

[1772 A]

**Bekanntmachung
eines Beschlusses**
**des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung
der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 4:
Therapiehinweis zu Exenatide**
Vom 19. Juni 2008/16. Oktober 2008

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 19. Juni 2008/16. Oktober 2008 beschlossen, die Anlage 4 der Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie – AMR) in der Fassung vom 31. August 1993 (BAnz. S. 11 155), zuletzt geändert am 18. September 2008 (BAnz. S. 3814) wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage 4 wird nach Nummer 14 AMR um den folgenden Therapiehinweis ergänzt:

Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise

Wirkstoff: Exenatide (z. B. Byetta®)

Exenatide ist ein Antidiabetikum, welches zur Wirkstoffklasse der Inkretinmimetika gehört.

Der Einsatz von Exenatide sollte Typ-2-Diabetikern vorbehalten bleiben, bei denen unter Ausschöpfung einer Therapie mit oralen Antidiabetika eine adäquate Blutzuckerkontrolle nicht erreicht werden konnte und die klinischen Befunde bei massivem Übergewicht (BMI > 30) vorrangig für eine Insulinresistenz sprechen, sodass bei Zugabe von Insulin mit einer weiteren Gewichtszunahme und hohen Insulindosierungen zu rechnen ist. Exenatide ist rund drei- bis viermal teurer als die Therapie mit in vergleichenden Studien eingesetzten Insulin-Analoga und rund fünfmal teurer als eine Therapie mit Humaninsulin in der durchschnittlichen, in diesen Studien verwendeten Insulindosierung. Erst ab einer täglichen Dosis von 80 IE Insulin Glargin, 90 IE biphasischem Insulin Aspart oder 120 IE Humaninsulin schneidet Exenatide im Vergleich der Tagestherapiekosten günstiger ab. Exenatide ist somit in der Regel unwirtschaftlich.

Die Zulassung von Exenatide umfasst nicht die Kombination mit Insulin oder anderen oralen Antidiabetika als Metformin oder Sulfonylharnstoffen. Insbesondere für die Kombination mit Glitazonen besteht in Europa keine Zulassung.

Wird bei adipösen Typ-2-Diabetikern mit Lebensstil-Interventionen, maximal tolerierbaren Dosen von Metformin und Gabe eines weiteren oralen Antidiabetikums eine Senkung des HbA1c-Wertes auf unter 7 % nicht erreicht, wird im Allgemeinen empfohlen, mit einer Insulintherapie zu beginnen.

Für Patienten in dieser Phase ihrer Erkrankung wurde in zwei offenen vergleichenden Studien gezeigt, dass die zusätzliche Gabe von Exenatide der zusätzlichen Gabe von Insulin Glargin oder biphasischem Insulin Aspart hinsichtlich der Senkung des HbA1c-Wertes nicht unterlegen ist. Dies gilt nicht für Patienten mit Versagen der Betazellfunktion oder für Patienten mit ausgeprägter Stoffwechsellage (HbA1c > 11 %).

Die Anwendung von Exenatide ist mit häufigen unerwünschten gastrointestinalen Wirkungen verknüpft, welche unter Studienbedingungen oft zu Therapieabbrüchen führten (6 % gegenüber < 1 % unter Insulin).

Im Gegensatz zu Insulin und anderen insulinotropen Substanzen, wie Sulfonylharnstoffen oder Glitazonen, führt Exenatide bei übergewichtigen Studienteilnehmern (mittlerer BMI 30 bis 34) zu einer Gewichtsreduktion (mittlere Gewichtsreduktion 1,6 kg bis 2,6 kg in 30 Wochen bzw. 2,5 kg in 52 Wochen). Inwieweit dieser übereinstimmend in allen Studien beobachtete Effekt in der Langzeitanwendung zu einer Risikoreduktion der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität führt, muss in Endpunktstudien untersucht werden. Die Erfahrungen in der Behandlung normalgewichtiger Patienten mit einem BMI <25 sind sehr begrenzt.

Unter Therapie mit Exenatide ist eine Dositration mit häufigen Kontrollen der Blutzuckerwerte nicht erforderlich. In mit Insulin vergleichenden Studien unterscheiden sich die Hypoglykämieraten nicht. Wenn Exenatide nur in Kombination mit Metformin gegeben wird, wurde im Vergleich zu Metformin plus Placebo kein Anstieg der Hypoglykämieinzidenz beobachtet (5,3 % versus 5,3 %). Bei Patienten, die aufgrund eingeschränkter intellektueller Fähigkeiten (z.B. Demenz, geistige Behinderung) nicht in der Lage sind, ihre Lebensführung an eine Hypoglykämiegefährdung anzupassen, kann die Verordnung dieser Kombination im Einzelfall notwendig und wirtschaftlich sein. Voraussetzung ist, dass noch kein absoluter Insulinmangel besteht und mit Kombinationen oraler Antidiabetika – ausgenommen Sulfonylharnstoffen – das Therapieziel nicht erreicht werden konnte.

Kontrollierte Langzeitstudien mit klinischen Endpunkten liegen nicht vor, sodass Nutzen und Sicherheit von Exenatide in der Langzeitanwendung unbekannt sind. Sein Stellenwert in der Behandlung des Typ-2-Diabetes ist noch unklar.

Kosten

Wirkstoff	Dosierung	Tages- therapie- kosten	Jahres therapie- kosten
Exenatide*)	2 x tgl. 5 µg	4,15 €	1515,00 €
Exenatide*)	2 x tgl. 10 µg	3,94 €	1438,00 €
Analoginsuline, lang- wirksame, 10 x 3 ml, ZAM	40 IE	1,96 €	715,00 €
Analoginsuline, kombiniert intermediär und schnellwirkend, 10 x 3 ml, ZAM	40 IE	1,68 €	613,00 €
humanes Mischinsulin	40 IE	1,21 € (FB)	442,00 €
humanes NPH Insulin	40 IE	1,21 € (FB)	442,00 €

ZAM: Zylinderampullen, Stand: Lauer: 1. August 2008

*) Die Kosten von Metformin und/oder Sulfonylharnstoffen müssen hinzu gerechnet werden.

Bei der Verordnung von Analoginsulinen ist Anlage 10 der Arzneimittelrichtlinie zu beachten.

Indikation

Exenatide wurde am 20. November 2006 von der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) zugelassen und wird seit April 2007 in Deutschland vertrieben.

Exenatide ist zugelassen zur Behandlung des Typ-2-Diabetes mellitus in Kombination mit Metformin und/oder Sulfonylharnstoff-Präparaten bei Patienten, bei denen mit der maximal verträglichen Dosis dieser oralen Therapien eine angemessene Blutzuckerkontrolle nicht erreicht werden konnte. Exenatide ist nicht zur Monotherapie zugelassen. Exenatide darf nicht eingesetzt werden bei Typ-2-Diabetikern, bei denen aufgrund eines Beta-zellversagens eine Insulin-Therapie erforderlich ist. Ebenso wenig darf Exenatide bei Patienten mit Typ-1-Diabetes mellitus oder zur Behandlung der diabetischen Ketoazidose angewendet werden.

Es liegen keine Erfahrungen vor für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren. Die Erfahrungen in der Behandlung von älteren Patienten über 75 Jahren sind sehr begrenzt. Die Therapie mit Exenatide wird nicht empfohlen für Patienten mit schweren gastrointestinalen Erkrankungen, wie Gastroparese, oder Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz bzw. schwerer Nierenfunktionsstörung.

Exenatide ist in einem als Fertipgen erhältlich mit fixen Einzeldosen von 60 x 5 µg oder 60 x 10 µg. Um die Verträglichkeit zu verbessern, sollte die Behandlung zunächst mit der zweimal täg-

lichen Gabe von 5 µg Exenatide subkutan begonnen und mindestens für einen Monat beibehalten werden. Danach kann auf eine Dosis von zweimal täglich 10 µg gesteigert werden. Die Injektionen können zu einem beliebigen Zeitpunkt innerhalb von 60 Minuten vor der Morgen- und Abendmahlzeit, die mindestens sechs Stunden auseinander liegen sollen, appliziert werden. Die Injektion darf nicht nach den Mahlzeiten erfolgen. Bei Patienten über 70 Jahren und Patienten mit mäßig eingeschränkter Nierenfunktion wird zu einer konservativen Dosissteigerung geraten.

Wenn Exenatide zusätzlich zu Metformin gegeben wird, kann die Metformin-Dosis unverändert bleiben. Wird Exenatide zusätzlich zu einem Sulfonylharnstoff gegeben, muss eine Reduktion der Sulfonylharnstoff-Dosis in Betracht gezogen werden, um das Risiko einer Hypoglykämie zu verringern.

Wirkungen

Exenatide gehört zu einer Klasse von Wirkstoffen, die unter dem Namen Inkretinmimetika subsumiert werden. Inkretine sind körpereigene Hormone, die im Gastrointestinaltrakt – provoziert durch die Nahrungsaufnahme – freigesetzt werden und dafür Sorge tragen, dass aus den Betazellen des Pankreas glucoseabhängig Insulin freigesetzt wird. Die Aminosäuresequenz von Exenatide ist teilweise identisch mit der des humanen Glucagon like Peptid (GLP-1). Es aktiviert den humanen GLP-1-Rezeptor und imitiert blutzuckerregulierende Wirkungen von GLP-1. Es hat jedoch im Gegensatz zu GLP-1, welches innerhalb weniger Minuten durch das Enzym Dipeptidyl-Peptidase 4 zu inaktiven Stoffwechselprodukten abgebaut wird, eine deutlich längere Wirkzeit mit einer mittleren Halbwertszeit von 2,4 Stunden.

Exenatide stimuliert glucoseabhängig die Insulinsynthese und -sekretion. Es hemmt die Glucagonsekretion der Alpha-Zellen des Pankreas, wodurch die bei Typ-2-Diabetikern häufig unangemessen erhöhte Glucoseausschüttung aus der Leber gemindert wird. Die gegenregulatorische Glukagonausschüttung bei Hypoglykämie wird dagegen nicht durch Exenatide beeinträchtigt. Exenatide verzögert außerdem die Magenentleerung und reduziert die Nahrungsaufnahme durch ein erhöhtes Sättigungsgefühl und einen verringerten Appetit.

Wirksamkeit

Die Wirksamkeit von Exenatide wurde durch drei ähnlich konzipierte randomisierte, placebokontrollierte Wirksamkeitsstudien über 30 Wochen und zwei vergleichende Studien zu Insulin über 26 und 52 Wochen belegt.

In die drei placebokontrollierten Studien über 30 Wochen waren insgesamt 1446 adipöse Typ-2-Diabetiker (durchschnittlicher BMI 34) eingeschlossen, die unter oralen Antidiabetika keine angemessene Blutzuckerkontrolle erreichten (durchschnittlicher HbA1c 8,4 %). Sehr schlecht eingestellte Typ-2-Diabetiker wurden ausgeschlossen (HbA1c >11 %). In allen drei Studien wurden entweder 5 oder 10 µg Exenatide oder Placebo zusätzlich zu Metformin und/oder Sulfonylharnstoffen gegeben.

Der primäre Endpunkt war die Veränderung des HbA1c-Wertes. Sekundäre Endpunkte waren der Anteil Patienten mit HbA1c-Werten <7 % und die Veränderung des Körpergewichtes. Die kombinierte Auswertung aller drei Studien ergab eine signifikante, klinisch relevante dosisabhängige Reduktion des HbA1c-Wertes um 0,6 % in der niedrigeren und um 0,9 % in der höheren Dosierung. Einen HbA1c-Wert von <7 % erreichten 29,6 % in der niedrigeren und 33,6 % in der höheren Dosierung.

Weiterhin kam es in allen drei Studien zu einer Gewichtsreduktion. Bei kombinierter Auswertung nahm das Körpergewicht um 1,4 kg in der niedrigeren und 1,9 kg in der höheren Dosierung ab.

Bei Patienten, die an den offenen Verlängerungen dieser Studien über zwei Jahre teilnahmen und in dieser Phase 10 µg Exenatide injizierten, hielt der gewichtsreduzierende Effekt an und die Senkung des HbA1c-Wertes konnte erhalten werden. Nach zwei Jahren betrug die durchschnittliche Gewichtsreduktion bei diesen Patienten 4,7 kg. Allerdings waren die Abbruchraten hoch. 46 % der Patienten der 2-Jahres-Kohorte beendeten die Behandlung in der Verlängerungsphase.

In zwei der genannten Studien erfolgte die Kombination von Exenatide mit einer oralen Monotherapie. Dies entspricht nicht der üblichen Vorgehensweise bei Versagen einer Monotherapie mit oralen Antidiabetika. Empfohlen und üblich ist zunächst die Kombinationstherapie mit einem weiteren oralen Antidiabetikum. In Einzelfällen ist bei nur geringer Überschreitung der Interventionsgrenze (HbA1c >7 %) auch eine Kombination aus drei

oralen Antidiabetika zielführend. Studien zur Kombination von Exenatide mit drei oralen Antidiabetika liegen bislang nicht vor.

In zwei offenen vergleichenden Nichtunterlegenheitsstudien über 26 und 52 Wochen wurden 1056 adipöse Typ-2-Diabetiker (BMI 30 bis 31) mit unzureichender Blutzuckerkontrolle unter maximal effektiver Therapie mit Metformin und Sulfonylharnstoffen (HbA1c 8,2 % bis 8,6 %) randomisiert – entweder zusätzlich mit Exenatide oder Insulin Glargin (Lantus®) bzw. biphasischem Insulin Aspart (Novomix 30®) – behandelt.

In beiden Studien führte Exenatide zu einer mit Insulin vergleichbaren Absenkung des HbA1c-Wertes (Exenatide –1,1 % versus Insulin Glargin –1 %; Exenatide –1,04 % versus biphasischem Insulin Aspart –0,89 %).

Angesichts des offenen Designs dieser Studien und der geringen Dosierungen in den mit Insulin behandelten Therapiearmen (gegen Studienende durchschnittlich 25 IE Insulin Glargin und 24 IE biphasisches Insulin Aspart) ist nach Bewertung der EMEA allerdings nicht sicher auszuschließen, dass die Insulintherapie intensiviert und eine stärkere HbA1c-Senkung unter Insulin hätte erreicht werden können.

In beiden Studien nahmen die Patienten unter Exenatide signifikant an Gewicht ab (–2,3 kg nach 26 Wochen, –2,5 kg nach 52 Wochen), während die Patienten mit Insulin an Gewicht zunahmten (+1,8 kg nach 26 Wochen, +2,9 kg nach 52 Wochen).

Anhand selbst gemessener 7-Punkt-Blutzuckertagesprofile waren unter Exenatide geringere postprandiale Blutzuckerexkursionen festzustellen, während unter Insulin die präprandialen Blutzuckerkonzentrationen niedriger waren. Die mittleren täglichen Blutzuckerkonzentrationen waren unter Insulin und Exenatide vergleichbar.

Untersuchungen an Subgruppen einiger Studien wiesen anhand von Surrogat-Parametern auf eine verbesserte Betazell-Funktion hin. Es ist unklar, welche klinische Relevanz dieser Beobachtung zukommt.

Zusammengefasst führte Exenatide in einer Dosis von 10 µg in allen Studien zu einer HbA1c-Senkung um 0,8 % bis 1,1 %. Übereinstimmend zeigte sich in allen Studien ein anhaltender gewichtsreduzierender Effekt, der, wenn auch etwas weniger stark ausgeprägt, auch bei Patienten beobachtet wurde, die nicht unter gastrointestinalen Nebenwirkungen zu leiden hatten. Es handelt sich somit um einen unabhängigen Effekt, der nur zum Teil durch die häufig auftretende Übelkeit erklärt ist.

Methodisch hochwertige Studien zur Patientenzufriedenheit unter Exenatide sind nicht verfügbar.

Risiken – ggf. Vorsichtsmaßnahmen

Die Sicherheit von Exenatide wurde bisher an ca. 3000 Patienten evaluiert, die im Mittel über 13,7 Wochen behandelt wurden. Dies wird von der EMEA in Anbetracht einer häufig über Jahrzehnte behandlungsbedürftigen Erkrankung als geringe, aber in Verbindung mit einer gezielten Überwachung nach Zulassung letztlich ausreichende Erfahrung angesehen.

Die häufigste Nebenwirkung unter Exenatide waren gastrointestinale Beschwerden. Zeitweise klagten 50 % der Patienten über Übelkeit, 19 % über Erbrechen und 13 % über Durchfall. Diese unerwünschten Wirkungen nahmen unter fortgesetzter Behandlung an Häufigkeit und Schwere ab. Jedoch gaben am Ende der drei placebokontrollierten 30-Wochen-Studien immer noch 10 % der Patienten an, unter Übelkeit zu leiden. Dies führte bei 6 % aller in Studien mit Exenatide behandelten Patienten zum Behandlungsabbruch.

Die Hypoglykämierate unter Exenatide ist überwiegend abhängig von dem gleichzeitigen Gebrauch von Sulfonylharnstoffen. Eine Dosisreduktion der Sulfonylharnstoffe mindert das Risiko. Die Inzidenz schwerer Hypoglykämien ist niedrig.

Exenatide ist als Eiweißkörper potenziell immunogen. 38 % der Patienten, die an den placebokontrollierten 30-Wochen-Studien teilnahmen, entwickelten niedrige Antikörpertiter, die keinen Einfluss auf die Nebenwirkungsraten oder die Blutzuckerkontrolle hatten. Zusätzliche 6 % hatten nach 30 Wochen höhere Antikörpertiter. Bei der Hälfte dieser Patienten zeigte Exenatide keine Wirksamkeit.

Lokalreaktionen an der Injektionsstelle waren unter Exenatide häufiger als unter Insulin oder Placebo (5,1 % versus 3 %). Diese waren meist gering ausgeprägt und führten nicht zum Absetzen der Therapie.

Nach Markteinführung wurden einige Fälle von akuter Pankreatitis berichtet. Patienten sollten über die charakteristischen Symptome einer akuten Pankreatitis (andauernde, schwere abdominale Schmerzen) informiert werden. Ein Abklingen der Pankreatitis nach Absetzen von Exenatide und symptomatischer Behandlung wurde beobachtet. Weiterhin gab es Spontanberichte über Veränderungen der Nierenfunktion, einschließlich akutes Nierenversagen, das in manchen Fällen eine Hämodialyse erforderlich machte, und Verschlechterung eines chronischen Nierenversagens sowie Hautausschläge mit Pruritus und sehr selten anaphylaktische Reaktionen.

Exenatide verzögert die Magenentleerung. Ausmaß und Geschwindigkeit der Absorption anderer Medikamente können hierdurch vermindert werden. Medikamente mit enger therapeutischer Breite oder Medikamente, bei denen bestimmte Mindestkonzentrationen erreicht werden müssen, sollten deshalb mindestens eine Stunde vor der Injektion oder vier Stunden nach der Injektion eingenommen werden. Medikamente, die mit einer Mahlzeit eingenommen werden sollen, können zu einer Mahlzeit gegeben werden, zu der keine Injektion von Exenatide erfolgt (z. B. Mittagessen). Es wird empfohlen

- Antibiotika mindestens 1 Stunde vor der Injektion einzunehmen.
- Das Gleiche gilt für magensaftresistente Arzneimittelzubereitungen (z. B. Protonenpumpeninhibitoren).
- Für Kumarinderivate werden zu Therapiebeginn und während der Dosiserhöhung von Exenatide engmaschige Laborkontrollen empfohlen.
- Unter Therapie mit CSE-Hemmern sollten die Blutfettwerte regelmäßig kontrolliert werden, da eine Dosisanpassung erforderlich sein kann.

Bei Frauen, die schwanger werden wollen oder bereits sind, soll die Behandlung mit Exenatide abgebrochen werden und durch Insulin ersetzt werden.

II.

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

Die tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf der Homepage des Gemeinsamen Bundesausschusses unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Siegburg, den 19. Juni 2008/16. Oktober 2008

Gemeinsamer Bundesausschuss

Der Vorsitzende
Hess