



**Berichtsplan  
zum Bericht**

**„Bewertung des therapeutischen Nutzens  
von inhalativem Insulin (Exubera<sup>®</sup>)  
im Rahmen der Behandlung des Diabetes mellitus“**

[Auftrag A06/01]

Version 1.0

Stand: 29.9.2006

Thema: Bewertung des therapeutischen Nutzens von inhalativem Insulin (Exubera<sup>®</sup>) im Rahmen der Behandlung des Diabetes mellitus.

Auftraggeber: Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags: 25.7.2006

Interne Auftragsnummer: A06/01

Kontakt:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Dillenburger Str. 27

51105 Köln

Tel: 0221/35685-0

Fax: 0221/35685-1

E-Mail: [berichte@iqwig.de](mailto:berichte@iqwig.de)

Der vorliegende Berichtsplan soll wie folgt zitiert werden:

IQWiG. Bewertung des therapeutischen Nutzens von inhalativem Insulin (Exubera<sup>®</sup>) im Rahmen der Behandlung des Diabetes mellitus. Berichtsplan A06/01. Köln: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG); September 2006.

## **INHALTSVERZEICHNIS**

<b>INHALTSVERZEICHNIS .....</b>	<b>III</b>
<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....</b>	<b>IV</b>
<b>1 HINTERGRUND .....</b>	<b>1</b>
<b>2 ZIEL DER UNTERSUCHUNG .....</b>	<b>2</b>
<b>3 KRITERIEN FÜR DEN STUDIENEINSCHLUSS .....</b>	<b>3</b>
<b>3.1 Population .....</b>	<b>3</b>
<b>3.2 Intervention und Vergleichsbehandlung.....</b>	<b>3</b>
<b>3.3 Zielgrößen .....</b>	<b>4</b>
<b>3.4 Studientypen .....</b>	<b>5</b>
<b>3.5 Sonstige Studiencharakteristika .....</b>	<b>5</b>
<b>3.6 Ein-/Ausschlusskriterien.....</b>	<b>6</b>
<b>4 INFORMATIONSBESCHAFFUNG.....</b>	<b>7</b>
<b>5 INFORMATIONSBEWERTUNG .....</b>	<b>8</b>
<b>6 INFORMATIONSSYNTHESE UND -ANALYSE .....</b>	<b>9</b>
<b>6.1 Meta-Analyse .....</b>	<b>9</b>
<b>6.2 Sensitivitätsanalyse.....</b>	<b>9</b>
<b>6.3 Subgruppenanalyse .....</b>	<b>10</b>
<b>7 ÄNDERUNGEN IM VERGLEICH ZUR IM RAPID REPORT A05/22 DARGESTELLTEN METHODIK .....</b>	<b>11</b>
<b>7.1 Inhaltliche Änderungen / Erweiterungen.....</b>	<b>11</b>
<b>7.2 Spezifizierungen/Änderungen ohne inhaltliche Konsequenz.....</b>	<b>12</b>
<b>8 LITERATURVERZEICHNIS .....</b>	<b>13</b>
<b>9 ANHANG .....</b>	<b>13</b>
<b>ANHANG A: ZEITPLAN .....</b>	<b>13</b>

## ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
EMBASE	Excerpta Medica Database
EMA	European Medicines Agency
FDA	United States Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HbA1c	Unterfraktion „c“ des glykosylierten Hämoglobins
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention-to-Treat
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
RCT	Randomised controlled trial
VFA	Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.
WHO	World Health Organization

## 1 HINTERGRUND

Im April 2006 hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, IQWiG, einen Rapid Report zum inhalativen Insulin Exubera<sup>®</sup> auf Basis der publizierten Literatur erstellt (Auftrag A05/22). Der Gemeinsame Bundesausschuss hat das IQWiG am 25.7.2006 mit der ausführlichen Nutzenbewertung von Exubera<sup>®</sup>, ggf. auch unter Einbeziehung bislang unpublizierter Daten, beauftragt (Auftrag A06/01). Die Auftragskonkretisierung erfolgte im Rahmen der Sitzung des Unterausschuss Arzneimittel am 7.6.2006 auf Basis eines Auftragsentwurfs. Für die Aspekte „Patientenrelevante Therapieziele“ und „Subgruppenanalysen“ erfolgte eine Konsultation zweier Vertreter des Deutschen Diabetiker Bundes am 19.9.2006 (siehe auch Abschnitt 7).

Angaben zum medizinischen Hintergrund des Auftrags können dem Rapid Report A05/22 entnommen werden [1].

Die Fragestellungen sowie die Methodik des Berichts A06/01 entsprechen im Wesentlichen denen des Rapid Reports A05/22, Version 1.0 vom 2.4.2006 [1] und sind u.a. durch den Zulassungsstatus vorgegeben. Der Übersichtlichkeit halber sind Fragestellung und Methodik in den Kapiteln 2 bis 6 dieses Berichtsplans nochmals dargestellt. Abweichungen vom oder Ergänzungen zum Rapid Report finden sich im Abschnitt 7 dieses Berichtsplans.

## 2 ZIEL DER UNTERSUCHUNG

Folgende Fragestellungen sollen durch den Bericht beantwortet werden:

- Führt die Behandlung mit dem kurzwirksamen, inhalativen Insulin Exubera<sup>®</sup> gegenüber einer Behandlung mit kurzwirksamem, subkutan zu injizierendem Insulin (Humaninsulin oder Insulinanalogon), jeweils im Rahmen einer kombinierten Behandlung mit subkutan injiziertem Verzögerungsinsulin, zu einem Zusatznutzen bei Patienten mit Typ 1 Diabetes mellitus?
  
- Führt die Behandlung mit dem kurzwirksamen, inhalativen Insulin Exubera<sup>®</sup> gegenüber einer Behandlung mit kurzwirksamem, subkutan zu injizierendem Insulin (Humaninsulin oder Insulinanalogon) zu einem Zusatznutzen 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 für Exubera<sup>®</sup> positiv ausfällt (Nutzen-Schaden-Abwägung).

### 3 KRITERIEN FÜR DEN STUDIENEINSCHLUSS

In den nachfolgenden Abschnitten werden die Kriterien für den Einschluss relevanter Studien sowie die Methodik der Informationsrecherche und -bewertung beschrieben.

#### 3.1 Population

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

#### 3.2 Intervention und Vergleichsbehandlung

Eingeschlossen werden Studien, in denen Exubera<sup>®</sup> mit subkutanem Insulin im Rahmen eines in beiden Behandlungsgruppen identischen Therapieregimes (z.B. intensivierter 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.

Ebenfalls eingeschlossen werden Studien, in denen Exubera<sup>®</sup> mit subkutanem Insulin verglichen wurde, das Therapieregime zwischen den beiden Behandlungsgruppen jedoch unterschiedlich ist (z.B. intensivierter vs. konventioneller Insulintherapie). Die Konsequenz für die Nutzenbewertung wird studienbezogen dargestellt.

Zusätzlich gilt, dass bei Studien an Patienten mit Typ 1 Diabetes mellitus die Behandlung zwingend in Kombination mit einem subkutan zu injizierenden Basalinsulin durchgeführt werden muss. Für Studien mit Patienten mit Typ 2 Diabetes gilt diese Einschränkung nicht.

**Nicht relevante Interventionsstudien:** Auf Grund des Zulassungsstatus werden Studien an Patienten mit Diabetes mellitus, in denen Exubera<sup>®</sup> mit anderen blutzuckersenkenden Interventionen (als Insulin, z.B. oralen Antidiabetika) verglichen wird oder in denen Exubera<sup>®</sup> mit einer anderen als der zugelassenen Insulinformulierung angewendet wird, nicht in die Nutzenbewertung eingeschlossen. Diese Studien werden im Anhang des Berichts separat tabellarisch dargestellt.

### 3.3 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.

---

\* Aus Sicht der am 19.9.2006 konsultierten Vertreter des Deutschen Diabetikerbundes besteht bzgl. dieser Liste kein Ergänzungs- oder Änderungsbedarf.



### **3.4 Studientypen**

Randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) liefern für die Bewertung des Nutzens einer medizinischen Intervention die zuverlässigsten Ergebnisse, weil sie, sofern methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet sind. Für alle unter 3.3 genannten Therapieziele und alle unter 3.2 genannten Interventionen ist eine Evaluation im Rahmen von randomisierten kontrollierten Studien möglich und praktisch durchführbar. In die Nutzenbewertung gehen daher ausschließlich randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) als relevante wissenschaftliche Literatur ein.

### **3.5 Sonstige Studiencharakteristika**

Der vorliegende Bericht soll den Nutzen einer Langzeitbehandlung mit Exubera<sup>®</sup> darstellen. Bezüglich mikro- und makrovaskulärer Folgekomplikationen sind insbesondere mehrjährige Studien als relevant anzusehen. Hinsichtlich einer Beurteilung der Therapiequalität sind evtl. auch kürzere Studien aussagekräftig, sofern die blutzuckersenkende Wirkung über mehrere Monate hinweg hinreichend sicher beurteilt und einem möglichen Effekt auf patientenrelevante Therapieziele (z.B. Hypoglykämien) gegenüber gestellt werden kann. In die vorliegende Untersuchung gehen daher nur Studien mit einer Laufzeit von mindestens 24 Wochen ein.

Die Europäische Zulassungsbehörde EMEA macht in ihrem derzeit aktuellen Leitfaden zur Prüfung von Diabetesmedikamenten (Stand: 2002) keine expliziten Angaben zur geforderten Mindeststudiendauer bzgl. der Prüfung inhalativen Insulins [3]. Für neuere Insulinformen (Insulinanaloga) wird jedoch eine Studiendauer von mindestens 6-12 Monaten für konfirmatorische Studien gefordert [3]. Die im vorliegenden Bericht getroffene Beschränkung auf Studien mit einer Dauer von mindestens 24 Wochen erscheint daher mit den Überlegungen der Zulassungsbehörde konsistent.

### 3.6 Ein-/Ausschlusskriterien

In die Nutzenbewertung werden alle Studien einbezogen, die

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

<b>Einschlusskriterien</b>	
E1	Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 oder Typ 2, wie unter 3.1 definiert
E2	Interventionsgruppe: Behandlung mit Exubera <sup>®</sup> , wie unter 3.2 definiert
E3	Vergleichsgruppe: Behandlung mit kurzwirksamem, subkutan zu injizierendem Insulin, wie unter 3.2 definiert
E4	Aus den in 3.3 formulierten Therapiezielen abgeleitete Zielgrößen
E5	Randomisierte, kontrollierte Studie
E6	Behandlungsdauer $\geq$ 24 Wochen

<b>Ausschlusskriterien</b>	
A1	Tierexperimentelle Studien
A2	Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformation
A3	Keine Vollpublikation verfügbar <sup>a</sup>
a: Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch die nicht vertrauliche Weitergabe eines Studienberichts an das Institut oder die nicht vertrauliche Bereitstellung eines Berichts über die Studie, der den Kriterien des CONSORT-Statements [4] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht.	

## 4 INFORMATIONSBESCHAFFUNG

### *Bibliographische Datenbanken*

Die Suche in bibliographischen Datenbanken erfolgt additiv zu der bereits für den Rapid Report A05/22 [1] durchgeführten und dort dokumentierten Suche im Sinne einer Nachrecherche. Die Nachrecherche wird in folgenden Datenbanken durchgeführt:

- MEDLINE
- EMBASE
- Cochrane Library
- Derwent Drug File

Die Suche erfolgt parallel nach relevanten Primär- und Sekundärpublikationen. Die Literaturverzeichnisse relevanter Sekundärpublikationen werden bzgl. weiterer potenziell relevanter Primärpublikationen durchsucht.

### *Internetseiten von Zulassungsbehörden*

Zusätzlich werden die Internetseiten der Zulassungsbehörden FDA (<http://www.fda.gov>) und EMEA (<http://www.emea.europa.eu>) nach neuen und/oder im Vergleich zum Rapid Report zwischenzeitlich aktualisierten, relevanten Dokumenten durchsucht.

### *Unterlagen des Gemeinsamen Bundesausschusses*

Von Seiten des G-BA wurde eine Stellungnahme des Verbands Forschender Arzneimittelhersteller (VFA) zum Entwurf eines Therapiehinweises zu Exubera<sup>®</sup> weitergeleitet. Diese Stellungnahme wird hinsichtlich der Erwähnung zusätzlicher relevanter Studien geprüft.

### *Anfragen an den Hersteller*

Bei der Firma Pfizer wurde im Vorfeld der Berichtserstellung auf Basis der am 20.1.2006 abgeschlossenen Vereinbarung zur Übermittlung und Veröffentlichung von Studienergebnissen bzgl. unpublizierter Daten zu Exubera<sup>®</sup> angefragt. Mit Schreiben vom 7.9.2006 erklärte die Firma Pfizer, dass sie zur Weitergabe solcher Daten nicht bereit ist. Weitere Anfragen an den Hersteller erfolgen im Rahmen der Berichtserstellung daher nicht. Die Verantwortung für von der Firma Pfizer gesponserte Studien wird bei der Firma Pfizer gesehen. Anfragen bei Autoren solcher Studien erfolgen daher nicht.

## 5 INFORMATIONSBEWERTUNG

Für Studien, die bereits im Rahmen des Rapid Report identifiziert und bewertet wurden, werden die Informationen dem Rapid Report entnommen. Dabei werden folgende Anpassungen vorgenommen:

- Ergänzung um zusätzliche Angaben aus neuen, durch die Nachrecherche identifizierten Publikationen
- Ergänzung um weitere Angaben zu sonstigen Parametern der Lungenfunktion über die im Rapid Report aufgeführten hinaus, sofern in den Publikationen vorhanden

Erstmals durch die Nachrecherche erfasst Studien werden analog dem im Rapid Report genannten Vorgehen bewertet:

1. Extraktion der Daten,
2. Bewertung der Studien- und Publikationsqualität einschließlich der Prüfung der Datenkonsistenz (innerhalb und zwischen den Publikationen).

Zu den Aspekten der Studienqualität gehören 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 wird anhand dieser Kriterien bewertet. Zusätzlich werden inhaltliche Aspekte wie Durchführung einer Schulung, Vergleichbarkeit der Therapieregime, Darstellung von Ko-Medikationen und Ko-Morbiditäten etc. extrahiert und dargestellt.

Die Dokumentation der Studiencharakteristika und -ergebnisse sowie deren Bewertung erfolgt mit Hilfe standardisierter Dokumentationsbögen.

## **6 INFORMATIONSSYNTHESE UND -ANALYSE**

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

### **6.1 Meta-Analyse**

Sofern die Studienlage es inhaltlich und methodisch sinnvoll erscheinen lässt, erfolgt eine quantitative Zusammenfassung der Einzelergebnisse im Sinne einer Meta-Analyse gemäß den Methoden des Instituts.

### **6.2 Sensitivitätsanalyse**

Sensitivitätsanalysen sind insbesondere geplant für

- Parameter der Studien- bzw. Publikationsqualität,
- die in den Publikationen beschriebenen Per-Protokoll-Auswertungen (versus ITT-Auswertungen), sofern möglich, und
- ein (statistisches) Modell mit festen Effekten (versus einem Modell mit zufälligen Effekten), falls eine Meta-Analyse vorgenommen wird.

### 6.3 Subgruppenanalyse

Subgruppenanalysen sind – soweit durchführbar – für die folgenden Merkmale vorgesehen:

- Geschlecht
- Alter
- Begleiterkrankungen
- Ggf. unterschiedliche Diabetes-Definitionen
- Zusätzliche blutzuckersenkende Therapie
- Diabetes-Dauer
- Vorliegen von Spätkomplikationen bei Studienbeginn
- Patienten mit eingeschränkter Fähigkeit zur Selbstinjektion
- Patienten mit nachgewiesener Spritzenphobie
- Patienten mit schweren Haut- und/oder Gewebereaktionen aufgrund häufiger Insulininjektionen (z.B. Lipoatrophie, allergische Reaktionen auf metallische Bestandteile der Injektionshilfen)
- bei Feststellung von substanzieller Heterogenität zwischen den Studien im Rahmen einer Meta-Analyse ggf. – und soweit identifiziert – für die Merkmale, die für die Heterogenität verantwortlich sind.

## **7 ÄNDERUNGEN IM VERGLEICH ZUR IM RAPID REPORT A05/22 DARGESTELLTEN METHODIK**

Im vorliegenden Berichtsplan finden sich an einigen Stellen Änderungen im Vergleich zu der im Rapid Report A05/22 beschriebenen Methodik [1]. Dies sind einerseits Spezifizierungen/Änderungen ohne inhaltliche Konsequenz, andererseits auch inhaltliche Änderungen/Erweiterungen.

### **7.1 Inhaltliche Änderungen / Erweiterungen**

- Änderung der Mindeststudiendauer auf 24 statt 12 Wochen. Begründung: Für die Erstellung des Rapid Report erschienen auch Kurzzeitstudien relevant, um eine erste Einschätzung hinsichtlich der blutzuckersenkenden Wirksamkeit des neu zugelassenen Präparats zu bekommen. Für die eigentliche Nutzenbewertung sind analog den Bewertungen zu anderen medikamentösen Interventionen zur Langzeittherapie des Diabetes mellitus (z.B. Insulinanaloga) Kurzzeitstudien nicht relevant.
- Weitere Subgruppenanalysen, sofern möglich. Begründung: Im Rahmen der Konsultation mit den Vertretern des Deutschen Diabetiker Bundes am 19.9.2006 wurde von diesen darum gebeten, zu drei besonderen Patientengruppen Aussagen zu treffen, sofern dies aus den Studien möglich erscheint:
  - Patienten mit eingeschränkter Fähigkeit zur Selbstspritzung
  - Patienten mit nachgewiesener Spritzenphobie
  - Patienten mit schweren Hautreaktionen aufgrund häufiger Insulininjektionen
- Extraktion sonstiger Lungenfunktionsparameter, auch für bereits im Rapid Report bewertete Studien. Begründung: Mit dem Rapid Report sollte eine erste Einschätzung hinsichtlich der pulmonalen Effekte von Exubera® gegeben werden, fokussiert auf die Diffusionskapazität. Im Bericht A06/01 werden auch andere Parameter der Lungenfunktion zur erweiterten Einschätzung unerwünschter Effekte des inhalativen Insulins dargestellt.
- Einbezug unpublizierter Daten: Diese zunächst vorgesehene inhaltliche Erweiterung ist auf Grund der Weigerung der Firma Pfizer, solche Daten vorzulegen, nicht umsetzbar.

## **7.2 Spezifizierungen/Änderungen ohne inhaltliche Konsequenz**

- Aufteilung der Fragestellung zur klaren Darstellung einer für Typ 1 und Typ 2 Diabetes mellitus getrennten Nutzenbewertung.
- Angabe der zwingenden Kombination mit subkutan zu injizierendem Basalinsulin bei Patienten mit Typ 1 Diabetes mellitus, wie in der Zulassung formuliert.
- Weglassen der Bezeichnung „primär“ und „sekundär“ hinsichtlich der Relevanz der Studien; relevante Studien wurden bereits im Rapid Report unabhängig von dieser Bezeichnung inhaltlich hinsichtlich ihrer Aussagekraft für die Nutzenbewertung beurteilt.
- Änderung der Bezeichnung „Nicht relevante Phase-2- / Phase-3-Studien“ zu „Nicht relevante Interventionsstudien“, um nach erfolgter Zulassung ggf. auch andere als Phase-2- oder Phase-3-Studien im Anhang darzustellen.
- Aspekte der Umsetzung in den Versorgungsalltag: Diesbezügliche Aspekte werden nicht in einem Abschnitt des Kapitels „Ergebnisse“, sondern in der Diskussion dargestellt, sofern sie über die eigentliche Studienbewertung hinausgehen.



## 8 LITERATURVERZEICHNIS

1. IQWiG. Inhalatives Insulin (Exubera®). Rapid Report 01. Köln: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). April 2006.
2. World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Geneva: WHO/NCD/NCS/99.2; 1999.
3. European Medicines Agency, Committee for Proprietary Medicinal Products. Note for guidance on clinical investigation of medicinal products in the treatment of diabetes mellitus. London: EMEA; 2002.
4. Moher D, Schulz KF, Altman DG. The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomised trials. Lancet 2001; 357: 1191-1194.

## 9 ANHANG

### ANHANG A: ZEITPLAN

<b>Arbeitsschritt</b>	<b>Termin (geplant)</b>
Veröffentlichung des Vorberichts	1. Quartal 2007
Anhörung (schriftliche Stellungnahmen)	Bis vier Wochen nach Veröffentlichung des Vorberichts
Ggf. Diskussion der schriftlichen Stellungnahmen	1. Quartal 2007
Weitergabe des Abschlussberichts an den G-BA	2. Quartal 2007
Veröffentlichung des Abschlussberichts	Acht Wochen nach Weitergabe an den G-BA