Woche in µU/ml – berechneter Wert, nicht in der Publikation angegeben.
g: Mittlere Veränderung (Standardabweichung) gegenüber baseline in %Insulin-Antikörperbindung: Exubera® 23 (16), Kontrolle 1 (4).
h: Differenz zu Abstract-Daten: Husten in der Kontrollgruppe 3%.
i: Differenz Publikation- zu Abstract-Daten: Publikation -0,403 (95% KI -1,166 bis 0,360), Abstract -0,808 (95% KI -1,574 bis -0,043).
j: Differenz Publikation- zu Abstract-Daten: Publikation -1,218 (95% KI -1,950 bis -0,485), Abstract -1,303 (95% KI -2,030 bis -0,577).
k: Differenz Publikation- zu Abstract-Daten: Publikation -0,791 (95% KI -1,466 bis -0,117), Abstract -0,819 (95% KI -1,491 bis -0,147).
E: Exubera® . K: Kontrolle. k.A.: keine Angaben. KI: Konfidenzintervall.

4.3.4 Folgekomplikationen, Mortalität, stationäre Behandlungen

Keine der eingeschlossenen Studien war hinsichtlich des Designs und der Studiendauer darauf ausgerichtet, den Nutzen einer Behandlung mit dem inhalativen Insulin Exubera® im Vergleich zur Behandlung mit subkutanen Insulingaben bezüglich der Verhinderung mikro- und makrovaskulärer Folgekomplikationen einschließlich kardialer, zerebraler und sonstiger gefäßbedingter Morbidität und Mortalität sowie Erblindungen, terminaler Niereninsuffizienzen mit Dialysenotwendigkeit und Amputationen (Minor- und Majoramputationen) zu untersuchen.

Es bleibt daher unklar, ob Exubera® diesbezüglich positiv, negativ oder neutral im Vergleich zu subkutan verabreichtem Insulin abschneidet. Gleiches gilt für die Gesamtmortalität. Todesfälle traten nur in Studie 108 (Hollander 2004) auf (siehe auch Tabelle 14). Keine der Studien war darauf ausgelegt und geeignet, den Effekt einer Behandlung mit Exubera® auf die Gesamtsterblichkeit im Vergleich zur Behandlung mit subkutan verabreichtem Insulin darzustellen. Aus den bisher in den Studien beobachteten Mortalitätsraten lässt sich weder eine Gleichwertigkeit noch eine Überlegenheit einer der Behandlungsoptionen ableiten.

In keiner der Publikationen fanden sich Angaben zur Notwendigkeit stationärer Behandlungen aus Diabetes bezogener oder jeglicher anderer Ursache. Auch diesbezüglich bleibt der Nutzen von Exubera® unklar.

4.3.5 Hyperglykämie

Zur Häufigkeit hyperosmolarer bzw. ketoazidotischer Komata fanden sich in den Publikationen keine Angaben.

4.4 Subgruppenanalysen

4.4.1 Geschlecht

Aus den vorliegenden Daten lassen sich keine geschlechtsspezifischen Aussagen treffen. In der einzigen relevanten Studie zu Typ 2 Diabetes mellitus wurden mehr Männer als Frauen untersucht (Verhältnis etwa 2:1), während die Geschlechterverteilung bei den Studien zu Typ 1 Diabetes etwa ausgeglichen war. Es ergaben sich keine Hinweise dafür, dass die dargestellten Ergebnisse für Männer oder Frauen unterschiedlich zu werten wären.

4.4.2 Alter

Aus den vorliegenden Daten lassen sich keine altersspezifischen Aussagen treffen. Das mittlere Alter lag in allen Studien für Typ1 Diabetes mellitus zwischen 29 und 38 Jahren, in der Studie für Typ 2 Diabetes mellitus zwischen 56 und 59 Jahren. Es fanden sich keine Studien, die gezielt in speziellen Altersgruppen (z.B. bei geriatrischen Patienten) durchgeführt wurden.

Für Kinder und Jugendliche ist Exubera® nicht zugelassen. In den Studien Skyler 2005 und Quattrin 2004 wurden auch Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren eingeschlossen. Separate Untergruppenauswertungen liegen nicht vor. Es ist unklar, ob die unter 18 Jahre alten Patienten die Ergebnisse dieser Studien relevant beeinflusst haben.

4.4.3 Begleiterkrankungen, Vorliegen von Spätkomplikationen

Spezifische Aussagen zu Patientengruppen mit oder ohne bestimmte(n), bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 oder 2 auftretende(n) Begleiterkrankungen, lassen sich mit den vorliegenden Daten nicht treffen. Auch zu Patienten mit oder ohne vorliegenden Spätkomplikationen des Diabetes und Patienten mit mehr oder weniger lang bekannter Diabetesdiagnose lassen sich aus den vorliegenden Informationen keine spezifischen Aussagen ableiten. Für Patienten mit (schweren) Lungenerkrankungen können aus den relevanten Studien keinerlei Aussagen getroffen werden, da solche Patienten ausgeschlossen waren.

Bei keiner der relevanten Studien war das Vorliegen einer „Spritzenphobie“ ein spezifischer Einschlussgrund. Insofern lässt sich aus den vorliegenden Informationen keine Aussage darüber treffen, ob sich bei dieser speziellen Patientengruppe durch eine Behandlung mit Exubera® ein patientenrelevanter Nutzen ergibt.

4.5 Aspekte der Umsetzung in den Versorgungsalltag

Schulungsprogramme

Eine Implementierung des neuartigen Exubera®-Inhalationssystems erfordert neben der weiterhin notwendigen strukturierten Schulung bzgl. aller Aspekte einer intensivierten oder konventionellen Insulintherapie eine zusätzliche strukturierte Schulungsmaßnahme im Hinblick auf die Anwendung der neuen Insulin-Inhalationsapparatur für Patienten und deren Angehörige sowie das medizinische Fachpersonal (Ärzte und Assistenzpersonal). Entsprechende Anforderungen sind auch Bestandteil der Zulassungsmodalitäten in Europa [39]. Ob die dort genannten Anforderungen in den relevanten klinischen Studien mit Exubera® erfüllt waren, ist unklar. Trotz mehrfacher Nachfrage wurden die Schulungsmaterialien von der Firma Pfizer nicht offen gelegt. Schulungsprogramme sollten nach den Anforderungen der EMA folgende Punkte beinhalten [39]:

1. Die Notwendigkeit eines einheitlichen Standard-Inhalationsverfahrens mit dem Ziel einer optimalen wie auch gleichmäßigen Substanzabgabe.
2. Den sorgfältigen Umgang mit dem Insulin-Inhalationsgerät.
3. Hypoglykämie.
4. Die fehlende Äquivalenz der 1-mg- und der 3-mg-Dosis.
5. Die Größe der Titrationsschritte und die entsprechenden Vorsichtsmaßnahmen.
6. Die Veränderungen der Lungenfunktion und die Notwendigkeit einer Überwachung der Lungenfunktion.
7. Der Einfluss des Rauchens auf die Pharmakokinetik.
8. Seltene pulmonale Ereignisse.
9. Erhöhung von Insulin-Antikörpern.
10. Empfehlungen für besondere Patientengruppen: bestehende Lungenerkrankungen wie Asthma und COPD, Herzinsuffizienz, Schwangerschaft, Kinder und Jugendliche.

Das von der Firma Pfizer vorgelegte Patientenhandbuch (Stand: November 2005) erfüllt diese Anforderungen nicht vollständig. So fehlt beispielsweise der Hinweis darauf, dass unter Exubera® häufig Insulinantikörper gebildet werden. Ebenso findet sich keine Titrationstabelle zur Unterstützung der eigenständigen Dosistitration. Es ist anzunehmen, dass auf Grund fehlender Dosisäquivalenz der 1-mg- und 3-mg-Blister bei der Dosistitration häufig ein Rückgriff auf solche Tabellen notwendig ist. Auch ein Hinweis auf seltene pulmonale Ereignisse fehlt. Letztlich bleibt aus den vorliegenden Informationen unklar, ob im Falle einer Markteinführung Schulungsprogramme für Patienten und medizinische Fachkreise vorliegen werden, die den adäquaten Umgang mit dem Gerät im Alltag ermöglicht. Da, wie bei der subkutanen Insulintherapie im Allgemeinen auch bei der inhalativen Insulintherapie im Speziellen, diese Behandlungen als integraler Bestandteil des Managements des Typ 1 und Typ 2 Diabetes mellitus anzusehen sind, bedarf es für die Beantwortung dieser Fragestellung adäquater Studien zur Evaluation solcher komplexer Interventionen im primärärztlichen

Versorgungsrahmen. Solche Studien wurden mit der vorliegenden Literaturrecherche nicht identifiziert.

Spezielle Patientengruppen

Bei Einführung des neuartigen Exubera®-Inhalationssystems erscheint eine strenge Beachtung der bisherigen Datenlage insbesondere bzgl. der Risikogruppe von Patienten mit Lungenerkrankungen wie auch Rauchern wesentlich. Aus den vorliegenden relevanten Studien wurden solche Patienten generell ausgeschlossen. Damit sind z.B. Patienten mit Asthma bronchiale, Patienten mit COPD und Menschen mit überempfindlichem Bronchialsystem die Auswirkungen einer langfristigen inhalativen Insulintherapie derzeit nicht abschätzbar. Langzeitergebnisse bzgl. möglicher unerwünschter, insbesondere pulmonaler Effekte aus randomisierten kontrollierten Studie liegen bis dato nicht vor. Auch kurzfristige negative Effekte sind bei den vorgenannten Patientengruppen nicht auszuschließen. So kann durch die Anwendung kurzwirksamer Betasympatomimetika die Pharmakokinetik von Exubera® beeinflusst werden [11]. Bei Rauchern ist eine erhebliche Gefährdung durch die Anwendung von Exubera® nicht auszuschließen, da Rauchen einen deutlichen Einfluss auf die Pharmakokinetik mit der Gefahr schwerer Hypoglykämien hat [11].

Die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen ist generell nicht zugelassen.

5. Diskussion

Die vorliegende systematische Bewertung der mit Exubera® durchgeführten, relevanten Studien zeigt eine insgesamt unzureichende Datenlage auf.

Zu Typ 2 Diabetes mellitus liegt keine einzige Studie vor, in der Exubera® im Rahmen eines identischen Therapieregimes mit subkutanem Insulin verglichen wurde. Lediglich eine Studie verglich überhaupt Exubera® mit subkutanem Insulin, wobei sich die Behandlungsregime unterschieden (intensivierte vs. konventionelle Insulintherapie). Dennoch traten bei vergleichbarer Blutzuckersenkung mehr schwerwiegende Hypoglykämien unter Exubera® als unter subkutanem Insulin auf. Aus dieser Studie lässt sich nicht ableiten, ob Exubera® im Rahmen identischer Therapieregime bei Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus eine gleichwertige, vor allem sichere Alternative zu subkutanem Humaninsulin darstellt. Einer geringeren Gewichtszunahme von im Mittel 1,3 kg über 24 Wochen stehen unter anderem Husten und die Bildung von Insulinantikörpern als häufig auftretende unerwünschte Ereignisse gegenüber. Darüber hinaus lässt sich die pulmonale Langzeitsicherheit aus den publizierten Daten nicht belegen, im Gegenteil deuten die, zum Teil diskrepanten, Ergebnisse apparativer Untersuchungen in den Publikationen auf ein pulmonales Gefährdungspotenzial hin. Dies spiegelt sich auch in der Fachinformation der Europäischen Zulassungsbehörde und den genannten Anforderungen an Schulungsprogramme wider [13].

Für Patienten mit Typ 1 Diabetes mellitus fanden sich lediglich zwei Studien in denen Exubera® im Rahmen einer intensivierten Insulintherapie mit subkutanem Insulin verglichen wurde. Von diesen schloss die größte nahezu 40% Kinder und Jugendliche ein, für die Exubera® nicht zugelassen ist, ohne dass die Ergebnisse für erwachsene Patienten separat dargestellt wurden. Es bleibt unklar, ob sich die Ergebnisse zu Exubera® aus dieser Studie für erwachsene Patienten insgesamt besser oder schlechter darstellen. Die derzeitige publizierte Studienlage zeigt, dass schwerwiegende Hypoglykämien trotz vergleichbarer Blutzuckersenkung im Rahmen einer intensivierten Insulintherapie unter Exubera® statistisch signifikant häufiger auftreten als unter subkutanem Insulin. Für die Behandlung des Typ 1 Diabetes mellitus im Rahmen einer intensivierten Insulintherapie ergibt sich aus der derzeit publizierten Studienlage kein Anhalt für einen Zusatznutzen von Exubera® gegenüber subkutanem Humaninsulin, jedoch für ein höheres Schadenpotenzial. Darüber hinaus gelten die oben getroffenen Aussagen zur fraglichen pulmonalen Langzeitsicherheit entsprechend [13]. Unter Berücksichtigung der im Zulassungstext für Typ 1 Diabetes besonders betonten *sorgfältigen Nutzen-Risiko-Abwägung* [13] lässt sich aus den publizierten Daten derzeit keine Gruppe von Patienten mit Typ 1 Diabetes ableiten, bei der eine solche Abwägung positiv ausfallen würde. Einzig die totale Ablehnung subkutaner Injektionen wäre in diesem Zusammenhang auf Grund der dadurch entstehenden vitalen Gefährdung des Patienten als Grund für eine Behandlung mit Exubera® plausibel.

Bzgl. wesentlicher Aspekte bei der Umsetzung in den Versorgungsalltag bleiben praktisch alle relevanten Fragen offen. So ist unklar, in welcher Intensität die Patienten in den Studien

geschult wurden, sowohl speziell bzgl. des Umgangs mit dem Inhalationsgerät als auch allgemein bzgl. der generellen Aspekte der Insulinbehandlung. Diesbezügliche Anfragen wurden von der Firma Pfizer nicht adäquat beantwortet. Die übermittelten Handbücher können den in den Studien verwandten Materialien nicht vollständig entsprechen, da auch mündliche Anweisungen und audiovisuelle Materialien zur Anwendung kamen. Sie decken darüber hinaus die von der Europäischen Zulassungsbehörde vorgeschlagenen Schulungsinhalte nicht vollständig ab. Es ist unklar, ob bei der Einführung von Exubera® die Handbücher in der vorliegenden Version zur Anwendung kommen werden. Auch ist unklar, ob es zum Zeitpunkt der Markteinführung ein Schulungs- und Behandlungsprogramm geben wird, das hinsichtlich der Gewährleistung einer adäquaten Handhabung des Gerätes einschließlich der Insulindosierung etc. evaluiert wurde, so dass von einer sicheren Anwendung in der Zielpopulation ausgegangen werden kann. Sofern dies nicht der Fall ist, muss dies als weiterer, wesentlicher Unsicherheitsfaktor bzgl. der Sicherheit der Anwendung von Exubera® angesehen werden.

Die Frage, ob und in welchem Umfang Spritzen zum Selbstaufziehen oder Pensysteme in den Studien zur Anwendung kamen, bleibt letztlich unbeantwortet. Es liegen jedoch mehrere Hinweise dafür vor, dass Pensysteme zumindest in den in Nordamerika durchgeführten Studien vergleichsweise selten benutzt wurden. Damit wird die Übertragbarkeit der Ergebnisse dieser Studien generell in Frage gestellt. Relevant erscheint in diesem Zusammenhang die Aussage der Firma Pfizer, dass „eine Unterscheidung der Patientenpräferenz (PRO) zwischen inhalierbarem Insulin auf der einen Seite und Pen- bzw. Spritzen-appliziertem Insulin auf der anderen Seite mit diesen Studien nicht möglich und auch nicht angestrebt worden war“. Damit widerspricht die Firma Pfizer zwar der von vielen Fachexperten in Reviews zu Exubera® geäußerten Ansicht (siehe auch Anhang A.3), die Aussage erscheint aber auf Grund des generellen Designs der Studien mit Ausrichtung auf Wirksamkeitsparameter, nicht verblindeter Durchführung, zum Teil nicht durch die jeweilige Therapie begründete hohe Frequenz der Blutzuckerselbstmessung bei den mit subkutanem Insulin behandelten Patienten etc., plausibel.

Es ist vor der breiten Verordnung von Exubera® in Deutschland zu fordern, dass eine adäquate, randomisierte Interventionsstudie durchgeführt wird, die den offenen Fragen bzgl. der Umsetzung in den Versorgungsalltag Rechnung trägt. Dies könnte eine „simple Real World RCT“ mit randomisierter Zuordnung zu zwei Behandlungsgruppen (Exubera® vs. subkutaner Insulintherapie) unter den in Deutschland gegebenen Bedingungen einschließlich Durchführung evaluerter Schulungsprogramme, gebräuchlicher Art der subkutanen Insulinapplikation etc. gewährleisten. Eine randomisierte „Real-World“ Studie mit primär gesundheitsökonomischer Fragestellung ist in Planung und kann von ihrem Grundsatz her als Beispiel dienen [40].

Es bleibt abschließend zu erwähnen, dass der vorliegende Rapid Report ausschließlich auf publizierten Informationen zu Exubera® beruht. Studienberichte bislang nicht vollständig veröffentlichter Studien wurden bei der Firma Pfizer nicht angefragt, dies war auch im Erstellungsprozess nicht vorgesehen. Aus den von der US-Amerikanischen

Zulassungsbehörde FDA für die Öffentlichkeit bereit gestellten Dokumenten [15,16,41] ergeben sich eine Vielzahl von relevanten Fragen zu Exubera®, die sich, wenn überhaupt, nur unter Hinzuziehung der ausführlichen, bislang unpublizierten Studienberichte zu den mit Exubera® durchgeführten Studien beantworten lassen. Dazu zählen unter anderem Fragen der pulmonalen Sicherheit (z.B. Ergebnisse der Studie 1027), die klinische Relevanz der Bildung von Insulinantikörpern, Unterschiede in der Sicherheit und Wirksamkeit bei Erwachsenen auf der einen und Kindern bzw. Jugendlichen auf der anderen Seite etc. Auch wesentliche Aspekte der Bewertung der relevanten Studien könnten sich ggf. unter Hinzuziehung der Studienberichte anders darstellen. So wird in dem Dokument „Initial clinical review for inclusion in advisory committee briefing“ [15] darauf hingewiesen, dass die Zahl der Studienabbrecher auf Grund unerwünschter Ereignisse unter Exubera® vermutlich höher ist als publiziert, da nach Angaben der Autorin des Dokuments in vielen Fällen von einer Fehlklassifikation, insbesondere zu Gunsten von Exubera®, auszugehen ist. Auf der anderen Seite wird in einem „vorläufigen Modell“ der FDA die statistische Signifikanz bzgl. schwerer Hypoglykämien in der Studie 107 in Frage gestellt. Auch wird in diesem Dokument darauf hingewiesen, dass die in den Studien beobachteten schwerwiegenden Hypoglykämien gehäuft in den frühen Morgenstunden aufgetreten sind und der Blutzuckerwert häufig deutlich unterhalb des vorgegebenen Zielbereichs lag. Diese Angaben deuten auf eine relevante Erhöhung des Risikos nächtlicher Hypoglykämien unter Exubera® hin, sie sind allerdings für eine abschließende diesbezügliche Bewertung nicht ausreichend. Schließlich geht aus den Dokumenten hervor, dass neben den publizierten Per-Protokoll-Analysen auch Intention-To-Treat-Analysen geplant und durchgeführt worden sind. Es ist derzeit unklar, in wie weit sich durch zusätzliche, bislang nicht publizierte Informationen eine andere Wertung der Studienergebnisse ergibt.

Zusammenfassend ist zu empfehlen, kurzfristig eine weitergehende Bewertung von Exubera® auch auf Grundlage unpublizierter Daten vorzunehmen, sofern solche Informationen von der Firma Pfizer bereitgestellt werden.

6. Literatur

1. World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Geneva: WHO/NCD/NCS/99.2; 1999.
2. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of longterm complications in insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med 1993; 329(14): 977-986.
3. Dreyer M, Berger M, Kiess W, Lüdecke HJ, Redaelli M, Schatz H, et al. Evidenzbasierte Leitlinie der Deutschen Diabetes Gesellschaft - Therapie des Diabetes mellitus Typ 1. Scherbaum WA, Landgraf R., ed.. http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/redaktion/mitteilungen/leitlinien/therapie_typ1.pdf; Zugriff am 15.3.2006.
4. Mühlhauser I, Berger M. Patient education - evaluation of a complex intervention. Diabetologia 2002; 45(12): 1723-1733.
5. Sämman A, Mühlhauser I, Bender R, Kloos C, Müller UA. Glycaemic control and severe hypoglycaemia following training in flexible, intensive insulin therapy to enable dietary freedom in people with type 1 diabetes: a prospective implementation study. Diabetologia 2005; 48(10): 1965-1970.
6. Nationales Programm für Versorgungs-Leitlinien bei der Bundesärztekammer. Nationale Versorgungsleitlinie Diabetes mellitus Typ 2. 1. Auflage, 2002. Korrigierte Version vom 01.04.2003. <http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/pdf/nvldiabetes.pdf>; Zugriff am 15.3.2006.
7. Jörgens V, Grüßer M. Behandlungs- und Schulungsprogramm für Typ-2-Diabetiker, die Insulin spritzen. Curriculum. Deutscher Ärzteverlag, Köln. 2004.
8. Hunt LM, Valenzuela MA, Pugh JA. NIDDM patients' fears and hopes about insulin therapy. The basis of patient reluctance. Diabetes Care 1997; 20(3): 292-298.
9. Scholze A. Angst vor Insulintherapie bei Typ-2-Diabetikern. Dissertation. Erlangen: Otto-Friedrich-Universität Bamberg; 2005.
10. Rau JL. Determinants of patient adherence to an aerosol regimen. Respir Care 2005; 50(10): 1346-1356.
11. EMEA. Summary of product characteristics for "Exubera". 2006. http://pharmacos.eudra.org/F2/register/2006/2006012410856/annexes_exubera_aut_special_mah_en.pdf; Zugriff am 14.2.2006.
12. Quattrin T. Inhaled insulin: recent advances in the therapy of Type 1 and 2 diabetes. Expert Opin Pharmacother 2004; 5(12): 2597-2604.
13. EMEA. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels "Exubera". 2006. http://pharmacos.eudra.org/F2/register/2006/2006012410856/annexes_exubera_aut_special_mah_de.pdf; Zugriff am 14.2.2006.
14. Pfizer. Exubera®: Advisory Committee Briefing Document. 8. September 2005. http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/05/briefing/2005-4169B1_01_01-Pfizer-Exubera.pdf; Zugriff am 15.1.2006.
15. Mahoney KM. Initial clinical review for inclusion in advisory committee briefing content. NDA 21868 N 000. Exubera® (inhaled human insulin). Food and Drug Administration (FDA). http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/05/briefing/2005-4169B1_02_07-FDA-Clin-Efficacy.pdf; Zugriff am 2.2.2006

16. Mele J. Statistical review and evaluation – clinical studies. NDA 21-868. Exubera® (insulin [rDNA origin] powder for oral inhalation). Food and Drug Administration (FDA). http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/05/briefing/2005-4169B1_02_05-FDA-Clin-Stats-Efficacy.pdf; Zugriff am 2.2.2006.
17. Hollander PA, Blonde L, Rowe R, Mehta AE, Milburn JL, Hershon KS, et al. Efficacy and safety of inhaled insulin (exubera) compared with subcutaneous insulin therapy in patients with type 2 diabetes: results of a 6-month, randomized, comparative trial. *Diabetes Care* 2004; 27(10): 2356-2362.
18. Belanger, A. for the Exubera Phase III Study Group. Efficacy and safety of inhaled insulin (Exubera) compared to subcutaneous insulin therapy in patients with type 2 diabetes: results of a 6-month, randomized, comparative trial: P-808. *Diabetologia* 2002; 45(Suppl 2): A260-A261.
19. Testa MA, Turner RR, Hayes JF, Simonson DC. Patient satisfaction with insulin therapy in type 2 diabetes: a randomized trial of injectable vs. inhaled insulin: P544. *Diabetes* 2002; 51(Suppl 2): A135.
20. Skyler JS, Weinstock RS, Raskin P, Yale JF, Barrett E, Gerich JE, et al. Use of inhaled insulin in a basal/bolus insulin regimen in type 1 diabetic subjects: a 6-month, randomized, comparative trial. *Diabetes Care* 2005; 28(7): 1630-1635.
21. Skyler JS for the Exubera Phase III Study Group. Efficacy and safety of inhaled insulin (Exubera) compared to subcutaneous insulin therapy in an intensive insulin regimen in patients with type 1 diabetes: results of a 6-month, randomized, comparative trial: P540. *Diabetes* 2002; 51(Suppl 2): A134.
22. Skyler, J.S. for the Exubera Phase III Study Group. Efficacy and safety of inhaled insulin (Exubera) compared to subcutaneous insulin therapy in an intensive insulin regimen in patients with type 1 diabetes: results of a 6-month, randomized, comparative trial: P45. *Diabetologia* 2002; 45(Suppl 2): A17.
23. Heise T, Bott S, Tusek C, Stephan J-, Kawabata T, Finco-Kent D, et al. The effect of insulin antibodies on the metabolic action of inhaled and subcutaneous insulin: A prospective randomized pharmacodynamic study. *Diabetes Care* 2005; 28(9): 2161-2169.
24. Heise T, Tusek C, Stephan JA, Krasner A, Landschulz WH, Sha S, et al. Insulin antibodies with inhaled insulin (Exubera): no evidence for impact on postprandial glucose control: P463. *Diabetes* 2004; 53(Suppl 2): A109.
25. Quattrin T, Belanger A, Bohannon NJ, Schwartz SL, Exubera Phase III Study Group. Efficacy and safety of inhaled insulin (Exubera) compared with subcutaneous insulin therapy in patients with type 1 diabetes: results of a 6-month, randomized, comparative trial. *Diabetes Care* 2004; 27(11): 2622-2627.
26. Testa MA. Patient satisfaction and quality of life in type 1 diabetes: a randomized trial of injectable vs. inhaled insulin. *Diabetes* 2001; 50(Suppl 2): A45.
27. Quattrin T. Efficacy and safety of inhaled insulin (Exubera) compared to conventional subcutaneous insulin therapy in patients with Type 1 diabetes: results of a 6-month, randomised, comparative trial: P809. *Diabetologia* 2002; 45(Suppl 2): A261.
28. Turner RR, Testa MA. Using structural equation models (SEM) to interpret treatment satisfaction and quality of life data: the case for inhaled insulin. *Qual Life Res* 2001; 10: 222.
29. Su M, Testa MA, Turner RR, Simonson DC. The relationship between regimen burden and psychological well being in persons with type 1 diabetes: inhaled vs. injectable insulin: P1843. *Diabetes* 2002; 51(Suppl 2): A448-A449.
30. Dumas R, England RD, Riese, R.J., Teeter, J.G. for the Exubera Phase 3 Study Group. Exubera is well tolerated and achieves tight glycemic control in patients with type 1 diabetes: P355-OR. *Diabetes* 2005; 54(Suppl 1): A87.

31. Dumas R, Krasner AS, England RD, Riese RJ, Teeter, J.G. for the Exubera Phase III Study Group. Immunologic response to exubera in patients with Type 1 Diabetes is not associated with functional evidence of airway sensitization: P437. *Diabetes* 2005; 54(Suppl 1): A108.
32. Krasner A, Teeter JG. Time-course of development of insulin antibodies does not correlate with changes in pulmonary function tests observed during inhaled insulin therapy. *American Thoracic Society 2005 International Conference*; May 20-25; San Diego, California 2005: B68.
33. Norwood P, Dumas R, England D, Riese RJ, Teeter, J.G. on behalf of the Exubera Phase III Study Group. Inhaled insulin (Exubera) achieves tight glycemic control and is well tolerated in patients with type 1 diabetes: P-73. *Diabetologia* 2005; 48(Suppl 1): A30.
34. Teeter JG. Chronically inhaled insulin treatment of patients with diabetes is not associated with functional evidence of airway sensitization. *American Thoracic Society 2005 International Conference*; May 20-25; San Diego, California 2005: B68.
35. Heise T, Bott S, Tusek C, Stephan J, Kawabata T, Finco-Kent D, et al. The effect of insulin antibodies on the metabolic action of inhaled and subcutaneous insulin: Response to Chantelau et al. *Diabetes Care* 2006; 29(2): 477-478.
36. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998; 352(9131): 837-853.
37. National Prescribing Centre and Wessex Drug and Medicines Information Centre. Inhaled insulin (Exubera) for type 1 and type 2 diabetes. 2005.
<http://www.ukmi.nhs.uk/NewMaterial/Secure/Inhaled%20Insulin.pdf>; Zugriff am 17.2.2006.
38. Mehta M, Vincze G, Lopez DA. Emerging technologies in diabetes care. *US Pharmacist* 2002; 27(11).
<http://www.uspharmacist.com/index.asp?show=article&page=8:995.htm>; Zugriff am 20.2.2006.
39. EMEA. Bedingungen oder Einschränkungen hinsichtlich der sicheren und wirksamen Anwendung des Arzneimittels zur Umsetzung durch die Mitgliedsstaaten.
http://pharmacos.eudra.org/F2/register/2006/2006012410857/annex_exubera_aut_special_ms_de.pdf;
Zugriff am 14.2.2006.
40. Freemantle N, Blonde L, Bolinder B, et al. Real-world trials to answer real-world questions. *Pharmacoeconomics* 2005; 23(8): 747-754.
41. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research. Endocrinologic and Metabolic Drugs Advisory Committee. Volume I. Advisory Panel Meeting – Transcript. Thursday, September 8, 2005. Silver Spring, Maryland.
<http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/05/transcripts/2005-4169T1.pdf>; Zugriff am 1.2.2006.

Anhang A.1: Nicht relevante Phase-3- / Phase-2-Studien

In den Tabellen A.1-1 und A.1-2 sind Phase-3- und Phase-2-Studien mit Exubera® aufgeführt, die bei erwachsenen Patienten durchgeführt wurden, aber den Einschlusskriterien des Berichts bzgl. der Intervention / Kontrolle nicht entsprachen. Im Anschluss daran sind die Zitate der zu diesen Studien identifizierten Publikationen einschließlich Kongressabstracts aufgelistet.

Tabelle A.1-1: Nicht relevante Phase-3-Studien – Übersicht

Publikation Stuftennummer	Studiendesign	Diabetes-Typ	Behandlungsgruppen	Primäres Zielkriterium	Ausschlussgrund
Rosenstock 2005 109	RCT, parallel, offen	Typ 2, unzureichende Einstellung unter OAD	1. Exubera® Monotherapie 2. Exubera® + OAD aus der Vorbehandlung 3. OAD aus der Vorbehandlung	Änderung des HbA _{1c}	Vergleich nicht relevant (Exubera® versus OAD)
De Fronzo 2005 110	RCT, parallel, offen	Typ 2, unzureichende Einstellung unter Diät/Bewegung	1. Exubera® Monotherapie 2. OAD (Rosiglitazon)	Anteil Patienten mit HbA _{1c} < 8%	Vergleich nicht relevant (Exubera® versus OAD); keine „OAD-Versager“
Keine Volltext- publikation 1001	RCT, parallel, offen	Typ 2, unzureichende Einstellung unter Sulfonylharnstoff	1. Exubera® + OAD (Sulfonylharnstoff) 2. OAD (Metformin + Sulfonylharnstoff)	Änderung des HbA _{1c} / Verträglichkeit	Vergleich nicht relevant (Exubera® versus OAD)
Keine Volltext- publikation 1002	RCT, parallel, offen	Typ 2, unzureichende Einstellung unter Metformin	1. Exubera® + OAD (Metformin) 2. OAD (Glilbenclamid + Metformin)	Änderung des HbA _{1c} / Verträglichkeit	Vergleich nicht relevant (Exubera® versus OAD)

HbA_{1c}: glykosyliertes Hämoglobin A_{1c}; OAD: orale Antidiabetika. RCT: randomised controlled trial.

(Fortsetzung)

Tabelle A.1-2: Nicht relevante Phase-2-Studien – Übersicht

Studie Stuidentnummer	Studiendesign	Diabetes-Typ	Behandlungsgruppen	Primäres Zielkriterium	Ausschlussgrund
Skyler 2001 102	RCT, parallel, offen	Typ 1	1. Exubera® + UL (intensivierte Insulintherapie) 2. subkutan Insulin aus der Vorbehandlung (diverse Therapieregime)	Änderung des HbA _{1c}	alte Insulinformulierung
Cefalu 2001 103	RCT, parallel, offen	Typ 2, unter Insulintherapie	1. Exubera® + UL (intensivierte Insulintherapie) 2. subkutan Insulin aus der Vorbehandlung (diverse Therapieregime)	Änderung des HbA _{1c}	alte Insulinformulierung
Weiss 2003 104	RCT, parallel, offen	Typ 2, unzureichende Einstellung unter OAD	1. Exubera® + OAD aus der Vorbehandlung 2. OAD aus der Vorbehandlung (Sulfonylharnstoff und/oder Metformin)	Absenkung des HbA _{1c} > 1%	alte Insulinformulierung; kein Insulinvergleich

BMI: body mass index. HbA_{1c}: glykosyliertes Hämoglobin A_{1c}. OAD: orale Antidiabetika. RCT: randomised controlled trial. UL: Ultralente.

Nicht relevante Phase-3-Studien:

Studie 109, Rosenstock 2005

Volltext

- Rosenstock J, Zinman B, Murphy LJ, Clement SC, Moore P, Bowering CK, et al. Inhaled insulin improves glycemic control when substituted for or added to oral combination therapy in type 2 diabetes: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2005; 143(8): 549-558.

Abstract

- Cefalu, W.T. for the Exubera Phase III Study Group. Mealtime rapid-acting inhaled insulin (Exubera) improves glycaemic control in patients with type 2 diabetes failing combination oral agents: a 3 month, randomized, comparative trial: P807. *Diabetologia* 2002; 45(Suppl 2) :A260.
- Rosenstock, J. for the Exubera Phase III Study Group. Mealtime rapid-acting inhaled insulin (Exubera) improves glycemic control in patients with type 2 diabetes failing combination oral agents: a 3-month, randomized, comparative trial: P535. *Diabetes* 2002; 51(Suppl 2): A132-A133.
- Simonson DC. Treatment satisfaction and preferences in type 2 diabetes: a randomized controlled trial of oral agents versus inhaled insulin. *Diabetes* 2001; 50 (Suppl 2): A131.

Studie 110, De Fronzo 2005

Volltext

- DeFronzo RA, Bergenstal RM, Cefalu WT, Pullman J, Lerman S, Bode BW, et al. Efficacy of inhaled insulin in patients with type 2 diabetes not controlled with diet and exercise - A 12-week, randomized, comparative trial. *Diabetes Care* 2005; 28(N8): 1922-1928.

Abstract

- Bergenstal, R.M. for the Exubera Phase III Study Group. Efficacy and safety of inhaled insulin (Exubera) compared with rosiglitazone in type 2 diabetes patients not optimally controlled on diet and exercise; results of a 3-month, randomized, comparative trial: P801. *Diabetologia* 2003; 46(Suppl 2).
- DeFronzo, R.A. for the Exubera Phase III Study Group. Efficacy and safety of inhaled insulin (Exubera) compared with rosiglitazone in type 2 diabetes patients not optimally controlled on diet and exercise: results of a 3-month, randomized, comparative trial: P162-OR. *Diabetes* 2003; 52(Suppl 1): A38.

Studie 1001 (keine Volltextpublikation)

Abstract

- Testa MA, Turner RR, Hayes JF, Scranton RE, Simoson DC. Satisfaction and quality of life with sulfonylurea plus either Metformin or Exubera: an international randomized phase 3 trial: P487. *Diabetes* 2004; 53(Suppl 2): A115.
- Testa MA, Turner RR, Hayes JF, Scranton RE, Simoson DC. An international trial of sulfonylurea plus either Metformin or Exubera: impact on quality of life and treatment satisfaction: P9. *Diabetologia* 2004; 47(Suppl 1).

1002 (keine Volltextpublikation)

Abstract

- Simonson DC, Turner RR, Hayes JF, Scranton RE, Testa MA. Improving quality of life in type 2 diabetes when Exubera is added after failure on Metformin: a multicenter, international trial: P865. *Diabetologia* 2004; 47(Suppl 1).
- Testa MA, Hayes JF, Turner RR, Simoson DC. Quality of life improvements in type 2 diabetes when Exubera is added after failure on Metformin monotherapy: an international randomized phase 3 trial: P1831. *Diabetes* 2004; 53(Suppl 2): A437.

Nicht relevante Phase-2-Studien

Studie 102, Skyler 2001

Volltext

- Gerber RA, Cappelleri JC, Kourides IA, Gelfand RA. Treatment Satisfaction With Inhaled Insulin in patients With Type 1 Diabetes. A randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2001;24(9):1556-1559.
- Skyler JS, Cefalu WT, Kourides IA, Landschulz WH, Balagtas CC, Cheng SL, et al. Efficacy of inhaled human insulin in type 1 diabetes mellitus: a randomised proof-of-concept study. *Lancet* 2001; 357(9253): 331-335.

Zusatzpublikation

- Gale EAM. Two cheers for inhaled insulin. *Lancet* 2001; 357(9253): 324-325.
- Nagaoka T, Miyakoshi H. Inhaled insulin in type 1 diabetes. *Lancet* 2001; 357(9272): 1979.

Studie 103, Cefalu 2001

Volltext

- Cappelleri JC, Cefalu WT, Rosenstock J, Kourides IA, Gerber RA. Treatment Satisfaction in Type 2 Diabetes: A Comparison Between an INhaled Insulin Regimen and a Subcutaneous Insulin Regimen. *Clinical Therapeutics* 2002;24(4):552-564.
- Cefalu WT, Skyler JS, Kourides IA, Landschulz WH, Balagtas CC, Cheng S, et al. Inhaled human insulin treatment in patients with type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 2001;134(3): 203-207.
- Cefalu WT, Skyler JS, Kourides IA, Landschulz WH, Balagtas CC, Cheng S, et al. Inhaled human insulin treatment in patients with type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 2001; 134(3): 203-207.

Zusatzpublikation

- Cefalu WT. Inhaled insulin: a proof-of-concept study. *Ann Intern Med* 2001;134(9 Pt 1): 795.
- Nathan DM. Inhaled Insulin for Type 2 Diabetes: solution or Distraction? *Ann Intern Med* 2001; 134(3): 242-244.

Studie 104, Weiss 2003

Volltext

- Weiss SR, Cheng SL, Kourides IA, Gelfand RA, Landschulz WH, Inhaled Insulin Phase II Study Group. Inhaled insulin provides improved glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with oral agents: a randomized controlled trial. *Arch Intern Med* 2003; 163(19): 2277-2282.

Übergreifend zu den Studien 102 und 103:

Volltext

- Rosenstock J, Cappelleri JC, Bolinder B, Gerber RA. Patient satisfaction and glycemic control after 1 year with inhaled insulin (Exubera) in patients with type 1 or type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004 27(6): 1318-1323.

Abstract

- Gerber RA et al. Balancing compliance, patient satisfaction and improved glycaemic control in patients with type 1 and type 2 diabetes: long-term studies with inhaled insulin (Exubera): P751. *Diabetologia* 2002; 45(Suppl 2):A240.

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

Nicht Exubera

1. Elliott RB, Edgar BW, Pilcher CC, Qusted C, McMaster J. Parenteral absorption of insulin from the lung in diabetic children. *Aust Paediatr J* 1987; 23(5): 293-297.
2. Laube BL, Georgopoulos A, Adams GK, III. Preliminary study of the efficacy of insulin aerosol delivered by oral inhalation in diabetic patients. *JAMA* 1993; 269(16): 2106-2109.
3. Wigley FW, Londono JH, Wood SH, Shipp JC, Waldman RH. Insulin across respiratory mucosae by aerosol delivery. *Diabetes* 1971; 20(8): 552-556.
4. Laube BL, Benedict GW, Dobs AS. Time to peak insulin level, relative bioavailability, and effect of site of deposition of nebulized insulin in patients with noninsulin-dependent diabetes mellitus. *J Aerosol Med* 1998; 11(3): 153-173.
5. Himmelman A, Jendle J, Mellen A, Petersen AH, Dahl UL, Wollmer P. The impact of smoking on inhaled insulin. *Diabetes Care* 2003; 26(3): 677-682.
6. Raman PG, Prasad RS. Preliminary study of aerosol delivered insulin by oral inhalation in NIDDM. *J Assoc Physicians India* 2000; 48(2): 264-265.
7. Inoue K, Yoshioka K. Pulmonary administration of insulin as an aerosol. *Chest* 1999; 116(2): 581-582.
8. Mecikalski M. Insulin by inhalation? *Chest* 1999; 116(2): 581.

Kein Diabetes mellitus

1. Heinemann L, Traut T, Heise T. Time-action profile of inhaled insulin. *Diabet Med* 1997; 14(1): 63-72.
2. Heise T, Rave K, Bott S, Sha S, Willawize SA, Carroll RS, et al. Time action profile of an inhaled insulin preparation in comparison to insulin lispro and regular insulin (P39-OR). *Diabetes* 2000; 49(Suppl 1): A10.
3. Wise SD et al. Smoking increases the bioavailability of inhaled insulin but relative insulin resistance ameliorates differences in action: P12. *Diabetologia* 2001; 44(Suppl 1): A5.
4. Sha S, Becker RH, Willawize SA, Schumacher DA, Lee JD, Carroll RS, et al. The effect of smoking cessation on the absorption of inhaled insulin (Exubera): P538. *Diabetes* 2002; 51(Suppl 2): A133.
5. Becker RHA, Sha S, Frick AD, Piechatzek R. The effect of smoking cessation and subsequent resumption on absorption of inhaled insulin (Exubera): P160-OR. *Diabetes* 2003; 52(Suppl 1).
6. Becker RHA, Sha S, Frick AD, Piechatzek R. The effect of smoking cessation and subsequent resumption on absorption of inhaled insulin (Exubera): P803. *Diabetologia* 2003; 46(Suppl 2).
7. Heinemann L, Klappoth W, Rave K, Hompesch B, Linkeschowa R, Heise T. Intra-individual variability of the metabolic effect of inhaled insulin together with an absorption enhancer. *Diabetes Care* 2000; 23(9): 1343-1347.

Keine RCT

1. Klonoff DC. Inhaled insulin. *Diabetes Technol Ther* 1999; 1(3): 307-313.
2. Heinemann L, Pflutzner A, Heise T. Alternative routes of administration as an approach to improve insulin therapy: update on dermal, oral, nasal and pulmonary insulin delivery. *Curr Pharm Des* 2001; 7(14): 1327-1351.
3. Bindra S, Rosenstock J, Cefalu WT. Inhaled insulin: a novel route for insulin delivery. *Expert Opin Investig Drugs* 2002; 11(5): 687-691.
4. Patton JS. Deep-lung delivery of therapeutic proteins. *Chemtech* 1997; 27: 34-38.
5. Freemantle N, Blonde L, Bolinder B, Hompesch M, Duhot D, Eggertsen, R. et al. Inhaled Insulin (Exubera) leads to a greater potential acceptance of insulin therapy in patients with uncontrolled type 2 diabetes: P1950-PO. *Diabetes* 2004; 53(Suppl 2).

6. Cappelleri JC, Gerber RA, Kourides IA, Gelfand RA. Development and factor analysis of a questionnaire to measure patient satisfaction with injected and inhaled insulin for type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23(12): 1799-1803.
7. Bilous R. Overall satisfaction increased more with inhaled insulin than with subcutaneous insulin in type 1 diabetes. *ACP J Club* 2002; 136(3): 101.
8. Freemantle N, Blonde L, Duhot D, Hompesch M, Eggertsen R, Hobbs FDR, et al. Availability of inhaled insulin promotes greater perceived acceptance of insulin therapy in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28(2): 427-428.
9. Göke B. Vorstellung der Reale-Welt-Studien für inhalatives Insulin [Inhalative insulin in the real world]. *Dtsch Med Wochenschr* 2005; 130(Suppl 2): S91-S94.
10. Hollis S, Mansell P. Inhaled human insulin. *Diabetic Med* 2001; 18(Suppl 4): 8-10.
11. Mansell P. Inhaled human insulin. *Diabet Med* 2001; 18(Suppl 4): 8-10.
12. Sadri H, Mackeigan LD, Leiter LA, Einarson TR. Willingness to pay for inhaled insulin: a contingent valuation approach. *Pharmacoeconomics* 2005; 23(12): 1215-1227.
13. Zambanini A, Newson RB, Maisey M, Feher MD. Injection related anxiety in insulin-treated diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 1999; 46(3): 239-246.
14. Hsia CC, Raskin P. The diabetic lung: relevance of alveolar microangiopathy for the use of inhaled insulin. *Am J Med* 2005; 118(3): 205-211.
15. Summers KH, Szeinbach SL, Lenox SM. Preference for insulin delivery systems among current insulin users and nonusers. *Clin Ther* 2004; 26(9): 1498-1505.

Extension Studies

1. Barnett, A.H. for the Exubera Study Group. Efficacy and one-year pulmonary safety of inhaled insulin (Exubera) as adjunctive therapy with metformin or glibenclamide in type 2 diabetes patients poorly controlled on oral agent monotherapy: P454. *Diabetes* 2004; 53(Suppl 2): A107.
2. Skyler, J.S. for the Exubera Phase II Study Group. Sustained long-term efficacy and safety of inhaled insulin during 4 years continuous therapy: P486. *Diabetes* 2004; 53(Suppl 2): A115.
3. Fineberg SE, Schatz D, Krasner A. Results of insulin antibody monitoring during phase II and phase III clinical studies of inhaled insulin (Exubera) in patients with type 1 or type 2 diabetes: P46. *Diabetologia* 2002; 45(Suppl 2): A17.
4. Cefalu WT, Sercarevic-Pehar, M. for the Exubera Phase 3 Study Group. Long-term use of Exubera in Type 2 Diabetes: observations on glycemic control, pulmonary function and antibody formation: P356-OR. *Diabetes* 2005; 54(Suppl 1): A88.
5. Teeter JG, the E, Pfizer-Global-Research-and-Development-GCU. One-year pulmonary safety and efficacy of inhaled insulin as adjunctive therapy in type 2 diabetes patients poorly controlled on oral agent monotherapy: P3773. *Eur Respir J* 2004; 24(Suppl 48): 618.
6. Cefalu WT. Sustained long-term efficacy and pulmonary safety of inhaled dry-powder insulin. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: A163.
7. Cefalu WT. Sustained efficacy and pulmonary safety of inhaled insulin during 2 years of outpatient therapy. *Diabetologia* 2000; 43 Suppl 1: A47.
8. Gerber RA. Improved patient satisfaction with inhaled insulin in subjects with type 1 diabetes mellitus after one year: Results from a multicenter extension trial. *Diabetes* 2000; 49(Suppl 1): A436.
9. Dreyer M. Efficacy and two-year pulmonary safety of inhaled insulin as adjunctive therapy with metformin or glibenclamide in Type 2 diabetes patients poorly controlled with oral monotherapy. *Diabetologia* 2004; 47(Suppl. 1): A44-A45.

Gepoolte Analysen

1. Fineberg SE, Kawabata T, Finco-Kent D, Liu C, Krasner A. Antibody response to inhaled insulin in patients with type 1 or type 2 diabetes. An analysis of initial phase II and III inhaled insulin (Exubera) trials and a two-year extension trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(6): 3287-3294.
2. Bergenstal RM. Achieving target HbA1C in studies with inhaled insulin in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2004; 47(Suppl. 1): A312.

Studiendauer < 12 Wochen

1. Gelfand RA, Schwartz SL, Horton M, Law CG, Pun EF. Pharmacological reproducibility of inhaled human insulin dosed pre-meal in patients with type 2 diabetes mellitus: P773. *Diabetes* 2002; 51(Suppl 2): A202.
2. Henry R, Mudaliar S, Fryburg DA, Becker RHA, Willavize SA, Fisher JM, et al. Within-subject variability of inhaled insulin (Exubera) versus subcutaneous regular insulin in elderly obese patients with type 2 diabetes mellitus: P448. *Diabetes* 2003; 52(Suppl 1): A105.
3. Mudaliar S, Henry RR, Fryburg DA, Becker RHA, Willavize SA, Fisher JM, et al. Within-subject variability of inhaled insulin (Exubera(R)) versus subcutaneous regular insulin in elderly obese patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia* 2003; 46(Suppl 2).

Tierstudien

1. Hu P, Zhang D, Swenson L, Chakrabarti G, Abel ED, Litwin SE. Impaired cardiac insulin signaling leads to early cardiac failure in response to pressure overload hypertrophy: P1355. *Diabetes* 2003; 52(Suppl 1).
2. Edgerton DS, Cherrington AD, Neal DW, Scott M, Glass D, Bowen LE, et al. Inhalation of Insulin (Exubera) compared to matched intravenous infusion: hepatic glucose balance post intraportal glucose infusion in dogs: P459. *Diabetes* 2004; 53(Suppl 2).
3. Edgerton DS, Neal D, Scott M, Bowen LE, Wilson W, Hobbs CH. Inhalation of insulin (Exubera) augments the efficiency of muscle glucose uptake in vivo: P435. *Diabetes* 2005; 54(Suppl 1): A107.
4. Labiris R, Garofalo R, Kawabata T, Sadrzadeh N, Guenther T, Valliant J. Validation of radiolabeled insulin powder for Exubera studies: P433. *Diabetes* 2005; 54(Suppl 1): A107.

Nicht auffindbar

1. Hollander, P. for the Exubera Phase III Study Group. Efficacy and safety of inhaled insulin (Exubera) compared to subcutaneous insulin therapy in patients with type 2 diabetes: results of a 6-month, randomized, comparative trial: P34. *Diabetes* 2001; 50(Suppl 2).

Anhang A.3: Reviews, HTA-Berichte, Rapid Reports

1. Insulin inhalation--Pfizer/Nektar Therapeutics: HMR 4006, inhaled PEG-insulin--Nektar, PEGylated insulin--Nektar. *Drugs R D* 2004; 5(3): 166-170.
2. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (Gesundheitsministerium der Region Andalusien). Eficacia y seguridad de la insulina inhalada en el tratamiento de la diabetes mellitus [Wirksamkeit und Sicherheit von inhalativem Insulin bei der Behandlung des Diabetes mellitus] [online]. 2005.
http://www.juntadeandalucia.es/salud/contenidos/aetsa/pdf/2005_F5_insulina_inhalada_def.pdf; Zugriff am 15.2.2006.
3. Barnett AH. Exubera inhaled insulin: A review. *Int J Clin Pract* 2004; 58(4): 394-401.
4. Belmin J, Valensi P. Novel drug delivery systems for insulin: clinical potential for use in the elderly. *Drugs Aging* 2003; 20(4): 303-312.
5. Brain JD. Unlocking the opportunity of tight glycaemic control. Inhaled insulin: safety. *Diabetes Obes Metab* 2005; 7(Suppl 1): S14-S18.
6. Cefalu WT. Concept, strategies, and feasibility of noninvasive insulin delivery. *Diabetes Care* 2004; 27(1): 239-246.
7. Cefalu WT. Evolving strategies for insulin delivery and therapy. *Drugs* 2004; 64(11): 1149-1161.
8. Cefalu WT. Novel routes of insulin delivery for patients with type 1 or type 2 diabetes. *Ann Med* 2001; 33(9): 579-586.
9. Cox SL. Exubera: Treatment of type 1 and type 2 diabetes. *Drugs Future* 2004; 29(12): 1206-1210.
10. DeVries JH. Mealtime inhaled insulin lowers fasting glucose: A look at possible explanations [1]. *Diabetologia* 2005; 48(12): 2682-2683.
11. Heine RJ. Unlocking the opportunity of tight glycaemic control. Promise ahead: the role of inhaled insulin in clinical practice. *Diabetes Obes Metab* 2005; 7 Suppl 1(Suppl 1): S19-S23.
12. Heinemann L. Alternative delivery routes: inhaled insulin. *Diabetes Nutr Metab* 2002; 15(6): 417-422.
13. Heinemann L, Heise T. Current status of the development of inhaled insulin. *British Journal of Diabetes & Vascular Disease* 2004; 4(5): 295-301.
14. Lin CR, Gokhale R, Trivedi JS, Ranada V. Recent strategies and methods for improving insulin delivery. *Drug Dev Res* 2004; 63(N4): 151-160.
15. Mandal TK. Inhaled insulin for diabetes mellitus. *Am J Health Syst Pharm* 2005; 62(N13): 1359-1364.
16. Matthews J, Rozenfeld V. Non-invasive insulin-delivery system: pulmonary inhaler. *P and T (USA)* 2001; 26(11): 581-583, 594.
17. McAuley L. Inhaled insulin for the treatment of diabetes mellitus. *Issues Emerg Health Technol* 2001(18): 1-4.
18. National Prescribing Centre and Wessex Drug and Medicines Information Centre. Inhaled insulin (Exubera) for type 1 and type 2 diabetes. 2005.
<http://www.ukmi.nhs.uk/NewMaterial/Secure/Inhaled%20Insulin.pdf>; Zugriff am 17.2.2006.
19. Odegard PS, Capoccia KL. Inhaled insulin: Exubera. *Ann Pharmacother* 2005; 39(5): 843-853.
20. Owens DR, Zinman B, Bolli G. Alternative routes of insulin delivery. *Diabet Med* 2003; 20(11): 886-898.

21. Patel AA, White CM, Coleman CI. Exubera - An orally inhaled insulin. *Formulary* 2005; 40(N12): 429.
22. Patton JS. Unlocking the opportunity of tight glycaemic control. Innovative delivery of insulin via the lung. *Diabetes Obes Metab* 2005; 7(Suppl 1): S5-8.
23. Patton JS, Bukar J, Nagarajan S. Inhaled insulin. *Adv Drug Deliv Rev* 1999; 35(2-3): 235-247.
24. Patton JS, Bukar JG, Eldon MA. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of inhaled insulin. *Clin Pharmacokinet* 2004; 43(12): 781-801.
25. Quattrin T. Inhaled insulin: recent advances in the therapy of Type 1 and 2 diabetes. *Expert Opin Pharmacother* 2004; 5(12): 2597-2604.
26. Radermecker RP, Selam JL. [Inhaled insulin, new perspective for insulin therapy]. *Rev Med Liege* 2005; 60(5-6): 355-360.
27. Royle P, Waugh N, McAuley L, McIntyre L, Thomas S. Inhaled insulin in diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2004(3): CD003890.
28. Scherbaum WA. Unlocking the opportunity of tight glycaemic control. Inhaled insulin: clinical efficacy. *Diabetes Obes Metab* 2005; 7(Suppl 1): S9-13.
29. Selam JL. Inhaled insulin for the treatment of diabetes: projects and devices. *Expert Opin Pharmacother* 2003; 4(8): 1373-1377.
30. Selam JL. [Inhaled insulin: clinical results in type 2 diabetic patients]. *Diabetes Metab* 2001; 27(5 Pt 3): 5S28-5S32.
31. Skyler JS. Pulmonary insulin update. *Diabetes Technol Ther* 2005; 7(5): 834-839.
32. Stoever JA, Palmer JP. Inhaled insulin and insulin antibodies: a new twist to an old debate. *Diabetes Technol Ther* 2002; 4(2): 157-161.
33. Teeter J, Becker R. The clinical relevance of inhaled insulin in the diabetic lung. *Am J Med* 2006; 119(2): 184-185.
34. Trubo R. Interest in Inhaled Insulin Grows. *JAMA* 2005; 294(10): 1195-1196.
35. Valente AX, Langer R, Stone HA, Edwards DA. Recent advances in the development of an inhaled insulin product. *BioDrugs* 2003; 17(1): 9-17.
36. White JR, Jr, Campbell RK. Inhaled insulin: an overview. *Clin Diabetes* 2001; 19(1): 13-16.
37. White S, Bennett DB, Cheu S, Conley PW, Guzek DB, Gray S, et al. EXUBERA(R): Pharmaceutical Development of a Novel Product for Pulmonary Delivery of Insulin. *Diabetes Technol Ther* 2005; 7(6): 896-906.

Anhang B: Suchstrategien

Bei allen nachfolgend dargestellten Datenbankabfragen wurde eine Einschränkung des Publikationszeitraums auf 1996-2006 vorgenommen.

Medline (PubMed)

Suchschritt	Suchformulierung
#23	#7 OR #9 OR #11 OR #12 OR #16 OR #17 OR #18 OR #21 OR #22
#22	inhal* insulin* AND diabet*
#21	powder* inhaler* AND insulin*
#18	powder* insulin* Limits: Humans
#17	insulin* [ti] AND powder* [ti] Limits: Humans
#16	pulmonar* insulin* AND diabet* Field: All Fields, Limits: Humans
#12	pulmonar* [ti] AND insulin* [ti]
#11	inhal* [ti] AND insulin* [ti]
#9	Exubera
#7	"Exubera"[Substance Name]

Embase, CINAHL (OVID)

Suchschritt	Suchformulierung
1	exubera.af.
2	inhal\$ insulin\$.ec,hw,fs.
3	(inhal\$ and insulin\$).ti.
4	powder-inhaler.sh,ec,hw,fs. and insulin\$.mp. [mp=ti, hw, ab, it, sh, tn, ot, dm, mf]
5	(pulmonar\$ and insulin\$).ti.
6	(powder\$ and insulin\$).ti.
7	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6
8	remove duplicates from 7

The Cochrane Library (Wiley)

Suchschritt	Suchformulierung
#1	exubera in All Fields
#2	inhaled insulin* in All Fields
#3	inhal* AND insulin* in Record Title
#4	pulmonar* insulin* in All Fields
#5	pulmonar* AND insulin* in Record Title
#6	insulin* powder in All Fields
#7	insulin* AND powder* in Record Title
#8	(#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7)

Adis Newsletters, BIOSIS, Embase Alert, Derwent Drug File, International Pharmaceutical Abstracts (IPA), ISTEP/ISSHP + ISTEPB, SciSearch, Verlagsdatenbanken von Karger, Kluwer, Springer, Thieme (DIMDI grips)

Suchschritt	Suchformulierung
1	exubera