

# Bekanntmachungen

## Bundesministerium für Gesundheit

### Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie/AMR in Anlage 4: Therapiehinweise Vom 17. Oktober 2006

[1096 A]

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 17. Oktober 2006 beschlossen, die Anlage 4 der Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 31. August 1993 (BAnz. S. 11 155), zuletzt geändert am 18. Juli/19. September 2006 (BAnz. S. 6527), wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage 4 nach Nummer 14 der Arzneimittel-Richtlinie wird um den folgenden Therapiehinweis zu inhalierbarem Insulin ergänzt:

#### Beschlüsse zu der Arzneimittel-Richtlinie/Anlage 4

Therapiehinweise nach Nummer 14 AMR

**Wirkstoff: Inhalierbares, kurzwirksames Humaninsulin (Exubera®)**

#### Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise

Die Wirksamkeit von Exubera® ist mit der von subcutan injiziertem (s. c.) Normalinsulin vergleichbar. Allerdings verteuert Exubera® die Behandlung um das Fünffache. Exubera® ist unwirtschaftlich. Außerdem kann wegen der fehlenden Langzeitdaten und des unklaren Risikos im Vergleich zu s. c. Insulin eine Empfehlung zur Verordnung von Exubera® nicht gegeben werden. Patienten oder Patientengruppen, die von der Gabe des inhalierbaren Insulins gegenüber der s. c. Applikation einen klinischen Nutzen haben könnten, konnten in Studien nicht identifiziert werden.

Auch das Argument, dass an sich insulinpflichtige Patienten, die wegen Vorbehalten gegenüber Spritzen diese Therapieoption umgehen bzw. hinauszögern und deswegen eher auf ein inhalierbares Insulin einzustellen sein werden, greift wegen der höheren Hypoglykämierate und den deswegen häufigeren Blutzuckerselbstkontrollen nicht. Die Stiche durch die modernen Insulinpens sind kaum spürbar, wohingegen die Blutentnahme aus der Fingerbeere schmerzhafter sein kann.

#### Kosten

Arzneimittelname	I. E.	Packungsgröße	DDD: 40 I. E.	Kosten für 1 Jahr
Exubera® Kaps. 3 mg	40 I. E. (5 Kaps.)	270 Kaps.	5,70 €	2080,— €
Huminsulin Normal 40 (Durchstechflasche)	40 I. E.	5 × 10 ml	1,16 €	423,— €
Huminsulin Normal 100 (Durchstechflasche)	100 I. E.	5 × 10 ml	1,06 €	387,— €
Huminsulin Normal 100 für Pen	100 I. E.	10 × 3 ml	1,18 €	431,— €

Stand: 15. Juni 2006

Gegenüber der Verordnung von Normalinsulin fallen bei Exubera® wegen der notwendigen Therapiekontrolle weitere Kosten für pulmologische und labortechnische Untersuchungen an.

#### Indikation

Das inhalierbare Insulin (Exubera®) wurde im Januar 2006 von der europäischen Zulassungsbehörde EMEA zugelassen und wird seit Mai 2006 in Deutschland vertrieben. Exubera® ist zugelassen

- zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus, die mit oralen Antidiabetika nicht zufrieden stellend eingestellt sind und eine Insulintherapie benötigen bzw.
- zusätzlich zu lang wirkendem oder verzögert wirkendem, subkutanem Insulin außerdem — nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung — zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Typ 1 Diabetes mellitus.

Eine Zulassung für Kinder und Jugendliche besteht derzeit wegen fehlender Untersuchungen zur Langzeitverträglichkeit nicht. Außerdem liegen für Patienten  $\geq 75$  Jahren nur begrenzte Erfahrungen vor.

#### Wirkungen

Das inhalierbare Insulin besteht aus einem Trockenpulver auf der Basis von Humaninsulin. Es wird in einem speziellen Inhaliergerät, welches etwa die Größe einer kleinen Getränkedose hat, aus einer verblisterten Trockenpackung freigesetzt und danach eingeatmet. Die Insulinfreisetzungseinheit muss alle 2 Wochen ausgetauscht, das Inhaliergerät jährlich erneuert werden.

Als kurzwirksames Humaninsulin wird der Wirkstoff schneller resorbiert, als bei s. c. Applikation. Es sollte innerhalb von 10 Minuten vor Beginn der Mahlzeit gegeben werden. Exubera® ist somit den kurzwirksamen, subkutanen Human- und Analoginsulinen in Wirkung und Indikationsstellung gleich gestellt.

#### Wirksamkeit

In drei auf Nichtunterlegenheit angelegten Studien, in denen Exubera® mit s. c. Insulin verglichen wird, sind sowohl Patienten mit Typ 1 als auch Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus eingeschlossen. Die Senkung des HbA<sub>1c</sub> Wertes unter Exubera® ist vergleichbar mit der unter s. c. Insulinen. Die Studien zeigen ein erhöhtes Risiko für schwerwiegende Hypoglykämien unter Exubera® bei Patienten mit Typ 1 Diabetes.

Eine vergleichende Studie über 2 Jahre zur Wirksamkeit und Sicherheit von Exubera® bei Typ 1 Diabetes mellitus zeigte keinen klinisch relevanten Unterschied in der Blutzuckerkontrolle. Auch eine weitere Studie mit Typ 2 Diabetes mellitus Patienten zeigte in einer Zwischenauswertung nach 1 Jahr ebenfalls keinen Unterschied in der Kontrolle der HbA<sub>1c</sub> Werte. Das Risiko für Hypoglykämien war in beiden Studienarmen vergleichbar.

Im Vergleich mit oralen Antidiabetika hat Exubera® einen günstigeren Einfluss auf den HbA<sub>1c</sub> Wert. Es wurde allerdings in Studien kein Vergleich zwischen Exubera® plus oralen Antidiabetika und s. c. Insulin plus oralen Antidiabetika durchgeführt.

Von allen Studien sind Patienten mit systemischen Erkrankungen, ausgenommen mit gut kontrollierter und stabil eingestellter Hypertonie bzw. Diabetes bezogenen Komplikationen, ebenso ausgeschlossen wie schlecht eingestellte Diabetiker. Weiterhin ausgeschlossen waren Patienten mit Neigung zu schweren Hypoglykämien, Raucher und Patienten mit Lungenfunktions-einschränkungen wie Asthma. Von den Studien zu Typ 2 Diabetes mellitus waren zusätzlich ausgeschlossen u. a. Patienten mit Neuropathie und mit Arzneimittelallergien in der Vorgeschichte.

Studienabbrüche sind in der Exubera®-Gruppe wegen unerwünschter Wirkungen häufiger als im Vergleichsarm. Die Beurteilung der Langzeitsicherheit von Exubera® bei Typ 1 Diabetikern wird durch eine hohe Abbruchrate im follow up (mehr als 50 %) und einer Abbruchrate von 6,7 % wegen ungenügendem Behandlungserfolg erschwert. Patienten, sowohl mit Typ 1 als auch mit Typ 2 Diabetes mellitus, die zur konventionellen Therapie zurückkehrten, zeigten eine verbesserte Blutzuckerkontrolle als die, die in der Exubera®-Gruppe verblieben.

Alle bei der Zulassung bewerteten kompletten Phase II/III Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit von Exubera® waren kontrollierte, randomisierte, multi-zentrische Studien mit offenem Parallel-Gruppen-Design. Hinsichtlich des offenen Studiendesigns wird in einem Gutachten der US-amerikanischen Zulassungsbehörde FDA auf die Möglichkeit eines Selektionsbias hingewiesen. Dies betrifft sowohl die Randomisierung (Zuteilung von besonders geeigneten Patienten in die Exubera®-Gruppe) als auch die Interpretation von Studienabbrüchen. Hier wird vermutet, dass ein Teil der Studienabbrüche, die mit „Widerruf des Einverständnisses“ oder mit „Patient will nicht länger teilnehmen“ angegeben werden, auf unerwünschte Wirkungen oder mangelnde Wirksamkeit zurückzuführen und damit falsch kodiert sind.

#### **Risiken — ggf. Vorsichtsmaßnahmen**

Die Entscheidung zur Zulassung von Exubera® zur Behandlung von Typ 1 Diabetes mellitus fiel im zuständigen Ausschuss für Humanarzneimittel bei der EMEA nicht einstimmig aus. Einige Mitglieder hatten Bedenken wegen der unklaren Langzeitsicherheit einschließlich der Immunogenität und der geringen Dosisflexibilität sowie des Risikos einer variablen Absorption in verschiedenen Situationen. Sie plädierten dafür, die Zulassung auf die Behandlung von Typ 2 Diabetes mellitus zu beschränken. Die Patienten seien weniger sensibel für Dosisschwankungen, im Allgemeinen älter und deshalb besser Therapieempfehlungen und einem „Risk Management Plan“ zugänglich.

Der für ein Insulin neue Zugangsweg über die Lungenalveolen birgt kurz-, mittel- und langfristige unvorhersehbare Risiken. Das inhalierbare Insulin führt zu einer Verminderung der Lungendiffusionskapazität. Dies scheint nach Absetzen reversibel zu sein. In wenigen Fällen kam es zu Studienabbrüchen wegen bedenklicher Verschlechterung der Lungenfunktion. Vor Beginn sowie nach den ersten 6 Therapiemonaten muss bei allen Patienten eine Lungenfunktionsuntersuchung durchgeführt werden. Die weiteren pulmonologischen Kontrollen ergeben sich dann aus den ggf. veränderten Messwerten.

Die Langzeitauswirkungen auf die Lungenfunktion können derzeit nicht sicher abgeschätzt werden. Im Rahmen eines so genannten „Risk Management Plan“ hat der Hersteller weitere Studien zur Langzeitsicherheit von Exubera® vorzulegen, die u. a. auch weitere Erkenntnisse über das Risiko der Entstehung von Lungenkrebs oder seltenen pulmonalen Ereignissen bringen sollen.

Um Risiken bei einer breiten Anwendung außerhalb von kontrollierten Studienbedingungen zu minimieren, ist bei neu einzustellenden Patienten Folgendes strikt zu beachten:

- Dosierung: Exubera® wird in 1 mg und 3 mg Blistern angeboten, die allerdings nicht bioäquivalent sind. Die aufeinander folgende Inhalation von von drei 1 mg Einzeldosen führt zu einer deutlich höheren Insulinexposition als die Inhalation einer 3 mg Einzeldosis. Deshalb darf ein 3 mg Blister nicht durch drei 1 mg Blister ersetzt werden.
- Asthma und COPD: Strikte Kontraindikationen bestehen für Patienten mit einem schlecht kontrollierten, instabilen oder schweren Asthma und für die mittelschweren und schweren COPD Patienten. Außerdem wird aus Gründen der „pulmonalen Sicherheit“ in der Fachinformation empfohlen, Exubera® bei bestehenden Lungenkrankheiten, z. B. Asthma, COPD, nicht anzuwenden, da nur begrenzte Daten über die Sicherheit der Anwendung bei solchen Patienten vorliegen.
- Husten: 25 % aller Patienten klagten nach der Inhalation von Exubera® über Husten. 1,0 % der Patienten haben die Therapie wegen Hustens abgebrochen.
- Rauchen: Raucher und Exraucher bis zu 6 Monaten sind von der Therapie mit Exubera® ausgeschlossen. Auch akutes Passivrauchen führt bei Nichtrauchern zur Senkung der Bioverfügbarkeit von Exubera®.
- Akute Atemwegsinfektionen: Beim Auftreten von akuten Atemwegserkrankungen sind engmaschige Blutzuckerkontrollen und ggf. Dosisanpassungen erforderlich. Die gleichzeitige Gabe von Bronchodilatoren erhöht die Hypoglykämiegefahr. Erfahrungen bei der Anwendung von Exubera® im Zusammenhang mit Pneumonien bestehen nicht.
- Langzeittherapie: Neben diesen kurz- und mittelfristigen Wirkungen am bronchopulmonalen System ist zurzeit eine sichere Aussage über langfristige unerwünschte Nebenwirkungen nicht möglich. Diese sind jedoch im Hinblick auf die kurz- und mittelfristigen bereits bekannten Nebenwirkungen zum gegenwärtigen Zeitpunkt keinesfalls auszuschließen. Dagegen wird die langfristige subkutane Insulinapplikation bislang gut und unproblematisch toleriert.
- Hypoglykämierisiko: Die Studienlage zeigt ein erhöhtes Risiko für schwerwiegende Hypoglykämien unter inhalierbarem Insulin bei Patienten mit Typ 1 Diabetes mellitus. Trotz vergleichbarer blutzuckersenkender Wirkungen traten signifikant mehr schwerwiegende Hypoglykämien unter Exubera® als unter s. c. Insulin auf. Für Typ 2 Diabetes liegt keine Studie mit vergleichbaren Therapievoraussetzungen vor, ein erhöhtes Risiko für schwerwiegende Hypoglykämien ist aber nicht ausgeschlossen.
- Antikörperbildung: Grundsätzlich kann es bei allen Insulinen und Applikationsarten zur Antikörperbildung kommen. Exubera®-Patienten entwickelten jedoch deutlich häufiger Insulinantikörper, die auch höhere Titer aufwiesen, als bei s. c. Applikation. Die klinische Bedeutung dieser Beobachtung ist unklar. Eine schlechtere Blutzuckereinstellung lässt sich in Studien nicht nachweisen. Dennoch ist bei allen Patienten eine Antikörperkontrolle im weiteren Krankheits-

verlauf angezeigt. Ob die verstärkte Antikörperbildung langfristig klinisch von Bedeutung ist, muss der Hersteller in weiteren Studien klären.

- Schwangerschaft: Exubera® darf nicht in der Schwangerschaft eingesetzt werden. Patienten, die unter einer Exubera®-Therapie schwanger werden, müssen auf s. c. Insulin umgestellt werden, da das Risiko durch Insulin-Antikörper für das ungeborene Kind nicht bekannt ist.
- Weitere Nebenwirkungen: Häufige Nebenwirkungen sind Dyspnoe (4 %) und Auswurf (bis 4 %). Gelegentlich wird über Nasenbluten, Veränderung der Stimme, trockenen Mund und Brustschmerzen berichtet.

#### Literatur

1. Skyler, J.S.; Weinstock, R.S.; Raskin, P. et al.: Use of inhaled insulin in a basal/bolus insulin regimen in type 1 diabetic subjects: a 6-month, randomized, comparative trial, in: *Diabetes Care* 28 (2005), S. 1630–1635.
2. Quattrin, T.; Bélanger, A.; Bohannon, N.J. et al.: 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, in: *Diabetes Care* 27 (2004), S. 2622–2627.
3. Hollander, P.A.; Blonde, L.; Rowe, R. 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, in: *Diabetes Care* 27 (2004), S. 2356–2362.
4. DeFronzo, R.A.; Bergenstal, R.M.; Cefalu, W.T. et al.: Efficacy of inhaled insulin in patients with type 2 diabetes not controlled with diet and exercise: a 12-week, randomized, comparative trial, in: *Diabetes Care* 28 (2005), S. 1922–1928.
5. Barnett, A.H.: Exubera inhaled insulin: a review, in: *Int. J. Clin. Pract.* 58 (2004), S. 394–401.
6. Odegard, P.S.; Capoccia, K.L.: Inhaled insulin: Exubera, in: *Ann. Pharmacother.* 39 (2005), S. 843–853.
7. Rosenstock, J.; Zinman, B.; Murphy, L.J. et al.: Inhaled insulin improves glycemic control when substituted for or added to oral combination therapy in type 2 diabetes: a randomized, controlled trial, in: *Ann. Intern. Med.* 143 (2005), S. 549–558.
8. Fineberg, S.E.; Kawabata, T.; Finco-Kent, D. et al.: 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, in: *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 90 (2005), S. 3287–3294.
9. Rosenstock, J.; Cappelleri, J.C.; Bolinder, B. et al.: Patient satisfaction and glycemic control after 1 year with inhaled insulin (Exubera) in patients with type 1 or type 2 diabetes, in: *Diabetes Care* 27 (2004), S. 1318–1323.
10. Freemantle, N.; Blonde, L.; Duhot, D. et al.: Availability of inhaled insulin promotes greater perceived acceptance of insulin therapy in patients with type 2 diabetes, in: *Diabetes Care* 28 (2005), S. 427–428.
11. Heise, T.; Bott, S.; Tusek, C. et al.: The effect of insulin antibodies on the metabolic action of inhaled and subcutaneous insulin: a prospective randomized pharmacodynamic study, in: *Diabetes Care* 28 (2005), S. 2161–2169.
12. Fachinformation zu Exubera, Stand Januar 2006
13. EPAR zu Exubera. [www.emea.eu.int/](http://www.emea.eu.int/)
14. Statistical review and evaluation. NDA 21-868. Exubera®. [www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/05/briefing/2005-4169B1\\_02\\_05-FDA-ClinStats-Efficacy.pdf](http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/05/briefing/2005-4169B1_02_05-FDA-ClinStats-Efficacy.pdf)
15. Initial clinical review for inclusion in advisory committee briefing content. NDA 21868 N 000 Exubera [www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/05/briefing/2005-4169B1\\_02\\_07-FDA-ClinStats-Efficacy.pdf](http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/05/briefing/2005-4169B1_02_07-FDA-ClinStats-Efficacy.pdf).
16. Diabetes (type 1 and 2) – inhaled insulin; Evaluation report vom 18. April 2006; [www.nice.org.uk/page.aspx?o=305519](http://www.nice.org.uk/page.aspx?o=305519)

#### II. Die Änderungen treten am Tage nach ihrer Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

Düsseldorf, den 17. Oktober 2006

Gemeinsamer Bundesausschuss  
Der Vorsitzende  
H e s s