

**Tragende Gründe
zum Beschluss zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie nach
§ 92 Abs.1 Satz 2 Nr. 6
in Anlage 4 (Inhalierbares Insulin) der Arzneimittel-Richtlinie**

Inhaltsverzeichnis

1.	Gesetzlicher Auftrag	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung	2
3.	Stellungnahmeverfahren	2
4.	Auswertung der Stellungnahme	3
4.1	Abschnitt „Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise“ und „Kosten“	3
4.2	Abschnitt „Indikation“	7
4.3	Abschnitt „Wirkungen“	7
4.4	Abschnitt „Wirksamkeit“	7
4.5	Abschnitt „Risiken- ggf. Vorsichtsmaßnahmen“	12
4.6	Zeitlicher Beratungsverlauf	15
5.	Anhang	16
5.1	Stellungnahmeberechtigte nach § 92 Abs. 3a SGB V	16
5.2	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	17

1. Gesetzlicher Auftrag

Nach § 92 Abs.2 SGB V soll der Gemeinsame Bundesausschuss in den Richtlinien nach § 92 Abs. 1 Satz 2 Nr. 6 SGB V Hinweise aufnehmen, die dem Arzt eine therapie- und preisgerechte Auswahl der Arzneimittel ermöglichen. Die Hinweise sind zu einzelnen Indikationsgebieten aufzunehmen, so dass sich für Arzneimittel mit pharmakologisch vergleichbaren Wirkstoffen oder therapeutisch vergleichbarer Wirkung eine Bewertung des therapeutischen Nutzens auch im Verhältnis zum jeweiligen Apothekenabgabepreis und damit zur Wirtschaftlichkeit der Verordnung ergibt. Nach § 92 Abs. 2 Satz 7 SGB V können nach Absatz 1 Satz 2 Nr. 6 auch Therapiehinweise zu Arzneimitteln außerhalb von Zusammenstellungen gegeben werden; die Sätze 3 und 4 sowie Absatz 1 Satz 1 dritter Halbsatz gelten entsprechend.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der Unterausschuss „Arzneimittel“ hat sich in seinen Beratungen einen Überblick über die zugelassenen Indikationen neu im Markt befindlicher Präparate verschafft.

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

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.

3. Stellungnahmeverfahren

1. Formaler Ablauf der Beratungen

Der Entwurf des Therapiehinweises zu Inhalierbaren Insulin wurde im Unterausschuss „Arzneimittel“ abschließend 6. Juli 2006 beraten und die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens konsentiert.

2. Einleitung des Stellungnahmeverfahrens

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 18. Juli 2006 die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in der Fassung vom 31. August 1993 (BAnz. S. 11 155) wie in der Anlage 6.3 aufgeführt beschlossen.

Mit Schreiben vom 19. Juli 2006 wurde den Stellungnahmeberechtigten nach § 92 Abs. 3a (Anhang 5.1) SGB V bis zum 18. August 2006 Gelegenheit zur Stellungnahme zur Richtlinienänderung gegeben (Anhang 5.2).

3. Eingegangene Stellungnahmen

Stellungnahmeberechtigte Organisation:	Datum
VFA	17.08.2006

4. Auswertung der Stellungnahme

Nach § 92 Abs. 3a SGB V sind die Stellungnahmen der maßgeblichen Spitzenorganisationen in die Entscheidungen des Gemeinsamen Bundesausschusses mit einzubeziehen.

4.1 Abschnitt „Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise“ und „Kosten“

	Stellungnahme	G-BA-Bewertung
1	<p>„Für einen Therapiehinweis, der ausdrücklich die Unwirtschaftlichkeit des Arzneimittels feststellt, fehlt eine gesicherte wissenschaftliche Erkenntnislage.“</p> <p>VFA Zusammenfassung S. 3</p>	<p>Der Therapiehinweis zu Inhalierbarem Insulin wurde aufgrund gesicherter wissenschaftlicher Erkenntnislage erstellt.</p> <p>Bei inhalierbarem Insulin handelt es sich um ein Trockenpulver auf der Basis von Humaninsulin. Der entscheidende Unterschied zu Humaninsulin subkutan (s.c.) ist die Darreichungsform.</p> <p>Die Anwendung von Humaninsulin in der inhalierbaren Form ist unwirtschaftlich:</p> <ul style="list-style-type: none"> – die Blutzuckereinstellung ist bei Exubera nicht besser als bei s.c. Humaninsulin. – die Behandlung mit inhalierbarem Insulin ist fünffach teurer – bei Diabetes mellitus Typ 1 Patienten ist das Risiko schwerwiegender Hypoglykämien erhöht.
2	<p>„Die bereits vorliegenden Studiendaten zeigen, dass inhalierbares Insulin für Patienten eine wertvolle Behandlungsalternative darstellt, die erwarten lässt, dass mehr Patienten als mit den bislang zur</p>	<p>Die Aussage in der Zusammenfassung wird auch in der fachlichen Stellungnahme nicht mit Literatur belegt. Es wird allgemein auf Untersuchungen u. a. des Psychologen Kulzer</p>

	Stellungnahme	G-BA-Bewertung
	<p>Verfügung stehenden Möglichkeiten mit einer Insulintherapie beginnen werden. Eine entsprechende Studie unter realen Lebensbedingungen wird zurzeit durchgeführt. Das Ergebnis der Studie wird für 2007 erwartet.“</p> <p>VFA Zusammenfassung S. 3</p> <p>„Die Ablehnung einer subkutanen Insulintherapie beruht nach Untersuchungen u. a. des Psychologen Kulzer aus dem Diabeteszentrum in Bad Mergentheim weniger auf der Angst vor dem Schmerz des Nadelstichs als vielmehr auf der Befürchtung, dass mit dem Beginn einer Insulintherapie der Diabetes in ein schwereres, irreversibles (End-)Stadium treten würde. Somit ist die zur Therapiekontrolle notwendige Blutentnahme keineswegs mit der Injektion von Insulin gleichzusetzen.“</p> <p>VFA fachliche Stellungnahme S. 10</p>	<p>verwiesen.</p> <p>Kulzer weist darauf hin,</p> <p>„...dass die Hauptbarriere von Typ-2-Diabetikern bezüglich des Insulins sicher im Erleben von Patienten liegt, so dass mit einer guten Schulung und mit einer patientenfreundlichen Behandlung, die auf die Vorteile und Bedenken des Patienten eingeht, sicher mehr zu erreichen ist, als durch eine andere Form der Applikation. Auch ist das Insulinspritzen für die Mehrzahl der Patienten offensichtlich kein so großes Problem und nicht die vorrangige krankheitsspezifische Belastung“. (in: Federlin, 2001, S. 55)</p> <p>Selbst wenn alle psychologischen Untersuchungen über mögliche Motive der Injektionsablehnung bei an sich insulinpflichtigen Diabetikern die Befunde von Kulzer bestätigen würden, gilt für die GKV-Versicherte das Wirtschaftlichkeitsgebot.</p> <p>Leistungen müssen ausreichend, zweckmäßig und wirtschaftlich sein; sie dürfen das Maß des Notwendigen nicht überschreiten. Leistungen, die nicht notwendig oder unwirtschaftlich sind, können Versicherte nicht beanspruchen, dürfen die Leistungserbringer nicht bewirken und die Krankenkassen nicht bewilligen (§ 12 SGB V Wirtschaftlichkeitsgebot)</p> <p>Der Patient, der einer Insulintherapie bedarf, muss in diese Behandlung einwilligen. Bei der Auswahl des Wirkstoffs und der Applikationsweise ist der Vertragsarzt verpflichtet, bei vergleichbarer Wirkung die preiswerteste Möglichkeit zu verordnen.</p> <p>Das Wirtschaftlichkeitsgebot erfasst die gesamte vertragsärztliche Versorgung, gilt auch für die Verordnung von Arzneimitteln und bindet den Vertragsarzt unmittelbar. Aus dem Wirtschaftlichkeitsgebot</p>

	Stellungnahme	G-BA-Bewertung
		leitet sich die Verpflichtung des Vertragsarztes ab, von zwei zur Behandlung einer Erkrankung gleichermaßen geeigneten Wirkstoffen grundsätzlich den preisgünstigeren zu verordnen, soweit nicht besondere Umstände gegeben sind (vgl. BSG, Urteil vom 31.05.2006, B 6 KA 13/05 R).
3	<p>„Durch den innovativen Applikationsweg von Exubera® können sich Hindernisse für eine notwendige Insulintherapie abbauen lassen.“</p> <p>VFA Zusammenfassung S. 4</p>	<p>Es gibt keinen Beleg für diese Aussage.</p> <p>Eine Studie, die unterversorgte Patienten einschließt gibt es nicht.</p> <p>Es gilt das Wirtschaftlichkeitsgebot (§ 12 SGB V).</p>
4	<p>„Die Sicherheit von Exubera® wurde in umfassenden Prüfungen durch die Arzneimittelzulassungsbehörden in den USA und Europa bestätigt. Der besondere Hinweis in der Therapierichtlinie zur Sicherheit von Exubera® ist daher angesichts der Bewertung durch die Zulassungsbehörden fehlerhaft und durch die Datenlage nicht gestützt.“</p> <p>VFA Zusammenfassung S. 4</p>	<p>Inhalierbares Insulin wurde zugelassen, aber die Sicherheit ist durch die mit der Zulassung verbundenen Auflagen gerade nicht umfassend bestätigt.</p> <p>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.</p>
5	<p>„Die Wirtschaftlichkeit der Versorgung von Diabetespatienten mit Exubera® sollte nicht nur isoliert im Zusammenhang mit dem Preis des Medikamentes und seinem Einfluss auf die Arzneimittelausgaben eingeschätzt werden, sondern vielmehr im Zusammenhang mit den Kosten des Diabetes mellitus und seiner Folgeerkrankungen gesehen werden.“</p> <p>„Die differenziertesten und derzeit wohl besten Zahlen zur Kostenbelastung durch Diabetes für Deutschland kommen aus der KoDiM-Studie. Sie wurde von der pmv</p>	<p>Wie in der Stellungnahme aufgeführt, handelt es bei der eingereichten Literatur um eine Kostenschätzung.</p> <p>Es ist unstrittig, dass der Diabetes mellitus hohe Kosten verursacht, aber es gibt keinen Beleg, dass Exubera die Kosten zu reduzieren in der Lage ist.</p>

	Stellungnahme	G-BA-Bewertung
	<p>Forschungsgruppe der Universität Köln durchgeführt. Diese Kostenschätzung basiert auf Krankenkassen- und KV-Daten des Jahres 2001 und einer Diabetespopulation von 26971 Typ-1 und Typ-2 Patienten, die durch Antidiabetikatherapie und/oder Diagnosenennung identifiziert wurden.“</p> <p>VFA fachliche Stellungnahme S. 7</p>	
6	<p>Änderungsvorschlag:</p> <p>„a. Der Wortlaut unter „Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise“ in Satz 3 wird wie folgt angepasst:</p> <p>i. Satz 3 wird gestrichen.</p> <p>ii. Es wird neu eingefügt:</p> <p>„Eine abschließende Nutzenbewertung von Exubera® liegt noch nicht vor, so dass Feststellungen zur Wirtschaftlichkeit der Verordnung vorläufig sind. Bis zum Abschluss der Nutzenbewertung kann die Verordnung im Einzelfall mit besonderer Begründung dem Wirtschaftlichkeitsgebot entsprechen bei Patienten mit Diabetes Mellitus, deren HbA1c Wert trotz einer Behandlung mit zwei oralen Antidiabetika > 8 ist und bei denen berechtigter Weise erwartet werden kann, dass sie mit inhalativem Insulin schneller und nachhaltiger zu einer Insulintherapie veranlasst werden können.“</p> <p>b. Im Abschnitt „Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise“ ist der 4. Satz ersatzlos zu streichen.</p> <p>VFA S. 5</p>	<p>Der Therapiehinweis zu Inhalierbarem Insulin wurde aufgrund gesicherter wissenschaftlicher Erkenntnislage erstellt und stellt die aktuelle Datenlage dar.</p> <p>Der Beleg eines therapeutischen Zusatznutzen gegenüber subkutanem Insulin für Patienten mit hohem HbA1c Wert liegt nicht vor, bezogen auf eine Standardtherapie mit Humanmedizin.</p> <p><u>Beschluss:</u></p> <p>Keine Änderung im Abschnitt „Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise“</p>

4.2 Abschnitt „Indikation“

Keine Einwände.

4.3 Abschnitt „Wirkungen“

Keine Einwände.

4.4 Abschnitt „Wirksamkeit“

	Stellungnahme	G-BA-Bewertung
7	<p>Durch die Therapie mit Exubera® wäre ein entscheidender Schritt zur Reduktion der Häufigkeit und Schwere von diabetischen Folgeerkrankungen getan.</p> <p>VFA fachliche Stellungnahme S.10</p>	Behauptung ohne Belege
8	<p>Nutzen von Exubera für Typ 1 Diabetiker:</p> <p>„Alle Studien zeigten unter der Therapie mit inhalierbarem Insulin eine statistisch signifikant verbesserte Patientenzufriedenheit auf.“</p> <p>(Skyler 2001, Rosenstock 2004, Gerber 2001, Quattrin 2004)</p> <p>VFA fachliche Stellungnahme S. 10 ff</p>	<p>Während der Entwicklung von inhalierbarem Insulin wurde die Produktformulierung gewechselt.</p> <p>Von der ursprünglichen 20%igen Insulin Formulierung wurde auf eine 60%ige Formulierung gewechselt, die auch der zugelassenen Form von Exubera entspricht.</p> <p>In den Zitaten Skyler 2001 und Gerber 2001 wurde die Studie von Sykler aus dem Jahre 2001 publiziert.</p> <p>In dieser Studie wurde die nicht zugelassene Formulierung untersucht.</p> <p>Bei dem Zitat Rosenstock 2004 handelt es sich um eine sekundäre Auswertung der Studien von Skyler und Cefalu aus dem Jahre 2001, also Studien mit der nicht zugelassenen Formulierung von inhalierbarem Insulin.</p> <p>Die Studien können also keine Aussagen über Exubera® liefern.</p> <p>In der Studie Quattrin 2004 wurde eine intensivierete Insulintherapie mit Exubera mit einer konventionellen Insulintherapie mit Humaninsulin s.c.</p>

	Stellungnahme	G-BA-Bewertung
		<p>verglichen.</p> <p>Den Studienergebnissen ist damit bei diesen unterschiedlichen Therapieregimen nicht zu entnehmen, welcher Anteil durch die intensivierete Insulintherapie und welcher Anteil durch Exubera® bedingt ist.</p> <p>Daher besitzen die Ergebnisse der Studie nur eine eingeschränkte Aussagekraft und sind für den Therapiehinweis nicht relevant.</p> <p>Zudem stellt sich die Frage, ob in diesen Studien die modernen Pens bei der s.c. Insulintherapie eingesetzt wurden, da in den USA, häufiger als in den Ländern der EU, Insulin noch mit Spritzen appliziert wird.</p> <p>Belege für eine höhere Patientenzufriedenheit bei Typ 1 Diabetikern unter Exubera® liegen daher, insbesondere für den deutschen Versorgungsalltag, nicht vor.</p> <p>Zudem ist ungeklärt, ob in Ländern in denen die Patienten in der Regel die Kosten für Insulin selbst tragen, die in Studien übliche kostenlose Bereitstellung des Wirkstoffs das Ergebnis von Patientenbefragungen positiv beeinflusst (Befragungsbias).</p>
9	<p>Nutzen von Exubera für Typ 2 Diabetiker:</p> <p>„Folgende drei Studien untersuchten die Patientenzufriedenheit bei Typ-2-Diabetikern. Alle Studien beschrieben eine signifikant erhöhte Patientenzufriedenheit unter inhaliertem Insulin.“</p> <p>(Hollander 2004, Rosenstock 2004, Cappelleri 2002)</p> <p>VFA fachliche Stellungnahme S. 12 ff</p>	<p>In der Studie Hollander 2004 wurde eine intensivierete Insulintherapie mit Exubera® mit einer konventionellen Insulintherapie mit Humaninsulin s. c. verglichen.</p> <p>Den Studienergebnissen ist damit bei diesen unterschiedlichen Therapieregimen nicht zu entnehmen, welcher Anteil durch die intensivierete Insulintherapie und welcher Anteil durch Exubera® bedingt ist.</p> <p>Daher besitzen die Ergebnisse der Studie nur eine eingeschränkte Aussagekraft und sind für den Therapiehinweis nicht relevant.</p> <p>Zudem stellt sich die Frage, ob in diesen Studien die modernen Pens</p>

	Stellungnahme	G-BA-Bewertung
		<p>bei der s.c. Insulintherapie eingesetzt wurden, da in den USA, häufiger als in den Ländern der EU, Insulin noch mit Spritzen appliziert wird.</p> <p>Bei dem Zitat Rosenstock 2004 handelt es sich um eine sekundäre Auswertung der Studien von Skyler und Cefalu aus dem Jahre 2001, also Studien mit der nicht zugelassenen Formulierung von inhalierbarem Insulin.</p> <p>Im Zitat Cappelleri 2002 wurde die Studie von Cefalu aus dem Jahre 2001 publiziert.</p> <p>Belege für eine höhere Patientenzufriedenheit bei Typ 2 Diabetikern unter Exubera® liegen daher, insbesondere für den deutschen Versorgungsalltag, nicht vor.</p>
10	<p>„Die (...) näher beschriebenen Studien werden ebenfalls zur Patientenpräferenz bei Typ-2-Diabetikern durchgeführt.“</p> <p>VFA fachliche Stellungnahme S. 13ff</p>	<p>Das Design der Studien unter Versorgungsbedingungen ist zu begrüßen. Es zeigt sich damit auch, dass randomisierte kontrollierte Studien unter Versorgungsbedingungen möglich sind. Die Ergebnisse dieser Studie liegen jedoch bislang nicht vor und können daher auf den Therapiehinweis keinen Einfluss haben.</p>
11	<p>„In kontrollierten Studien der Phasen II und III bei Typ-1-Patienten brachen von 698 Patienten, die mit Exubera® behandelt wurden, 108 Patienten (15,5%) die Therapie ab. 30 (4,3%) der Therapieabbrüche waren therapiebedingt, davon 15 (2,1%) wegen Nebenwirkungen. In der mit subkutanem Insulin behandelten Gruppe brachen von 705 Patienten 93 (13,2%) die Therapie ab. 5 (0,7%) der Therapieabbrüche waren durch die Medikation bedingt, davon 2 Fälle wegen Nebenwirkungen.“</p> <p>„Bei Patienten mit Typ-2-Diabetes brachen in kontrollierten Studien der Phasen II und III von 1279 Exubera®-Patienten 177 (13,8%) die Therapie</p>	<p>Der VFA führt Daten über den Zusammenhang von Therapieabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen auf.</p> <p>Studien der Phasen II und III bei Typ-1-Patienten:</p> <p>Therapieabbrüche wegen Nebenwirkungen bei 2,1% der Patienten unter Exubera® und 0,7% der Patienten unter subkutanem Insulin.</p> <p>Studien der Phasen II und III bei Typ-2-Patienten:</p> <p>Therapieabbrüche wegen Nebenwirkungen erfolgten bei 2,1% der Patienten unter Exubera® und</p>

	Stellungnahme	G-BA-Bewertung
	<p>ab. 39 (3,0%) der Therapieabbrüche waren therapie-bedingt, davon 27 (2,1%) wegen Nebenwirkungen. In der Gruppe, die mit subkutanem Insulin behandelt wurden, brachen von 488 Patienten 74 (15,2%) die Therapie ab. 4 Fälle (0,8%) standen in kausalem Zusammenhang mit der Medikation. Bei den Patienten, die mit oralen Antidiabetika behandelt wurden, brachen von 644 Patienten 93 (14,4%) die Therapie ab. 20 (3,1%) der Therapieabbrüche waren durch die Therapie bedingt, davon 10 Fälle (1,6%) wegen Nebenwirkungen.“</p> <p>„Zusammengefasst bleibt festzustellen, dass die Zahl der Therapieabbrüche sowohl bei Patienten mit Typ-1-Diabetes als auch bei Patienten mit Typ-2-Diabetes in allen Therapiegruppen vergleichbar war. Die Behauptung einer generell größeren Zahl von Therapieabbrüchen unter Exubera® ist somit nicht nachvollziehbar.“</p> <p>VFA fachliche Stellungnahme S. 16</p>	<p>0,8% der Patienten unter subkutanem Insulin bzw. 1,6 % der Patienten die orale Antidiabetika erhalten haben.</p> <p>Die VFA Ausführungen bestätigen, dass diese nebenwirkungsbedingte Therapieabbrüche unter der Therapie mit Exubera® häufiger vorkommen.</p> <p>Die Zusammenfassung des VFA ist nicht nachvollziehbar.</p> <p>Die in der Stellungnahme aufgeführten Zahlen zeigen vielmehr, dass Therapieabbrüche bei Exubera® Patienten aufgrund unerwünschter Ereignisse häufiger vorkommen.</p> <p>Im Therapiehinweis werden die Studienabbrüche in der Exubera®-Gruppe wegen unerwünschter Ereignisse dargestellt. Die in der Stellungnahme dargestellte „Behauptung“ ist falsch.</p>
12	<p>„Bei Patienten, die mit Insulin vorbehandelt waren, wurde unter der Therapie mit kurz wirksamem s.c. Insulin eine signifikant größere Gewichtszunahme beobachtet als unter Exubera®. (adjustierte Differenz -0.74 kg [95% CI -1.02 – 0.47 kg])“</p> <p>VFA fachliche Stellungnahme S. 17</p>	<p>Es handelt sich bei dem Zitat um die Herstellerbewertung im NICE Bericht unter Einbezug der nicht zugelassenen Exubera® Formulierung (4.1.14).</p>
13	<p>Gewichtszunahme bei Diabetes Typ1</p> <p>„In keiner der sechs klinischen Studien bei Patienten mit Typ-1-Diabetes, in denen eine Gewichtszunahme dokumentiert wurde, ergaben sich signifikante Unterschiede zwischen Exubera® und s.c. Insulin.“</p> <p>VFA fachliche Stellungnahme S. 17/18</p>	<p>Alle publizierten Einzelstudien mit der zugelassen Insulinformulierung zeigen keinen Unterschied in der Gewichtszunahme.</p> <p>Dieser Aussage wird im Therapiehinweis auch nicht widersprochen.</p>
14	<p>Gewichtszunahme bei Diabetes Typ2</p> <p>Patienten, die mit Exubera® behandelt wurden, nahmen im</p>	<p>In der einzigen vorliegenden relevanten Langzeitstudie bei Patienten mit Diabetes Typ 2 zeigte sich im Studienverlauf ein statistisch</p>

	Stellungnahme	G-BA-Bewertung
	<p>Vergleich zu Patienten, die mit s.c. Insulin behandelt wurden, weniger oder gleich viel an Gewicht zu</p> <p>VFA fachliche Stellungnahme S. 17/18</p>	<p>signifikanter Unterschied bzgl. der Gewichtszunahme zu Gunsten von Exubera® (Differenz: 1,3 kg).</p> <p>In dieser Studie wurden aber unterschiedliche Therapieregime angewendet (intensiviert vs. nicht intensivierter Insulintherapie). Daher besitzen die Ergebnisse der Studie nur eine eingeschränkte Aussagekraft und sind für den Therapiehinweis nicht relevant.</p> <p><u>Beschluss:</u></p> <p>Da im vorletzten Absatz auf S.5 zur Gewichtszunahme z. T. auch auf Studien mit eingeschränkter Aussagekraft Bezug genommen wird, wird aus Gründen der Systematik eine Streichung dieses Absatzes vorgeschlagen.</p> <p>Im ersten Abschnitt unter Wirksamkeit wird auf eine mögliche falsche Kodierung von Studienabbrüchen hingewiesen. Auch in diesem Fall ist eine abschließende Bewertung dieses „Selektionsbias“ nicht möglich. Daher wird für diesen Abschnitt eine Streichung vorgeschlagen.</p>

4.5 Abschnitt „Risiken- ggf. Vorsichtsmaßnahmen“

	Stellungnahme	G-BA-Bewertung
15	<p>Nach der Einführung von Exubera® wurde jedoch unmittelbar damit begonnen, Langzeitdaten zur pulmonalen und kardiovaskulären Sicherheit von Exubera® im Rahmen einer internationalen Phase-IV-Studie (Large Simple Trial) bei 5.300 randomisierten Patienten zu erheben. Dabei wird jeder Diabetes-Patient über 5 Jahre beobachtet. Der erste Patient wurde in Deutschland bereits im Juli 2006 in die Studie eingeschlossen.</p> <p>VFA fachliche Stellungnahme S. 17</p>	<p>Die Erhebung dieser Daten ist zu begrüßen.</p>
16	<p>„Unter Berücksichtigung aller Studiendaten hinsichtlich der Risiko-Nutzen Abwägung sind die Zulassungsbehörden auch bezüglich der Lungensicherheit zu einem positiven Urteil gelangt.“</p> <p>VFA fachliche Stellungnahme S.19</p>	<p>Bei den beigefügten „Studiendaten“ handelt es sich um Abstracts. Eine Bewertung ist damit nicht möglich.</p> <p>Aufgrund erster Ergebnisse noch nicht abgeschlossener Studien zur Sicherheit von Exubera® hat die EMA eine Empfehlung zur Anwendung von Exubera bei Patienten mit Asthma oder COPD nicht ausgesprochen. Ein entsprechender Hinweis wurde in die Fachinformation übernommen.</p> <p>Zudem wurde in die Fachinformation als Kontraindikation der Einsatz bei Patienten mit einem schlecht kontrollierten, instabilen oder schweren Asthma und für Patienten mit mittelschwerer und schwerer COPD aufgenommen.</p> <p>Dieser Sachverhalt wird im Therapiehinweis dargestellt.</p>
17	<p>Hypoglykämien bei Typ-1-Diabetes</p> <p>„Der Anteil der Patienten mit hypoglykämischen Ereignissen war in der Exubera® -Gruppe und in den s.c. Gruppen vergleichbar.“(...)</p> <p>„Obwohl die Häufigkeit hypoglykämischer Ereignisse unter Exubera® vergleichbar war mit s.c.</p>	<p>Im Therapiehinweis zu Exubera® wird allein auf das erhöhte Risiko der klinisch relevanten schwerwiegenden Hypoglykämien hingewiesen.</p> <p>Die Ausführungen vom VFA zur zitierten Studie Skyler et al. 2005 bestätigten dies:</p> <p>„Schwere Hypoglykämien dagegen</p>

	Stellungnahme	G-BA-Bewertung
	<p>Insulin, schien die Inzidenz schwerer Hypoglykämien unter Exubera® im Vergleich zu Patienten, die mit s.c. Insulin behandelt wurden, in Studie 107 bei Typ-1-Patienten mit intensiverer Insulintherapie höher zu sein.“ (...)</p> <p>„Es bleibt festzuhalten, dass das Risiko von Hypoglykämien bei Patienten mit Typ-1-Diabetes, einschließlich schwerer Hypoglykämien unter Exubera® im Vergleich zu s.c. Insulin nicht erhöht ist.“</p> <p>VFA fachliche Stellungnahme S.21ff</p>	<p>traten unter Exubera® häufiger auf als unter s. c. Insulin“</p> <p>Die im Folgenden zitierte Studie von Dumas et al. liegt nur im Abstract vor und ist damit nicht auswertbar.</p> <p>In der folgenden Tabelle 6 „Schwere Hypoglykämien (gemäß Studienprotokoll) bei Patienten mit Typ-1-Diabetes“ sind neben publizierten Studien auch unveröffentlichte Studien aufgeführt und Studien, die mit der nicht zugelassenen Formulierung von Exubera durchgeführt wurden.</p> <p>Die angegebenen Riskowerte sind überwiegend statistisch nicht signifikant.</p> <p>Darüber hinaus bleibt unklar, in welchen Fällen ein 90%iges Konfidenzintervall Berechnungsgrundlage war.</p> <p>Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass die Tabelle ohne verwertbare Aussage ist und zudem die Zusammenfassung der Stellungnahme im Widerspruch zu den eigenen Aussagen des VFA steht.</p>
18	<p>Hypoglykämien bei Typ-2-Diabetes</p> <p>„Zusammenfassend lässt sich konstatieren, dass auch bei Patienten mit Typ-2-Diabetes kein erhöhtes Hypoglykämierisiko unter Exubera® besteht.“</p> <p>VFA fachliche Stellungnahme S. 24</p>	<p>Zur Unterstützung der Aussage wird in einer Tabelle 7 mit zwei Studien die „Gesamtzahl hypoglykämischer Ereignisse bei Patienten mit Typ-2-Diabetes, die mit Insulin vorbehandelt waren (PP-Population)“ dargestellt.</p> <p>Die Studie 103 wurde mit der nicht zugelassenen Formulierung von Exubera durchgeführt. In der Studie 108 (Hollander 2004) liegt die Anzahl der Patienten mit Hypoglykämie unter Exubera bei 76,2% und bei subcutanen Insulin bei 71,7%.</p> <p>In der Tabelle 8 sind schwere Hypoglykämien bei Patienten mit Typ-2-Diabetes, die mit Insulin vorbehandelt waren (PP-Population) aus der Studie 108 (Hollander 2004) dargestellt.</p>

	Stellungnahme	G-BA-Bewertung
		<p>Schwere Hypoglykämien erlitten 2,1% der Patienten unter Exubera und 0,7% der Patienten, die mit s.c. Insulin behandelt wurden.</p> <p>Auch hier stehen die Ergebnisse, die in der Tabelle für schwerwiegende Hypoglykämien aufgeführt sind, im Widerspruch zur Zusammenfassung der Stellungnahme des VFA.</p>
19	<p>Antikörperbildung bei Typ-1-Diabetes</p> <p>In einer weiteren Studie von Skyler lag die Antikörperbindung nach 24 Wochen bei 28% in der Exubera®-Gruppe und 4% in der s.c. Gruppe. Die erhöhten Antikörpertiter hatten keine erkennbare klinische Relevanz. Es besteht keine Korrelation zwischen der Höhe der Antikörpertiter und dem Auftreten von schweren Hypoglykämien.</p> <p>VFA fachliche Stellungnahme S. 25</p>	<p>Die abschließende Bemerkung über fehlende Korrelation zwischen der Höhe der Antikörpertiter und dem Auftreten schwerwiegender Hypoglykämien wird nicht der zuvor genannten Arbeit von Skyler, sondern der Arbeit von Heise et al. (Zitat 21) entnommen. Diese Arbeit war schon aufgrund geringer Patientenzahlen und daher einer geringen Anzahl Hypoglykämien nicht geeignet eine Korrelation zwischen der Höhe der Antikörpertiter und dem Auftreten schwerwiegender Hypoglykämien zu zeigen.</p>
20	<p>Antikörperbildung bei Typ-2-Diabetes</p> <p>„Die unter der Therapie mit Exubera® aufgetretenen Antikörper gehören zur Klasse der IgG ebenso wie die unter s.c. Insulin beobachteten Antikörper. Eine klinische Bedeutung dieser Antikörper konnte bis heute nicht nachgewiesen werden.“</p> <p>„Als Fazit bleibt festzuhalten, dass das gehäufte Auftreten von Insulin-Antikörpern keine klinische Bedeutung hat bezüglich der applizierten Insulinmenge und der aufgetretenen Hypoglykämien.“</p> <p>VFA fachliche Stellungnahme S. 25/26</p>	<p>Ob die Antikörperbildung klinisch von Bedeutung ist, ist noch nicht abschließend geklärt.</p> <p>Die EMEA hat die Antikörperbildung im EPAR als bedeutenden möglichen Risikofaktor aufgeführt und daher hat die Zulassung mit der Auflage verbunden, das potentielle Risiko der beobachteten Antikörperbildung in Studien im Rahmen des sog. Risk Management Plans zu untersuchen.</p>

4.6 Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung der AG/ UA/ G-BA	Datum	Beratungsgegenstand
29. Sitzung UA „Arzneimittel“	6. Juli 2006	Der Entwurf des Therapiehinweises zu Inhaltivem Insulin wurde im Unterausschuss „Arzneimittel“ abschließend 06.07.2006 beraten und die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens konsentiert.
30. Sitzung UA „Arzneimittel“	6. September 2006	Beratung der eingegangenen Stellungnahmen
31. Sitzung UA „Arzneimittel“	5. Oktober 2006	Beratung und Konsentierung der Tragenden Gründe und Beschlussentwurf

5. Anhang

5.1 Stellungnahmeberechtigte nach § 92 Abs. 3a SGB V

Firma	Strasse	Ort
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie (BPI)	Robert-Koch-Platz 4	10115 Berlin
Gesellschaft Anthroposophischer Ärzte e.V.	Postfach 10 03 36	70003 Stuttgart
Verband Forschender Arzneimittelhersteller	Hausvogteiplatz 13	10117 Berlin
Deutscher Zentralverein Homöopathischer Ärzte e.V.	Am Hofgarten 5	53113 Bonn
Bundesverband der Arzneimittelimporteure e.V. (BAI)	Am Gaenslehen 4 – 6	83451 Piding
Bundesverband der Arzneimittelhersteller e.V. (BAH)	Ubierstraße 73	53173 Bonn
Deutscher Generikaverband e.V. Haus der Verbände	Littenstraße 10	10179 Berlin
Deutscher Apothekerverband e.V. (DAV)	Carl-Mannich-Straße 26	65760 Eschborn/Ts
Gesellschaft für Phytotherapie e.V. Geschäftsstelle	Siebengebirgsallee 24	50939 Köln

5.2 Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

gemäß § 91 Abs. 5 SGB V
Unterausschuss „Arzneimittel“

Besuchsadresse:
Auf dem Seidenberg 3a
53721 Siegburg

Ihr Ansprechpartner:
Katrin Althoff

Telefon:
02241-9388-394

Telefax:
02241-9388-36

E-Mail:
petra.nies@g-ba.de

Internet:
www.g-ba.de

Unser Zeichen:
pn

Datum:
19. Jul. 2006

Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 1763, 53707 Siegburg

An die
Stellungnahmeberechtigten
gemäß § 92 Abs. 3a SGB V

Stellungnahmeverfahren zu der Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AMR) hier: Therapiehinweise nach Nr. 14 AMR zu "Inhalatives Insulin"

Sehr geehrte Damen und Herren,

der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 18. Juli 2006 beschlossen, das Stellungnahmeverfahren zu den Therapiehinweisen nach Nr. 14 der Arzneimittel-Richtlinie für den Wirkstoff

"Inhalatives Insulin"

einzuleiten.

Im Rahmen Ihres Stellungnahmerechts nach § 92 Abs. 3a SGB V erhalten Sie bis zum

18. August 2006

Gelegenheit zur Abgabe Ihrer Stellungnahme. Später bei uns eingegangene Stellungnahmen können nicht berücksichtigt werden.

Bitte begründen Sie Ihre Stellungnahme zum Richtlinienentwurf durch wissenschaftliche Literatur wie Studien, Leitlinien, Konsensusergebnisse, die Sie im Volltext Ihrer Stellungnahme beifügen und ergänzen Sie Ihre Stellungnahme obligat durch standardisierte und vollständige Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisse. Näheres entnehmen Sie bitte dem Begleitblatt "Literaturverzeichnis".

Wir möchten darauf hinweisen, dass nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, bei der Auswertung Ihrer Stellungnahme berücksichtigt werden kann.

Der Gemeinsame Bundesausschuss ist eine juristische Person des öffentlichen Rechts nach § 91 SGB V. Der Gemeinsame Bundesausschuss wird gebildet von: AEV- Arbeiter-Ersatzkassenverband e.V., Siegburg · AOK-Bundesverband, Bonn · BKK Bundesverband, Essen · Knappschaft, Bochum · Bundesverband der landwirtschaftlichen Krankenkassen, Kassel · Deutsche Krankenhausgesellschaft, Berlin · IKK-Bundesverband, Bergisch Gladbach · Kassenzahnärztliche Bundesvereinigung, Berlin · Kassenzahnärztliche Bundesvereinigung, Köln · Verband der Angestellten Krankenkassen e.V., Siegburg



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Ihre Stellungnahme einschließlich Literatur richten Sie bitte in elektronischer Form (per E-Mail oder per CD-Rom) als Word-Datei an:

**Gemeinsamer Bundesausschuss
Unterausschuss „Arzneimittel“
Auf dem Seidenberg 3a
53721 Siegburg
therapiehinweise@g-ba.de**

Ist dies nicht möglich, so bitten wir um Zusendung der Papierform in dreifacher Ausfertigung.

Mit freundlichen Grüßen

i. A. Petra Nies
Referentin

Anlagen

Beschluss

zur Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie/AMR)

vom 18. Juli 2006

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 18. Juli 2006 die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in der Fassung vom 31. August 1993 (BAnz. S. 11 155), zuletzt geändert am [] (BAnz. S. [] []), beschlossen.

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

Beschlüsse zu den Arzneimittel-Richtlinien / Anlage 4

Therapiehinweise nach Nr. 14 AMR

Wirkstoff: Inhalierbares, kurzwirksames Humaninsulin (Exubera®)

Beschluss vom: tt.mm.jjjj

In Kraft getreten am: tt.mm.jjjj

BAnz. jjjj, Nr. xxx vom tt.mm.jjjj, S. xx xxx

☒ 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, wohin gegen 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.	5x10 ml	1,16 €	423,- €
Huminsulin Normal 100 (Durchstechflasche)	100 I. E.	5x10 ml	1,06 €	387,- €
Huminsulin Normal 100 für Pen	100 I. E.	10x3 ml	1,18 €	431,- €

Stand: 15.06.2006

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

1. zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus, die mit oralen Antidiabetika nicht zufrieden stellend eingestellt sind und eine Insulintherapie benötigen bzw.
2. zusätzlich zu lang wirkenden 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 ≤ 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 gleichgestellt.

☒ Wirksamkeit

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.

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 1c 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 1c Werte. Das Risiko für Hypoglykämien war in beiden Studienarmen vergleichbar.

Im Vergleich mit oralen Antidiabetika hat Exubera einen günstigeren Einfluss auf den HbA 1c 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 Lungenfunktionseinschränkungen wie Asthma. Von den Studien zu Typ 2 Diabetes mellitus waren zusätzlich ausgeschlossen u. a. Patienten mit Neuropathie und mit Arzneimittelallergien in der Vorgeschichte.

In verschiedenen Studien sowohl in der Monotherapie als auch in der Kombination mit oralen Antidiabetika zeigte sich eine statistisch signifikante Gewichtszunahme unter Exubera von bis zu 4,5 kg bzw. bis zu 11,8 kg über den Ausgangswert zu Studienbeginn. Bei Typ 2 Diabetikern, die vor Studienbeginn bereits s. c. Insulin spritzen, kam es zu keiner Gewichtszunahme gegenüber der Vergleichsgruppe. Die Gewichtszunahme war besonders auffällig in einer Studie mit Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus, die Exubera in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff im Vergleich zu Sulfonylharnstoff und Metformin untersuchte.

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 Behandlungserfolges 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.

☒ Risiken - ggf. Vorsichtsmaßnahmen

Die Entscheidung zur Zulassung von Exubera zur Behandlung von Typ 1 Diabetes mellitus fiel im zuständigen Ausschuss für Humanarzneimittel bei der EMA 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 Dosischwankungen, 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 1mg 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 schwerem Asthma und für die mittelschweren und schweren COPDPatienten. 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 klagen 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 inhalativem 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 zu 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 Krankheitsverlauf angezeigt. Ob die verstärkte Antikörperbildung langfristige 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, trockenem 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/
14. Statistical review and evaluation. NDA 21-868. Exubera®. www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/05/briefing/2005-4169B1_02_05-FDA-Clin-Stats-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-Clin-Stats-Efficacy.pfd.

16. Diabetes (type 1 and 2) - inhaled insulin; Evaluation report vom 18.04.2006;
www.nice.org.uk/page.aspx?o=305519

Siegburg, den 18. Juli 2006

Gemeinsamer Bundesausschuss

Der Vorsitzende

Hess

Erläuterung zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie

Änderung der Anlage 4 der Arzneimittel-Richtlinie: Ergänzung der Therapiehinweise nach Nr. 14 der AMR um Inhalatives Insulin

1. Gesetzlicher Auftrag nach § 92 SGB V

Bei dem Therapiehinweis handelt es sich um einen Hinweis nach § 92 Abs. 2 Satz 7 SGB V. Danach kann der Gemeinsame Bundesausschuss Hinweise zur wirtschaftlichen Verordnungsweise von Arzneimitteln auch außerhalb von Zusammenstellungen nach § 92 Abs. 1 Satz 1 SGB V erstellen. Die Therapiehinweise dienen dazu, dem Arzt eine therapie- und preisgerechte Auswahl der Arzneimittel zu ermöglichen, in dem sie für Arzneimittel mit pharmakologisch vergleichbaren Wirkstoffen oder therapeutisch vergleichbarer Wirkung eine Bewertung des therapeutischen Nutzens enthalten.

2. Erläuterungen zum Richtlinienentwurf vom 18.07.2006

2.1 Neuer Therapiehinweis der Anlage 4 Nr. 14

Mit Datum vom 24.01.2006 erhielt das Inhalative Insulin eine europaweite Zulassung zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus, die mit oralen Antidiabetika nicht zufriedenstellend eingestellt sind und eine Insulintherapie benötigen bzw. zusätzlich zu lang wirkendem oder verzögert wirkendem, subkutanem Insulin - nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung - zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Typ-1-Diabetes mellitus.

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat entsprechend dem gesetzlichen Auftrag in § 92 SGB V beschlossen, ein Stellungnahmeverfahren zur Ergänzung der Therapiehinweise nach Nr. 14 der AMR um Inhalatives Insulin einzuleiten.

Erläuterungen zur Erstellung von Literaturlisten als Anlage Ihrer Stellungnahme

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur die beigegefügte Tabellen-Vorlage „Literaturverzeichnis“.

Für jede Literaturstelle sind immer 3 Felder (Zeilen) vorgegeben.
Bitte tragen Sie Autoren, Titel und Quellenangabe in die dafür vorgesehenen Zeilen entsprechend des u.a. Musters ein.

<i>Muster</i>	Nr.	Feldbezeichnung	Text
	1	AU:	(Autoren, Körperschaft, Herausgeber: getrennt durch Semikolon)
		TI:	(Titel)
		SO:	(Quelle, d.h. Zeitschrift oder Internetadresse oder Ort: Verlag. Jahr)

Bitte verwenden Sie diese Tabellenstruktur unverändert inklusive der vorgegebenen Feldbezeichnungen.

Die korrekte Eingabe für unterschiedliche Literaturtypen finden Sie im folgenden Beispiel:

Literaturliste [*Institution/Firma*]

Beispiel	Nr.	Feldbezeichnung	Text
<i>Zeitschriften- artikel</i>	1	AU:	Bruno MJ
		TI:	Endoscopic ultrasonography
		SO:	Endoscopy; 35 (11); 920-932 /2003/
<i>Zeitschriften- artikel</i>	2	AU:	National Guideline Clearinghouse; National Kidney Foundation
		TI:	Clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure
		SO:	Am J Kidney Dis; 35 (6 Suppl 2); S1-140 /2000/
<i>Buch</i>	3	AU:	Stein J; Jauch KW (Eds)
		TI:	Praxishandbuch klinische Ernährung und Infusionstherapie
		SO:	Berlin: Springer. 2003
<i>Internet- dokument</i>	4	AU:	National Kidney Foundation
		TI:	Adult guidelines. Maintenance Dialysis. Nutritional Counseling and Follow-Up
		SO:	http://www.kidney.org/professionals/doi/doi/nut_a19.html
<i>HTA-Doku- ment</i>	5	AU:	Cummins C; Marshall T; Burls A
		TI:	Percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG) feeding in the enteral nutrition of dysphagic stroke patients
		SO:	Birmingham: WMHTAC. 2000

Anhörungsverfahren zum Thema Therapiehinweise

Literaturliste [Hier Institution / Firma eingeben] Indikation [Hier zutreffende Indikation eingeben]

Nr.	Feldbezeichnung	Text
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	

Düsseldorf, den 17. Oktober 2006

Gemeinsamer Bundesausschuss
Der Vorsitzende

Hess