

**Tragende Gründe
zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie
in Anlage 4:
Therapiehinweis zu Exenatide**

Vom 19. Juni 2008

Inhaltsverzeichnis

1.	Rechtsgrundlagen	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung	2
3.	Verfahrensablauf	2
4.	Würdigung der Stellungnahmen	4
5.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	29

1. Rechtsgrundlagen

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 im Markt befindlicher Präparate verschafft und die vorliegende Literatur insbesondere zum Einsatz von Byetta® (Exenatide) bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 bewertet sowie die eingereichten Stellungnahmen incl. der Literatur ausgewertet.

Das Antidiabetikum Exenatide gehört zur Wirkstoffklasse der Inkretinmimetika. Sein Einsatz 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.

3. Verfahrensablauf

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 18. Oktober 2007 die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-

Richtlinie in der Fassung vom 31. August 1993 (BAnz. S. 11 155) wie in der Anlage 5.2 aufgeführt beschlossen.

Mit Schreiben vom 24. Oktober 2007 wurde den Stellungnahmeberechtigten nach § 92 Abs. 3a (Anhang 5.1) SGB V bis zum 26. November 2007 Gelegenheit zur Stellungnahme zur Richtlinienänderung gegeben (Anhang 5.2).

Stellungnahmeberechtigte Organisation:	Datum des Posteingangs
Gesellschaft f. Phytotherapie e. V. (GPT)	30.10.2007
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (VFA)	26.11.2007

Nach Auswertung der Stellungnahmen wurde der Entwurf des Therapiehinweises zu Exenatide im Unterausschuss „Arzneimittel“ am 7. Mai 2008 abschließend beraten.

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
38. Sitzung UA „Arzneimittel“	24. Mai 2007	Beauftragung zur Erstellung eines Entwurfs
42. Sitzung UA „Arzneimittel“	20. September 2007	Konsentierung zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens
38. Sitzung des G-BA in der Besetzung nach § 91 Abs. 5 SGB V	18. Oktober 2007	Beschluss zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens
50. Sitzung UA „Arzneimittel“	7. Mai 2008	Beratung und Konsentierung des Therapiehinweises

4. Würdigung der Stellungnahmen

Stellungnahme des VFA vom 26.11.2007 – vorgetragen durch die Mitgliedsfirma Lilly Deutschland GmbH

Einschränkung auf Patienten mit einem BMI > 30

Lilly:

„Grundsätzlich ist anzumerken, dass die klinischen Daten wie auch die Zulassung von Exenatide den Einsatz zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 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, unterstützen und erlauben (siehe Fachinformation Stand September 2007; EMEA).“

...

„Spezifische Vorteile wie die Blutglukoseabhängigkeit der insulinotropen Wirkung (Egan et al., 2002; Kolterman et al., 2003) sowie das Potential einer kompletten Wiederherstellung der physiologischen biphasischen Insulinsekretion (DeFronzo et al., 2005) sind Wirkungen von denen alle Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 profitieren.“ ...

„Dementsprechend sollte es im Ermessen des Arztes liegen (siehe §§ 2, 2a, 12 und 70 SGB V, § 29 Abs. 1 Bundesmantelvertrag) denjenigen Patienten Exenatide zu verordnen, die seiner ärztlichen Erfahrung und Erwartung nach von einer Behandlung profitieren.“

Zitate 4, 5, 6, 12

Stellungnahme:

Der Stellungnehmer zitiert wörtlich die zugelassene Anwendung, welche sich im Therapiehinweis im Abschnitt Indikation entsprechend der Fachinformation wiederfindet.

Die Zulassung ist eine notwendige, aber keine hinreichende Voraussetzung für eine wirt-

schaftliche Verordnung.

Die derzeit verfügbare Beleglage weist aus, dass Exenatide im Vergleich zu Insulin im Hinblick auf eine HbA1c-Wert-Senkung nicht unterlegen ist. Dies gilt jedoch nur bei noch vorhandener Betazellfunktion. Im Hinblick auf patientenrelevante harte Endpunkte, wie Morbidität und Mortalität, ist dagegen nur für Insulin ein Langzeitnutzen belegt. Da eine Überlegenheit von Exenatide nicht belegt ist, kommt es in der Empfehlung des G-BA zur wirtschaftlichen Verordnungsweise auf den Preisvergleich an, und hier zeigt sich, dass erst bei hohen Dosierungen von Insulin vergleichbare Tagestherapiekosten entstehen, wie im 3. Absatz der Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise in der Entwurfsfassung dargestellt wird. Unter dem Aspekt der Wirtschaftlichkeit ist somit vorrangig Insulin zu verordnen. Hohe Insulindosen sind notwendig bei Typ-2-Diabetikern mit Adipositas und ausgeprägter Insulinresistenz¹, sodass für diese Patienten die Therapie mit Exenatide - bezogen auf die reinen Arzneimittelkosten - preisgünstiger sein kann. Aufgrund der vorliegenden Studienlage ist außerdem zu erwarten, dass diese Patienten unter Exenatidetherapie an Gewicht verlieren. Dagegen wird unter einer Insulinbehandlung in der Regel eine weitere Gewichtszunahme beobachtet. Somit ergibt sich für adipöse Diabetiker mit ausgeprägter Insulinresistenz - neben den niedrigeren Arzneimittelkosten - ein zusätzlicher medizinischer Nutzen. Inwieweit dieser Effekt in der Langzeitanwendung zu einer Risikoreduktion der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität führt, ist allerdings noch unklar.

Zitate

6) Egan et al., 2002: Es handelt sich um zwei Phase-I-Studien, in denen mit Hilfe der Glucose-Clamp Technik sowohl bei Typ-2-Diabetikern als auch bei Nicht-Diabetikern nach einmaliger Gabe eine insulinotrope Wirkung von Exenatide gezeigt wird. Diese Studie liefert keine Belege dafür, dass die Anwendung von Exenatide bei normalgewichtigen Typ-2-

¹ Häring HU, Joost HG, Laube H, Matthaei S, Meissner HP, Panten U, Schernthaner G. Antihyperglykämische Therapie des Diabetes mellitus Typ 2. Evidenzbasierte Diabetes-Leitlinie DDG. Hrsg. Scherbaum WA, Landgraf R. Diabetes und Stoffwechsel, Band 12, Suppl. 2, Kirchheim, Mainz, Mai 2003 [http://www.deutsche-diabetesgesellschaft.de/redaktion/mitteilungen/leitlinien/Leitlinie_Typ2_Diabetes.pdf]; 11.01.2008

Diabetikern gegenüber Insulin klinisch relevante Vorteile hat und wirtschaftlich ist.

12) Kolterman et al., 2003: Es handelt sich um zwei Phase-I-Studien, in denen bei Typ-2-Diabetikern eine glucoseabhängige, insulinotrope Wirkung von Exenatide nach einmaliger oder Gabe über 5 Tage gezeigt wird. Auch diese Studie liefert keine Belege dafür, dass die Anwendung von Exenatide bei normalgewichtigen Typ-2-Diabetikern gegenüber Insulin Vorteile hat und wirtschaftlich ist.

4) DeFronzo et al., 2005: Es handelt sich um eine zulassungsrelevante, randomisierte, verblindete, placebokontrollierte Phase-III-Studie (bei EMEA Studie 112), welche durch die Literaturrecherche identifiziert und extrahiert wurde. Sie prüfte Wirksamkeit und Sicherheit von Exenatide bei Typ-2-Diabetikern, die unter maximaler Therapie mit Metformin nicht optimal behandelt waren. Bei einer Subgruppe der Studienteilnehmer wurden standardisierte Testmahlzeiten durchgeführt, nach denen sich unter Exenatide eine frühe Phase-I-Insulinantwort zeigte (Inkretineffekt). Der BMI dieser Patienten betrug $34 \pm 6 \text{ kg / m}^2$. Die Ergebnisse dieser Studie sind somit für adipöse Patienten zutreffend. Sie liefert ebenfalls keine Belege dafür, dass die Anwendung von Exenatide bei normalgewichtigen Typ-2-Diabetikern gegenüber Insulin Vorteile hat und wirtschaftlich ist.

5) www.emea.eu.int/humandocs/PDFs/EPAR/januvia/H-722-en6.pdf: Wissenschaftlicher Beurteilungsbericht der EMEA zu Januvia. Keine Relevanz hinsichtlich Exenatide.

Beschluss:

Keine Änderung.

Gefährdung von Patienten durch die Bedingung einer Insulin-Vortherapie

Lilly:

„Die vom GBA im 2. Absatz getroffene Einschränkung u.a. auf Patienten, die adipös sind und unter einer Insulintherapie hohe Insulindosierungen benötigen und eine Gewichtszunahme zeigen, macht die Exenatidetherapie zwingend von einer vorhergehenden Insulin-Vorbehandlung abhängig. Diese durch den GBA definierte Patientengruppe entspricht aber gerade nicht den Patienten, die nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse von einer Exenatidetherapie profitieren. Vielmehr gefährdet diese Regelung die Patienten, führt zu einer unwirtschaftlichen Verordnungsweise und widerspricht damit

den Vorgaben in § 92 SGB V.

So wird bereits in der Byetta-Fachinformation (Fachinformation Byetta. September 2007) im Abschnitt „4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ darauf hingewiesen: *„BYETTA darf bei Typ-2-Diabetikern, bei denen eine Insulin-Therapie aufgrund eines Betazellversagens erforderlich ist, nicht angewendet werden.“*

Die Verwendung von Exenatide an die Bedingung einer Insulin-Vortherapie zu knüpfen, ist daher medizinisch gefährlich und wegen der zu erwartenden Folgekosten unwirtschaftlich. Der Therapiehinweis muss an dieser Stelle geändert werden.“

Zitate 3, 22, Anhang der Stellungnahme

Stellungnahme:

Im Therapiehinweis wird ausdrücklich darauf hingewiesen:

- dass Exenatide nur dann einer Insulintherapie nicht unterlegen ist, wenn noch eine ausreichende Betazellfunktion besteht (im Abschnitt Wirtschaftliche Verordnungsweise), und
- dass es nicht eingesetzt werden darf, wenn aufgrund eines Betazellversagens eine Insulintherapie erforderlich ist (im Abschnitt Indikation).

Der G-BA ist sich demnach bewusst, dass Diabetiker mit Betazellversagen kein Exenatide erhalten dürfen.

Die derzeit verfügbare Beleglage ergibt zwar, dass Exenatide im Vergleich zu Insulin therapeutisch nicht unterlegen ist, jedoch macht der Hersteller mit seinem Einwand sehr deutlich, dass diese Nichtunterlegenheit von Exenatide gegenüber Insulin nur eingeschränkt Gültigkeit hat - nämlich nur dann, wenn noch eine köpereigene Insulinsekretion vorhanden ist.

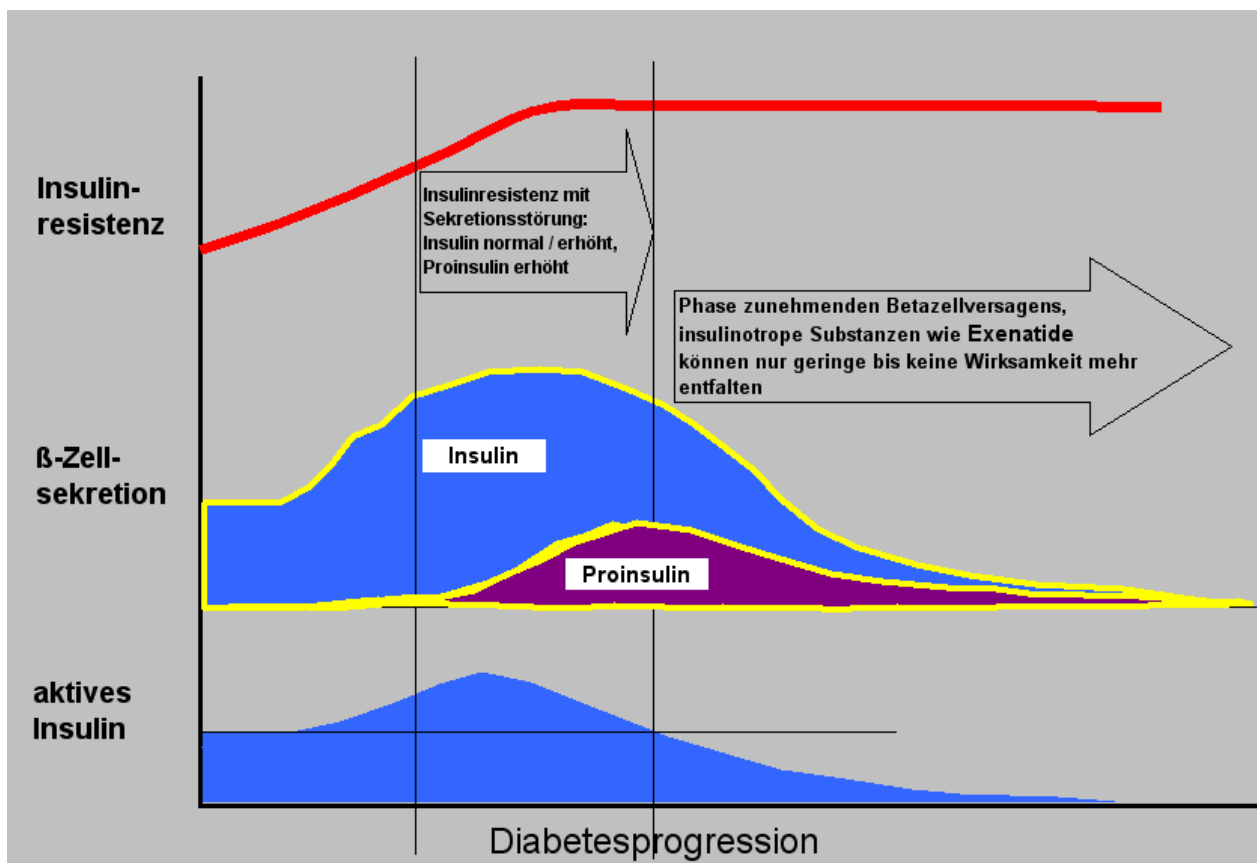
Der G-BA hat in seiner Entwurfsfassung folgenden Vorschlag unterbreitet:

„Der Einsatz von Exenatide sollte speziellen Einzelfällen vorbehalten bleiben, bei denen ein

massives Übergewicht (BMI > 30) besteht und nach Ausschöpfung einer Therapie mit oralen Antidiabetika unter Zugabe von Insulin eine weitere Gewichtszunahme bei Insulinresistenz und hohen Insulindosierungen (mehr als 1 IE pro kg) beobachtet wird. In diesen Fällen kann eine Umstellung von Insulin auf Exenatide in Kombination mit Metformin medizinisch begründet und wirtschaftlich sein.“

Die Vorgaben definieren eine Patientengruppe, bei denen noch eine Insulineigenproduktion vorliegt und deren unzureichende Blutzuckerstoffwechsellage vorrangig durch eine Insulinresistenz erklärt ist, das heißt durch eine unzureichende Wirkung von Insulin und weniger durch einen Mangel an Insulin. Dies sollte durch die Verknüpfung von hoher Insulindosis mit weiterer Gewichtszunahme ohne Verbesserung der Stoffwechsellage gewährleistet sein. Diese Konstellation ist bei Vorliegen eines Betazellversagens unwahrscheinlich. Bei Insulinmangel ist eine Gewichtszunahme nicht zu erwarten.

Verlauf des Diabetes mellitus 2 :



Modifiziert nach Pfützner et al. 2004 (Pfützner A., Pfützner A.H., Larbig M., Forst T.: Role of intact proinsulin in diagnosis and treatment of type 2 diabetes. Diab. Technol. Ther. 6 (2004) 405-412)

Die definierte Patientengruppe kann von einer Exenatidetherapie profitieren, weil die vorliegende Studienlage erwarten lässt, dass sie unter Exenatidetherapie - anders als unter Insulin - an Gewicht verlieren wird, wodurch ihre Stoffwechsellage gebessert werden kann. Gleichzeitig wird sie im Vergleich zu Insulin bezogen auf die reinen Arzneimittelkosten preisgünstiger versorgt.

Zitate:

3) Studie von Davis et al., wurde bei der Literaturrecherche identifiziert und extrahiert (November 2007 Vollpublikation).

In dieser Studie ging es um die Frage, ob Typ-2-Diabetiker, die mit Insulin vorbehandelt sind, auf Exenatide umgestellt werden können. Es handelt sich um eine offene Pilotstudie mit sehr kleinen Fallzahlen (29 ausgewertete Patienten), die allenfalls als hypothesengenerierend gewertet werden kann. Im Vorher-Nachher-Vergleich wird die Hypothese geprüft, ob eine Umstellung von Insulin auf Exenatide bei mehr als 60 % der Patienten ohne Verschlechterung der Stoffwechsellage gelingen kann. Die Studie ergibt, dass bei 18 (62 %) von 29 umgestellten Patienten keine Verschlechterung der Stoffwechsellage eintritt. Die primäre Hypothese der Studie wird damit bestätigt. Bei 11 (38 %) Patienten verschlechtert sich der HbA1c-Wert und nur 31% erreichen den HbA1c- Zielwert von < 7%. Formal ist die Studie der Evidenzklasse IV zuzuordnen.

Diese Studie belegt nicht, dass die im Therapiehinweis genannte Patientengruppe durch Einstellung auf Exenatide gefährdet ist. Die Einschlusskriterien der Studie entsprechen nicht den Vorgaben im Therapiehinweis. Zu den Einschlusskriterien gehört ein stabiles Körpergewicht in der Vorgeschichte, während die im Therapiehinweis definierte Gruppe an Gewicht zugenommen haben soll.

Ebenso ist die Vorgabe hoher Insulindosen (mehr als 1 IE pro kg) im Therapiehinweis kein Einschlusskriterium der Studie (laut Publikation: Insulindosis durchschnittlich 45 IE bei durchschnittlichem KG von 95 kg).

22) Editorial von Rosenstock et al. kritisiert die Studie von Davis et al.

- nur zu Marketing Zwecken entworfen, um zu suggerieren, man könne Diabetiker vom Insulin befreien
- erweckt den Eindruck, es handele sich um einen Vergleich von Exenatide und Insulin, bei dem Insulin schlecht abschneidet
- unterschlägt, dass in der als Referenz mitlaufenden Insulin-Gruppe kein Versuch unternommen wurde, die Therapie zu intensivieren.
- Berücksichtigt nicht ausreichend, dass auch unter Exenatide die Blutzuckerstoffwechsellage - gemessen an den angestrebten Zielwerten -überwiegend unzureichend war

Ebenso wenig wird dies durch die Auswertung von Patienten eines niedergelassenen Diabetologen belegt, die im **Anhang der Stellungnahme** gezeigt wird. Es handelt sich um 37 Patienten, welche entweder mit oralen Antidiabetika oder Insulin behandelt und auf Exenatide umgestellt wurden. Die Patienten mit einer Insulinvortherapie weisen - gemessen am HbA1c-Wert - ein schlechteres Therapieergebnis auf (HbA1c-Wert 7,8 %). Angaben dazu, ob es sich um Patienten handelt, die alle im Therapiehinweis geforderten Kriterien erfüllen, finden sich nicht.

Die Argumente des Stellungnehmers belegen nicht, dass die im Therapiehinweis definierte Patientengruppe gefährdet wird.

Im Umkehrschluss ist durch Daten aber auch nicht eindeutig bewiesen, dass die definierte Patientengruppe ganz ohne Risiko auf Exenatide umgestellt werden kann, da nicht untersucht ist, ob die genannten Kriterien ausschließlich Patienten charakterisieren, die noch eine ausreichende körpereigene Insulinproduktion aufweisen und bei denen folglich bei Umstellung auf Exenatide eine Stoffwechseldekompensation sicher ausgeschlossen ist. Auch durch zusätzliche Bestimmung des C-Peptides (Spaltprodukt bei der Insulinsynthese) wäre eine solche Patientenauswahl nicht sicher möglich.

Es wird deshalb vorgeschlagen darauf zu verzichten, eine Patientengruppe zu definieren, bei der die Therapie mit Exenatide ausdrücklich wirtschaftlich und medizinisch begründet ist. Statt dessen sollen Mindestkriterien genannt werden, die für einen wirtschaftlichen Einsatz von Exenatide Voraussetzung sind.

Beschluss:

Es wird folgende Umformulierung im Therapiehinweis vorgenommen:

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.

Preisvergleich

Lilly:

“Diese Berechnungen des GBA [gemeint ist die Aussage im Therapiehinweis: *Exenatide ist rund drei bis vier mal teurer als die Therapie mit in vergleichenden Studien eingesetztem Insulin Analoga und rund fünfmal teurer als eine Therapie mit Humaninsulin in der durchschnittlichen in diesen Studien verwendeten Insulindosierung*] sind jedoch nur bei ausschließlicher Betrachtung des Arzneimittelverkaufspreises für Exenatide und für die in den Studien verwendeten Dosierungen für Insulin korrekt.

Die Daten aus der Instigate Studie zeigen nämlich einen Insulinbedarf von bereits 62,2 IE/Tag nach 6 Monaten bei Patienten mit interventionsbedürftiger Stoffwechsellage und Adipositas, Patienten mit besseren Ausgangswerten [HbA1c unter 7,5%] liegen darunter (Tab. 2). D.h. bei ausschließlicher Betrachtung der reinen Arzneimittelkosten, kostet eine Insulintherapie bei diesen Patienten bereits 2,21 €/Tag (1,42 €/Tag pro 40 IE, gewichtet nach verwendeten Insulinregimen in Instigate Studie). Eine Exenatidetherapie wäre danach nur 1.8fach teurer als eine Insulintherapie“.

Zitate: 10, 15, 16, 24, 25

Stellungnahme:

Es liegen Daten aus zwei großen zulassungsrelevanten, randomisierten, kontrollierten Studien mit über 400 Patienten von Nauck et al. und Heine et al. vor, in denen Insulin mit Exenatide verglichen wurde. In diesen wurde eine zu Exenatide vergleichbare Stoffwechsellage mit Insulindosierungen von 25 IE Insulin Glargin nach 26 Wochen oder 24 IE biphasischem Insulin Aspart nach 52 Wochen erreicht. Die Patienten dieser Studien waren adipös mit durchschnittlichen BMI ≥ 30 . Somit haben adipöse Patienten in diesen Studien deutlich niedrigere Insulindosen gebraucht als vom Stellungnehmer vorgetragen. Die kritisierte Aussage verweist ausdrücklich darauf, dass sie sich auf die in diesen Studien verwendeten Dosierungen bezieht.

Zitate

10) Data on file, Lilly: Die vorgelegten Daten der **Instigate-Studie** bilden die Versorgung und Kosten einer Kohorte von 229 deutschen Patienten ab, die auf Insulin eingestellt werden. Von diesen sind 113 adipös (BMI > 30). Von diesen wiederum weisen 93 Patienten Ausgangs-HbA1c-Werte von >7,5% auf und injizieren nach 6 Monaten im Schnitt 62,2 IE (6 – 200IE) Insulin täglich. Formal handelt es sich um eine nicht vergleichende, prospektive Kohortenstudie der Evidenzstufe IV.

Es ist unklar, ob die beobachtete Population für einen Vergleich der Kosten der Therapie mit Exenatide und Insulin herangezogen werden kann. Voraussetzung wäre, dass es sich um Patienten handelte, die alternativ sowohl mit Insulin als auch mit Exenatide hätten behandelt werden können. Es müsste sich um Patienten handeln, die noch eine ausreichende Betazellfunktion haben und bei denen somit keine absolute Insulinpflicht besteht.

15) Liebl et al.: Ist ein Kongressabstrakt zur Instigate-Studie mit Angaben zur Blutzuckerstoffwechsellage der beobachteten Patienten vor Insulineinstellung:

2 Nauck et al. BMI 30,6 ± 4, Heine et al. BMI 31,4

„Der letzte HbA1c-Wert vor Beginn der Insulintherapie betrug im Mittel 9,2 % (SD 2,04), 3-6 Monate vorher 8,5 % (SD 1,79), 6-9 Monate vorher 8,0 % (SD 1,62), 9-12 Monate vorher 7,6 % (SD 0,94). 33 % der Patienten hatten bereits bekannte makrovaskuläre Komplikationen und 36 % mikrovaskuläre Komplikationen. Bei 56 % der Patienten wurde primär eine Mehrfachspritzentherapie begonnen unter Verwendung kurzwirksamer Insuline präprandial (35 % ohne und 21 % mit Basalinsulin).“

Diese Angaben sprechen dafür, dass bei einem relevanten Anteil der beobachteten Population der Instigate-Studie keine ausreichende Betazellfunktion mehr vorlag. Die Autoren selber schlussfolgern:

„Die HbA1c- Werte sind schon langfristig deutlich erhöht und weisen gerade in den Monaten vor Beginn der Insulintherapie einen besonders raschen Anstieg auf. Die Umstellung auf Insulin erfolgt zu spät.“

14) Liebl et al.: Ist ein Kongressabstrakt zur Instigate-Studie mit Angaben zur antidiabetischen Therapie der beobachteten Patienten vor Einstellung auf Insulin.

24) Timlin et al.: Ist ein Kongressabstrakt zur Instigate-Studie, in dem die Versorgungsstruktur von Typ-2-Diabetikern nach Insulineinstellung in Deutschland und England beschrieben wird.

25) Timlin et al.: Ist ein Kongressabstrakt zur Instigate-Studie, in dem die Kosten für die Versorgung von Typ-2-Diabetiker ein halbes Jahr vor und nach Insulineinstellung verglichen werden.

Die vorgelegten Daten aus der Instigate-Studie können nicht belegen, dass adipöse Patienten, die sowohl für eine Therapie mit Exenatide als auch Insulin infrage kämen, regelhaft höhere Insulindosierungen brauchen als in den zur Zulassung vorgelegten Studien von Hei-

ne et al. und Nauck et al..

Der G-BA bezieht sich auf die hochwertige Evidenz aus diesen randomisierten, kontrollierten Studien.

In Kenntnis der großen Varianz individuell notwendiger Insulindosierungen hat der G-BA jedoch im tabellarischen Kostenvergleich bewusst darauf verzichtet, Insulindosierungen von 24 IE oder 25 IE zu verwenden, wie sie sich aus den Studien von Nauck et al. und Heine et al. ergeben. Er hat sich dafür entschieden – wie in allen Therapiehinweisen - die amtliche DDD für Insulin von 40IE zu verwenden.

Die große Varianz individuell notwendiger Dosierungen wird auch in der Instigate Studie bestätigt, in der bei 93 übergewichtigen Patienten mit unzureichender Stoffwechsellage bei Einstellung auf Insulin nach 6 Monaten Dosierungen von 6 – 200 IE, Mittelwert 62,2 IE, Standardabweichung 38,2 beobachtet wurden.

Beschluss:

Keine Änderung

Streichung des Satzes: „Dies gilt nicht für Patienten mit Versagen der Betazellfunktion (HbA1c > 11 %)“

Lilly:

„In die Vergleichsstudie zwischen Exenatide und **biphasischem** Insulin Aspart (...) wurden Patienten mit einem HbA1c-Wert ≥ 7.0 und $\leq 11.0\%$, in die Vergleichsstudie mit Insulin Glargin Patienten mit einem HbA1c-Wert ≥ 7.0 und $\leq 10.0\%$ aufgenommen (Nauck et al., 2007; Heine et al., 2005). Der Ausschluss von Patienten mit entgleister Stoffwechsellage, also einem HbA1c-Wert über 10% bzw. 11%, erfolgte, um die Patientensicherheit in den Studien bestmöglich zu gewährleisten und somit den international üblichen Anforderungen von Ethikkommissionen nachzukommen. Der HbA1c-Wert alleine sagt jedoch nichts über die Betazellfunktion eines Patienten aus. Selbst bei akut stark entgleister Stoffwechsellage kann ein Patient mit Diabetes mellitus Typ 2 noch eine gute Betazellfunktion aufweisen. (...)

Der letzte Satz „Dies gilt nicht für Patienten mit Versagen der Betazellfunktion (HbA1c > 11 %)“ muss daher gestrichen werden.“

Stellungnahme:

Dem Stellungnehmer ist zuzustimmen, dass der HbA1c Wert nicht mit der Betazellfunktion korrelieren muss. Der Satz steht in folgendem Kontext:

„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 Insulin Aspart hinsichtlich der Senkung des HbA1c-Wertes nicht unterlegen ist. Dies gilt nicht für Patienten mit Versagen der Betazellfunktion (HbA1c > 11 %).“

Inhaltlich ging es darum, zu unterstreichen, dass die Nichtunterlegenheit von Exenatide nur für die Phase der Erkrankung gilt, in der noch keine absolute Insulinpflicht bei Betazellversagen vorliegt, und dass die zu Insulin vergleichenden Studien keine Patienten mit sehr schlechter Stoffwechsellage (HbA1c Wert > 11%) eingeschlossen haben.

Beschluss:

Es wird folgende Änderung der Formulierung vorgenommen:

„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 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 Stoffwechselentgleisung (HbA1c > 11 %).“

Biphasisches Insulin Aspart

Lilly:

„In die Vergleichsstudie zwischen Exenatide und **biphasischem** Insulin Aspart - nicht wie im Therapiehinweis fälschlicher Weise behauptet „Insulin Aspart“ - wurden Patienten ...“

Stellungnahme:

Der Einwänder hat recht. Die Bezeichnung Insulin Aspart ist verkürzt. Es könnte fälschlicherweise angenommen werden, dass das kurzwirksame Analogon Insulin Aspart ohne Beimischung von 70% Insulin Aspart Protaminkristallen gemeint sei.

Beschluss:

Ersetzung von „Insulin Aspart“ durch „biphasisches Insulin Aspart“

Berücksichtigung von Blutzuckerteststreifen

Lilly:

„Der GBA blendet aber aus seiner Bewertung weitere kostenrelevante Faktoren aus.“

„Nach diesen Daten [Instigate-Studie] und dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse erfordert eine Insulintherapie die Verwendung von durchschnittlich 3 Blutglukoseteststreifen und damit müssen deren Kosten auch bei der Berechnung der Therapiekosten vom GBA berücksichtigt werden.“

„Zusammengefasst heißt dies, ein Vergleich von Therapiekosten kann bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, die eine Therapieintervention benötigen und auf Insulin eingestellt werden, nicht auf der Basis der reinen Arzneimittelpreise erfolgen. Im direkten Vergleich fallen für Patienten mit interventionsbedürftiger Stoffwechsellage ($HbA1c \geq 7,5$) und Adipositas ($BMI \geq 30$) Therapiekosten für die Insulintherapie von mindestens 3,73 €/Tag an, für die mit Exenatide 3,94 €/Tag, wenn es in Kombination mit Metformin gegeben wird und Blutglukosemessungen nicht notwendig sind (ggf. 4,19€/Tag wenn Sulfonylharnstoff gleichzeitig gegeben wird, Blutglukosemessungen notwendig sind und gemäß KV-Empfehlungen 50

Teststreifen/Quartal wirtschaftlich sind).“

„...Eingesparte Blutglukosemessungen bzw. keine Notwendigkeit der Blutglukosemessungen, solange als Komedikation ausschließlich Metformin gegeben wird (Fachinformation, Stand September 2007).“

Zitate 10, 18, 19, 20, 23, 14, 27

Stellungnahme:

Die vorgelegten Daten der **Instigate-Studie** bilden die Versorgung einer Kohorte von 229 deutschen Patienten ab, die auf Insulin eingestellt werden. Sie kann aus verschiedenen Gründen nicht Grundlage eines Kostenvergleiches von Insulin mit Exenatide unter dem Aspekt der Wirtschaftlichkeit sein:

- Die Studie liegt bislang nur in Abstraktform vor.
- Die Studienergebnisse sind rein deskriptiv. Die abgebildete Versorgung muss nicht einer wirtschaftlichen, medizinisch zweckmäßigen Versorgung entsprechen.
- Es ist nicht gewährleistet, dass die Studienpopulation ausschließlich Patienten umfasst, die noch eine erhaltene Betazellfunktion haben und folglich eine Behandlungssituation besteht, in der alternativ mit Exenatide hätte behandelt werden können.
- Zum Ressourcenverbrauch bei Einstellung auf eine Exenatidetherapie bringt die Studie keinerlei Erkenntnisgewinn. Insbesondere ist unklar, wie der Verbrauch an Blutzuckerteststreifen unter Exenatidetherapie in der Versorgung aussehen wird.

In den Vergleichsstudien zu Insulin unterschieden sich die Hypoglykämieraten nicht, sodass schon aus diesem Grund in der Regel unter Exenatidetherapie ebenfalls mit einem Verbrauch von Blutzuckerteststreifen zu rechnen ist. Dies gilt ganz besonders für die Kom-

bination von Exenatide mit Sulfonylharnstoffen.

In der Phase der Erkrankung, in der Exenatide zur Anwendung kommt, geht es nicht nur um die Vermeidung von Hypoglykämien, sondern auch darum, den Übergang zur Insulinpflicht rechtzeitig zu erkennen.

Die vom Hersteller aufgemachte Wirtschaftlichkeitsberechnung des Einsatzes von Exenatide versus Insulin beruht auf der Annahme, dass Exenatidepatienten keinen oder deutlich geringeren Teststreifenverbrauch haben könnten als vergleichbare Insulinpatienten. Verwertbare Daten für diese These liegen jedoch zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht vor.

Eine hierfür notwendige Versorgungsstudie müsste alle tatsächlich anfallenden direkten Kosten erheben, um eine pharmakoökonomische Evaluation im Sinne einer Kosten-Minimierungs-Analyse zu ermöglichen. Weitere Zusatzkosten wären zu berücksichtigen wie z.B. die Kosten, die durch die häufigeren Therapieabbrüche unter Exenatide im Vergleich zu Insulin entstehen.

Therapiehinweise zu Antidiabetika haben bislang die Kosten für Blutzuckerteststreifen nicht berücksichtigt, da es keine Daten dazu gibt, in welchem Umfang eine Blutzucker-Selbstkontrolle bei den verschiedenen diabetologischen Therapiekonzepten notwendig und zweckmäßig ist. Dies spiegelt sich auch wieder in den Empfehlungen der KVen zur wirtschaftlichen Verordnung von Blutzuckerteststreifen. Für Therapiekonzepte, welche bei Typ 2 Diabetes mit noch vorhandener Insulinsekretion als Alternative zu einer Exenatidetherapie in Frage kommen:

- zweimalige Gabe eines Mischinsulins kombiniert mit oralen Antidiabetika,
- einmalige Gabe eines basalen Insulins kombiniert mit oralen Antidiabetika (BOT = basal unterstützte orale Therapie) oder
- dreimalige Gabe von kurzwirksamen Insulin zu den Hauptmahlzeiten (SIT = Supplementäre Insulintherapie),

reichen die Empfehlungen von ‚keine Teststreifen‘ außer für die SIT (KV Brandenburg) bis zu, 100 - 200 Teststreifen‘ (KV Schleswig-Holstein) je Quartal. Für die Behandlung mit oralen Antidiabetika bewegen sich die Empfehlungen von ‚keine Teststreifen‘ (KV Brandenburg) über, im Ausnahmefall bis zu 50 Teststreifen‘ (die Mehrheit der KVen) bis zu ‚100 Teststrei-

fen bei unter 65Jährigen' (KV Schleswig-Holstein) im Quartal.

Der Kostenvergleich im Therapiehinweis kann und soll nicht alle bei der Behandlung des Diabetes mellitus anfallenden Kosten abbilden. Er stellt keine pharmakoökonomische Evaluation im Sinne einer Kosten-Minimierungs-Analyse dar. Der Kostenvergleich soll dem behandelnden Arzt eine Übersicht der medikamentösen Kosten der am häufigsten eingesetzten Antidiabetika im Sinne einer vergleichenden Marktübersicht ermöglichen.

Zitate

10) Daten der Instigate-Studie

14) Kassenärztliche Vereinigungen: vorgelegt werden Empfehlungen verschiedener Kven zur wirtschaftlichen Verordnungsweise von Blutzuckerteststreifen.

23) Schütt et al.: ist eine große Beobachtungsstudie von 24.500 Typ-1- und Typ-2-Diabetikern aus Deutschland und Österreich. Für die Untergruppe der insulinpflichtigen Typ-2-Diabetiker kommt sie zu dem Ergebnis, dass diese im Schnitt 2,7 Teststreifen täglich verbrauchen und die Anzahl verwendeter Teststreifen mit einer besseren Qualität der Stoffwechsellage korrelierte (HbA1c-Reduktion von 0,16 % für einen Teststreifen mehr, $p < 0,0001$), während bei Typ-2-Diabetikern ohne Insulintherapie die Anzahl verwendeter Teststreifen mit einer schlechteren Blutzuckerstoffwechsellage korrelierte. Aus dieser Beobachtungsstudie lassen sich keine Aussagen zum medizinisch notwendigen Umfang eines Teststreifenverbrauches bei unterschiedlichen Konzepten der Insulintherapie oder Therapie mit Exenatide ableiten.

18) Martin et al.: Die ROSSO-Studie ist eine retrospektive vergleichende Beobachtungsstudie („retrolektives Design“). 3.268 Typ-2-Diabetiker wurden retrospektiv ab Diagnosestellung über einen Zeitraum von bis zu 6,5 Jahren verfolgt. Die Auswahl erfolgte durch zufällig ausgewählte niedergelassene Ärzte. Die kardiovaskuläre Morbidität, Gesamtmortalität sowie

die Rate mikrovaskulärer Komplikationen wurde in den Gruppen mit und ohne Blutzuckerselbstkontrolle (definiert als dokumentierte Selbstkontrolle über mindestens ein Jahr) verglichen. Die Gruppe, welche eine Blutzuckerselbstkontrolle ausübte, war jünger und wies - gemessen am HbA1c-Wert - eine schlechtere Blutzuckerstoffwechsellage auf. In beiden Gruppen verbesserte sich die Stoffwechsellage, allerdings blieb die Gruppe mit Selbstkontrolle auch im Verlauf der Beobachtung gemessen am HbA1c-Wert etwas schlechter eingestellt. Es zeigte sich eine erhöhte Rate an makrovaskulären Komplikationen sowie eine erhöhte Sterblichkeit in der Gruppe ohne Selbstkontrolle und eine erhöhte Rate an mikrovaskulären Komplikationen in der Gruppe mit Selbstkontrolle. Die Autoren folgern, dass die Blutzuckerselbstkontrolle mit geringerer Sterblichkeit und Morbidität assoziiert sei.

20) Meyer und Mühlhauser: Kommentar zur Rosso-Studie

19) Martin et al. : Antwort auf den Kommentar von Meyer und Mühlhauser

Aus biometrischer Sicht ist eine Interpretation der ROSSO-Studie nur mit großer Vorsicht möglich, da keine Randomisation der Patienten erfolgte und unbekannte Konfounder das Ergebnis verfälscht haben könnten. Ein kausaler Zusammenhang zwischen Selbstkontrolle und Mortalität wird durch diese Studie nicht bewiesen. Dies wird auch von den Autoren der Studie so festgestellt: „the data cannot provide formal proof of a benefit of SMBG...“

Die Zitate 20 und 19 sind Kommentare zur Bewertung des Ergebnisses. Thematisiert wird die Bedeutung retrospektiver, vergleichender Beobachtungsstudien.

Im Therapiehinweis wird die Notwendigkeit und Zweckmäßigkeit einer Blutzuckerselbstkontrolle bei Insulintherapie nicht grundsätzlich infrage gestellt. Insofern sind die vorgelegten Studien nicht zielführend. Zum medizinisch notwendigen Umfang einer Blutzuckerselbstkontrolle unter dem Aspekt der Wirtschaftlichkeit bei unterschiedlichen Konzepten der Insulintherapie oder bei Therapie mit Exenatide liefern sie keine Erkenntnisse.

27) Fachinformation zu Byetta: Dort heißt es: „Wenn Exenatide allein in Kombination

mit Metformin gegeben wird, wurde im Vergleich zu Metformin plus Placebo kein Anstieg der Hypoglykämieinzidenz beobachtet.“ Zur Notwendigkeit des Einsatzes von Blutzuckertest-

streifen wird in der Fachinformation keine Aussage gemacht.

Beschluss:

Keine Änderung

Effekt von Exenatide auf das Körpergewicht

Lilly:

„...allerdings hatten die Studienteilnehmer nicht einen BMI > 30, sondern einen mittleren BMI von 30.6 (± 4.0) bzw. 30.2 (± 4.2). Es ist daher nicht auszuschließen, dass Patienten mit einem geringeren BMI als 30 von einer Exenatidetherapie profitieren. Weiterhin wurde in der entsprechenden Studie (Nauck et al., 2007) das Gewicht nicht maximal um 2.5 kg in 52 Wochen gesenkt, sondern im Mittel. Die maximale Gewichtsabnahme lag in dieser Studie unter Exenatide tatsächlich bei 13.0 kg in 52 Wochen.“

Stellungnahme:

Der kritisierte Satz im Therapiehinweis lautet:

„Im Gegensatz zu Insulin und anderen insulinotropen Substanzen, wie Sulfonylharnstoffen oder Glitazonen, führt Exenatide bei übergewichtigen Studienteilnehmern (BMI > 30) zu einer Gewichtsreduktion (maximal 2.5 kg in 52 Wochen).“

Das Wort maximal bezieht sich darauf, dass von allen kontrollierten randomisierten Exenatide-Studien in der Studie mit der längsten Dauer eine mittlere Gewichtsreduktion von 2,5 kg erreicht wurde.

Übersicht Gewichtsreduktion in randomisierten, kontrollierten Studien zu Exenatide:

Studie	Dauer	BMI Einschlusskriterien	mittlerer BMI	Gewichtsreduktion (Exenatide 10 µg)
Nauck et al.	52 Wo.	≥ 25 - ≤ 40 kg/m ²	30.6 ± 4	- 2.5 kg ±0.2
Heine et al.	26 Wo.	≥ 25 - ≤ 40 kg/m ²	31.4 ± 4.4	- 2.3 kg ±0.2
Buse et al.	30 Wo.	≥ 27 - ≤ 45 kg/m ²	33 ± 6	- 1,6 kg ±0,3
De Fronzo et al.	30 Wo.	≥ 27 - ≤ 45 kg/m ²	34 ± 6	- 2,6 kg ±0,44
Kendall et al.	30 Wo.	≥ 27 - ≤ 45 kg/m ²	34 ± 6, 33 ± 6	- 1,6 kg ±0,2

Beschluss:

Folgende Anpassung wird durchgeführt:

Im Gegensatz zu Insulin und anderen insulinotropen Substanzen, wie Sulfonylharnstoffen oder Glitazonen, führt Exenatide bei übergewichtigen Studienteilnehmern (mittlerer BMI 30 - 34) zu einer Gewichtsreduktion (mittlere Gewichtsreduktion 1,6 kg bis 2,6 kg in 30 Wochen bis 2,5 kg in 52 Wochen).

Hypoglykämieraten im Vergleich zu Insulin

Lilly:

„Die Hypoglykämierate unterscheidet sich jedoch in den mit Insulin vergleichenden Studien, sobald als antidiabetische Begleitmedikation ausschließlich Metformin eingesetzt wird. Dies konnte in der Studie GWAO (Trautmann et al., 2006) gezeigt werden, in der in einer Subgruppenanalyse belegt wurde, dass in Kombination von Exenatide mit Metformin signifikant

weniger Hypoglykämien auftreten als in der Kombination von Insulin Glargin mit Metformin.“

Zitate: 26

Stellungnahme:

Die kritisierte Aussage lautet:

„Unter Therapie mit Exenatide ist eine Dosistitration mit häufigen Kontrollen der Blutzuckerwerte nicht erforderlich. Allerdings unterscheiden sich in mit Insulin vergleichenden Studien die Hypoglykämieraten nicht.“

Die Aussage ist so richtig (s. a. Rapid Report des IQWiG zu Exenatide Tabelle 13, Seite 46 - 47).

In den offenen aktiv kontrollierten Studien war die mittlere Anzahl von Hypoglykämien pro Patientenjahr zwischen Exenatide und Insulin vergleichbar. Die Zahl nächtlicher Hypoglykämien unter Exenatide war in der Studie GWAA statistisch signifikant und in der Studie GWAD numerisch niedriger als unter Insulin. Hypoglykämien tagsüber wurden in der Studie GWAA statistisch signifikant häufiger unter Exenatide als unter Insulin beobachtet, in der Studie GWAD war die Zahl der tagsüber auftretenden Hypoglykämien pro Patientenjahr zwischen den Therapiealternativen vergleichbar. Aus den oben genannten Gründen sind diese Ergebnisse wegen einer möglichen Verzerrung von begrenzter Aussagekraft.

Tabelle 13: Gesamtzahl der Hypoglykämien

Studie Studiennummer Publikation (Blutzucker senkende Begleitbehandlung)	Gruppe	mittlere Anzahl Hypoglykämien pro Patientenjahr (SE) [Gruppendifferenz; 95%-KI; p]			Patienten mit mindestens einer Hypoglykämie n (%) [p]		Gesamt- anzahl Hypo- glykämien
		tagsüber	nächtlich	gesamt	nächtlich	gesamt	

H80-MC-GWAA Heine 2005 (Met + SH)	Exenatide 10µg Insulin Glargin	6,6 3,9 [2,7; 0,4 bis 4,9; k. A.]	0,9 2,4 [-1,6; -2,3 bis -0,9; p<0,001]	7,3 6,3 [1,1; -1,3 bis 3,4; k. A.]	k. A. (21,0*) k. A. (43,0*)	k. A. (61,0*) k. A. (68,0*) [p=0,300]	k. A.
H80-MC-GWAD Nauck 2007 (Met + SH)	Exenatide 10µg Insulin Aspart	4,1 (0,6) 4,4 (0,7) [k. A.; k. A.; „n. s.“]	0,6 (0,2) 1,1 (0,2) [k. A.; k. A.; „n. s.“]	4,7 (0,7) 5,6 (0,7) k. A.	44 (17,0) 62 (25,0) [p<0,038]	k. A.	k. A.
Kursiv gedruckte Angaben stammen aus einem Studienergebnisregisterbericht a: bezogen auf die Patienten, die nach 26 Wochen einen HbA1c-Wert ≤ 7% hatten k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; Met: Metformin; n: Zahl der Patienten; n. s.: nicht statistisch signifikant; p: p-Wert; SE: Standardfehler; SH: Sulfonylharnstoff							

Richtig ist allerdings auch, dass in der Studie von DeFronzo et al., (Exenatide plus Metformin versus Placebo plus Metformin) die Hypoglykämieraten in beiden Behandlungsgruppen bei 5,3% lagen. Hieraus lässt sich schließen, dass, wenn Exenatide alleine mit Metformin gegeben wird, die Hypoglykämieraten auf Placeboniveau liegen. Diese Kombination ist jedoch in der Regel unwirtschaftlich, da nach Versagen der primären Therapie mit Metformin zunächst ein Ausschöpfen der Therapie mit oralen Antidiabetika mit belegtem Langzeitnutzen zu fordern ist. Hiervon kann nur abgewichen werden, wenn es besondere, individuelle Gründe gibt, die den Einsatz von Substanzen mit Hypoglykämiegefahr (Sulfonylharnstoffe, Insulin) nur bei existenzieller Gefährdung rechtfertigen. Dies kann auf Personen zutreffen, die aufgrund persönlicher Voraussetzungen grundsätzlich nicht in der Lage sind, ihre Lebensführung an eine Gefährdung durch Hypoglykämien anzupassen (z.B. geistig Behinderte). Es wird deshalb vorgeschlagen, für solche Personen eine Ausnahme in den Therapiehinweis aufzunehmen.

26) Die Studie von Trautmann et al. wird vom Stellungnehmer nur als Abstrakt beigefügt (Diabetologia 2006; 49 (Suppl 1); 474); sie wurde erst nach Erstellung der Entwurfsfassung des Therapieentwurfes voll publiziert³. Diese offene, randomisierte, cross-over Studie über zweimal 16 Wochen verglich Insulin Glargin mit Exenatide. Sie ging von der Hypothese aus, dass Exenatide Insulin Glargin nicht unterlegen ist. Dies bestätigte sich im Hinblick auf den primären Endpunkt, der Veränderung des HbA1c Wertes. Die Hypoglykämieraten unterschieden sich insgesamt nicht signifikant (14,7% Exenatide versus 25,2% Insulin Glargin). Nach dem Abstrakt zeigte eine posthoc Subgruppenanalyse der „completers“ (n=114), dass der Unterschied der Hypoglykämieraten bei alleiniger Betrachtung der Patienten (44,9%), die als orales Antidiabetikum nur Metformin erhielten, signifikant war (3% versus 17%, p=0,01). Diese Aussage hätte nur dann Gewicht, wenn die erreichte Blutzuckerkontrolle in beiden Gruppen gleich wäre. Hierzu finden sich in dem vorgelegten Abstrakt keine Anga-

³ Barnett et al., Tolerability and efficacy of exenatide and titrated insulin glargine in adult patients with type 2 diabetes previously uncontrolled with metformin or a sulfonylurea: a multinational, randomized, open-label, two-period, crossover noninferiority trial, Clin Ther 2007; 29(11):2333-48

ben.

Beschluss:

Folgende Änderung wird durchgeführt:

Unter Therapie mit Exenatide ist eine Dosistitration 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.

Verbesserte kardiovaskuläre Risikofaktoren unter Exenatide

Lilly:

„Allerdings liegen mittlerweile 3.5 Jahresdaten für Exenatide vor, dabei handelt es sich um die Weiterführung der amerikanischen Zulassungsstudien im offenen Design. Durch diese Daten wird nicht nur die anhaltende HbA1c- und Gewichtsreduktion, sondern auch die Verbesserung von kardiovaskulären Risikofaktoren (Triglyceride – 12 %; Cholesterol – 5%; HDL + 24%; LDL – 6%; systolischer Blutdruck – 2%; diastolischer Blutdruck – 4 % (Kendall et al. 2007)) gezeigt. Wirtschaftlichkeitsreserven, die sich durch die anhaltende HbA1c- und Gewichtsreduktion ergeben, wie z.B. eine verzögerte Insulinpflichtigkeit und die verbesserten kardiovaskulären Risikofaktoren, müssen in die Betrachtung mit einbezogen werden.“

Die Formulierung in diesem Absatz muss entsprechend überarbeitet werden.“

Zitat: 11

Stellungnahme:

Die kritisierte Aussage lautet:

„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.“

11) Kendall et al.: es handelt sich um einen Abstrakt, in dem über eine Kohorte von 151 Patienten berichtet wird, die über 3,5 Jahre unter Exenatide-Therapie beobachtet wurde.

Es handelt sich vermutlich um Patienten aus der offenen Nachbeobachtungsphase der Studie 115 von Kendall et al.. Es werden Angaben zum Verlauf von Laborparametern und zum Blutdruck gemacht. Dabei handelt es sich weder um klinische Endpunkte noch um eine kontrollierte Studie, sodass die Aussage im Therapiehinweis nicht widerlegt wird.

Beschluss:

Keine Änderung

Wirtschaftlichkeit bei drohendem Verlust / Einschränkung der Berufstätigkeit

Lilly:

„Der Einsatz von Exenatide ist unter folgenden Bedingungen wirtschaftlich:

- ...
- bei Patienten bei denen eine Insulintherapie, mit dem einhergehenden Risiko von Hypoglykämien zum Verlust der Erlaubnis zur Ausübung ihres Berufes oder zu dessen Einschränkung (z.B. Kraftfahrer; Maschinenführer, Piloten, Zugführer) führen kann.“

Stellungnahme:

Einschränkungen in der Berufsausübung gibt es für insulinpflichtige Diabetiker nur wenige.

Eine Erlaubnis zum Führen von Kraftfahrzeugen der Gruppe 1 ist auch für insulinpflichtige Diabetiker möglich. Kraftfahrzeuge der Gruppe 2 (= LKW, Busse und Fahrzeuge zur Fahrgastbeförderung) können nur ausnahmsweise geführt werden, wenn eine gute Stoffwechselführung ohne Unterzuckerung über etwa drei Monate dokumentiert ist. In den „Begutachtungs-Leitlinien zur Kraftfahrereignung“ des Gemeinsamen Beirats für Verkehrsmedizin im Bundesverkehrs- und Bundesgesundheitsministerium heißt es: "Wer als Diabetiker mit Insulin behandelt wird, ist in der Regel nicht in der Lage, den gestellten Anforderungen zum Führen von Kraftfahrzeugen der Gruppe 2 gerecht zu werden." Ausnahmen von dieser Regelung sind möglich und setzen "außergewöhnliche Umstände" voraus, die in einem Gutachten dargelegt werden müssen.

Nach den Vorschriften zur Beurteilung der Flugtauglichkeit macht die Einnahme antidiabetischer Arzneimittel grundsätzlich fluguntauglich. Ausnahmen hiervon sind nur sehr eingeschränkt möglich⁴.

Somit wären Berufspiloten sowohl unter Therapie mit Insulin als auch Exenatide fluguntauglich.

Das Führen von Kraftfahrzeugen im Rahmen einer Berufsausübung ist dagegen für insulinpflichtige Diabetiker in der Regel möglich und kann im Ausnahmefall auch zur Fahrgastbeförderung erlaubt sein.

Auch aus medizinischer Sicht ist das Problem vielschichtig. Einerseits können Hypoglykämien auch unter Exenatide auftreten, andererseits kann die verspätete Einstellung auf Insulin ebenfalls eine Gefährdung darstellen.

Angesichts der im Einzelfall sehr unterschiedlichen sozialen, rechtlichen und medizinischen Voraussetzungen, scheint es nicht möglich und sinnvoll, im Rahmen eines Therapiehinweises Aussagen für Patienten zu treffen, deren beruflicher Werdegang durch den Einsatz von Antidiabetika mit Hypoglykämiegefährdung beeinflusst werden kann.

4 Bundesanzeiger Jahrgang 59, Nr. 94a.: Bekanntmachung der Bestimmungen über die Anforderungen an die Tauglichkeit des Luftfahrtpersonals (JAR-FCL 3 deutsch), 27.3.2007

Die Belange von Patienten, die aufgrund eingeschränkter intellektueller Fähigkeiten grundsätzlich nicht in der Lage sind, ihre Lebensführung an eine Hypoglykämiegefährdung anzupassen, wurden bereits weiter oben berücksichtigt.

Beschluss:

Keine Änderung

Siegburg, den 19. Juni 2008

Gemeinsamer Bundesausschuss
Der Vorsitzende

Hess

5. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

5.1 Stellungnahmeberechtigte nach § 92 Abs. 3a SGB V

Firma	Strasse	Ort
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie (BPI)	Friedrichstraße 148	10117 Berlin
Gesellschaft Anthroposophischer Ärzte e.V.	Roggenstraße 82	70794 Filderstadt
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)	Uwierstraße 73	53173 Bonn
Deutscher Generikaverband e.V.	Saarbrücker Straße 7	10405 Berlin
Deutscher Apothekerverband e.V. (DAV)	Deutsches Apothekenhhaus Jägerstraße 49/50	10117 Berlin
Gesellschaft für Phytotherapie e.V. Geschäftsstelle	Uferstraße 4	51063 Köln
Pro Generika e.V.	Unter den Linden 21	10117 Berlin

Die Stellungnahmeberechtigten wurden unter ihrer aktuellen Anschrift um Abgabe ihrer Stellungnahme gebeten.

5.2 Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

gemäß § 91 Abs. 5 SGB V
Unterausschuss
"Arzneimittel"

Besuchsadresse:
Auf dem Seidenberg 3a
53721 Siegburg

Ihr Ansprechpartner:
Dr. Monika Schütte

Telefon:
02241 938843

Telefax:
02241 938836

E-Mail:
monika.schutte@g-ba.de

Internet:
www.g-ba.de

Unser Zeichen:
MGS

Datum:
24. Oktober 2007

Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 1763, 53707 Siegburg

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

**Stellungnahmeverfahren zur Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AMR)
hier: Therapiehinweise nach Nr. 14 AMR zu „Exenatide“**

Sehr geehrte Damen und Herren,

der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 18. Oktober 2007 beschlossen, das Stellungnahmeverfahren zu den Therapiehinweisen nach Nr. 14 der Arzneimittel-Richtlinie für den Wirkstoff

„Exenatide“

einzuleiten.

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

26. November 2007

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

Sollten Sie Ihre Stellungnahme zum Richtlinienentwurf durch wissenschaftliche Literatur ergänzen, ist diese im Volltext Ihrer Stellungnahme beizufügen und die Stellungnahme obligat durch standardisierte und vollständige Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisse zu ergänzen.

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. Er 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**

Mit der Abgabe einer Stellungnahme erklären Sie sich damit einverstanden, dass diese in den Tragenden Gründen wiedergegeben werden kann. Diese werden jeweils mit Abschluss der Beratungen im Gemeinsamen Bundesausschuss erstellt und in der Regel der Öffentlichkeit via Internet zugänglich gemacht.

Mit freundlichen Grüßen

i. A. Dr. Monika Schutte
Referentin

Anlagen

Erläuterungen zur Erstellung von Literaturlisten als Anlage Ihrer Stellungnahme

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur die beigefügte 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.

Muster		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
Zeitschriften- artikel	1	AU:	Bruno MJ
		TI:	Endoscopic ultrasonography
		SO:	Endoscopy; 35 (11); 920-932 /2003/
Zeitschriften- artikel	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/
Buch	3	AU:	Stein J; Jauch KW (Eds)
		TI:	Praxishandbuch klinische Ernährung und Infusionstherapie
		SO:	Berlin: Springer. 2003
Internet- dokument	4	AU:	National Kidney Foundation
		TI:	Adult guidelines. Maintenance Dialysis. Nutritional Counseling and Follow-Up
		SO:	http://www.kidney.org/professionals/doqi/doqi/nut_a19.html
HTA-Doku- ment	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

Tabellen - Vorlage „Literaturverzeichnis“

Stellungnahmeverfahren 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:	

Beschluss
des Gemeinsamen Bundesausschusses
über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur
Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 4:
Therapiehinweis zu Exenatide

Vom 18. Oktober 2007

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 18. Oktober 2007 die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung 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 [] (BAnz. [] []), beschlossen:

- I. Die Anlage 4 wird um den folgenden Therapiehinweis ergänzt:

Beschlüsse zur Arzneimittel-Richtlinie / Anlage 4

Therapiehinweise nach Ziffer 14 AMR

Wirkstoff: Exenatide (z. B. Byetta ®)

Beschluss vom:

In Kraft getreten am:

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

☒ Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise

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

Der Einsatz von Exenatide sollte speziellen Einzelfällen vorbehalten bleiben, bei denen ein massives Übergewicht (BMI > 30) besteht und nach Ausschöpfung einer Therapie mit oralen Antidiabetika unter Zugabe von Insulin eine weitere Gewichtszunahme bei Insulinresistenz und hohen Insulindosierungen (≥ 1 IE/kg KG) beobachtet wird. In diesen Fällen kann eine Umstellung von Insulin auf Exenatide in Kombination mit Metformin medizinisch begründet und wirtschaftlich sein.

Exenatide ist rund drei bis vier mal teurer als die Therapie mit in vergleichenden Studien eingesetztem Insulin Analoga und rund fünfmal teurer als eine Therapie mit Humaninsulin in der durchschnittlich in diesen Studien verwendeten Insulindosierung. Erst ab einer täglichen Dosis von 80 IE Insulin Glargin, 90 IE 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-II-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 Insulin Aspart hinsichtlich der Senkung des HbA1c-Wertes nicht unterlegen ist. Dies gilt nicht für Patienten mit Versagen der Betazellfunktion (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 (BMI > 30) zu einer Gewichtsreduktion (maximal 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 Dosistitration mit häufigen Kontrollen der Blutzuckerwerte nicht erforderlich. Allerdings unterscheiden sich in mit Insulin vergleichenden Studien die Hypoglykämieraten nicht.

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-II-Diabetes ist noch unklar.

☒ Kosten

Wirkstoff	Dosierung	Tagestherapie- kosten	Jahrestherapie- kosten
Exenatide*	2 x tgl. 5 µg	4,15 €	1515,00 €
Exenatide*	2 x tgl. 10 µg	3,94 €	1438,00 €
Insulin Glargin** 100 IE/ ml (Zylinderamp.)	40 IE.	1,96 €	715,00 €
Insulin Aspart** 70/30 (Zylinderamp.)	40 IE.	1,68 €	613,00 €
humanes Mischinsulin 30/70	40 IE	1,21 € (FB)	442,00 €
humanes NPH Insulin	40 IE	1,21 € (FB)	442,00 €

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

**s. vergleichende Studien von Nauck et al. und Heine et al.

Stand: Lauer: 01.08.2007

☒ Indikation

Exenatide wurde am 20.11.2006 von der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) zugelassen und wird seit April 2007 in Deutschland vertrieben.

Exenatide ist zugelassen zur Behandlung des Typ-II-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-II-Diabetikern, bei denen aufgrund eines Betazellversagens eine Insulin-Therapie erforderlich ist. Ebenso wenig darf Exenatide bei Patienten mit Typ-I-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 als Fertipen erhältlich mit fixen Einzeldosen von 60 x 5 µg oder 60 x 10 µg Exenatide. Um die Verträglichkeit zu verbessern, sollte die Behandlung zunächst mit der zweimal täglichen 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 6 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 dem 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-II-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, Placebo-kontrollierte Wirksamkeitsstudien über 30 Wochen und zwei vergleichende Studien zu Insulin über 26 und 52 Wochen belegt.

In die drei Placebo-kontrollierten Studien über 30 Wochen waren insgesamt 1446 adipöse Typ-II-Diabetiker (durchschnittlicher BMI 34) eingeschlossen, die unter oralen Antidiabetika keine angemessene Blutzuckerkontrolle erreichten (durchschnittlicher HbA1c 8,4 %). Sehr schlecht eingestellte Typ-II-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 2 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-Wert > 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-II-Diabetiker (BMI 30 - 31) mit unzureichender Blutzuckerkontrolle unter maximal effektiver Therapie mit Metformin und Sulfonylharnstoffen (HbA1c 8,2% - 8,6%) randomisiert - entweder zusätzlich mit Exenatide oder Insulin Glargin (Lantus®) bzw. 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 Insulin Aspart – 0,89%).

Angesichts des offenen Design dieser Studien und der geringen Dosierungen in den mit Insulin behandelten Therapiearmen (gegen Studienende durchschnittlich 25 IE Insulin Glargin und 24 IE 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 zunahmen (+ 1,8 kg nach 26 Wochen, + 2,9 kg nach 52 Wochen).

Anhand der selbst gemessenen 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 Betazellfunktion 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 Placebo-kontrollierten 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 Placebo-kontrollierten 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 Pankreatitis berichtet sowie Hautausschlägen mit Pruritus und sehr selten anaphylaktischen Reaktionen.

Exenatide verzögert die Magenentleerung. Ausmaß und Geschwindigkeit der Absorption anderer Medikamente kann 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

- Kontrazeptiva und 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.

Siegburg, den 18. Oktober 2007

Gemeinsamer Bundesausschuss

Der Vorsitzende

Hess

Tragende Gründe
zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses
zur Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der
Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 4:

Therapiehinweis zu Exenatide

vom 18. Oktober 2007

Inhaltsverzeichnis

1.	Rechtsgrundlagen	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung	2
3.	Verfahrensablauf	2
4.	Stellungnahmeberechtigte nach § 92 Abs. 3a SGB V	3
5.	Literatur zur Erstellung des Therapiehinweises	4

1. Rechtsgrundlagen

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

In der Sitzung des Unterausschusses am 24. Mai 2007 wurde die Erstellung des Therapiehinweises zu Exenatide vereinbart und ein Mitglied des Unterausschusses mit der Erstellung eines Entwurfs des Therapiehinweises beauftragt.

Der Entwurf des Therapiehinweises zu Exenatide wurde im Unterausschuss „Arzneimittel“ am 20. September 2007 abschließend beraten und der Entwurf zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens konsentiert.

Der UA „Arzneimittel“ empfiehlt dem G-BA die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 4:

- I. Die Anlage 4 nach Nr. 14 der Arzneimittel-Richtlinie wird um den Therapiehinweis zu Exenatide gemäß Anlage ergänzt.

3. Verfahrensablauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
38. Sitzung UA „Arzneimittel“	24. Mai 2007	Beauftragung zur Erstellung eines Entwurfs
42. Sitzung UA „Arzneimittel“	20. September 2007	Beratung und Konsentierung zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens

Der UA „Arzneimittel“ empfiehlt dem G-BA die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 4. Als Frist zur Stellungnahme wird ein Zeitraum von 4 Wochen vorgeschlagen.

4. 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)	Uwierstraße 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
Pro Generika e.V.	Unter den Linden 21	10117 Berlin

5. Literatur zur Erstellung des Therapiehinweises

1. Amori Re, Lau J, Pittas AG, Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis, JAMA 2007 (2) 298, S.194-206
2. American Diabetes Association, Standards of Medical Care in Diabetes-2007, Diabetes Care 2007 30, Suppl 1, S4-S41
3. Boye KS, Matza LS, Oglesby A, Malley K, Kim S, Hayes RP and Brodows R, Patient-reported outcomes in a trial of exenatide and insulin glargine for the treatment of type 2 diabetes, <http://www.hqlo.com/content/4/1/80>, download 29.05.2007
4. Buse JB, Henry RR, Han J, Kim DD, Fineman MS, Baron AD; Exenatide-113 Clinical Study Group, Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in sulfonylurea-treated patients with type 2 diabetes, Diabetes Care 2004 (11) 27, S.2628-35
5. Buse JB, Klonoff DC, Nielsen LL, Guan X, Bowlus CL, Holcombe JH, Maggs DG, Wintle ME, Metabolic effects of two years of exenatide treatment on diabetes, obesity, and hepatic biomarkers in patients with type 2 diabetes: An interim analysis of data from the open-label, uncontrolled extension of three double-blind, placebo-controlled trials, Clin Ther. 2007 (1) 29, S.139-53.
6. DeFronzo RA, Ratner RE, Han J, Kim DD, Fineman MS, Baron AD, Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control and weight over 30 weeks in metformin-treated patients with type 2 diabetes, Diabetes Care 2005 (5) 28, S.1092-100
7. European Medicines Agency (EMA), Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP): Europäischer öffentlicher Beurteilungsbericht (EPAR): Byetta-H-C-698-00-00, published 20/11/06
www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/byetta/byetta.htm, download 29.05.2007
8. Food and Drug Administration (FDA): Label Byetta, published 10.2.2007, www.fda.gov/cder/foi/label/2007/021773s007lbl.pdf, download 29.05.2007
9. Food and Drug Administration (FDA): Medical review Byetta, published 28.4.2006, www.fda.gov/cder/foi/nda/2005/021773_Byetta_medr.PDF, download 29.05.2007
10. Häring HU, Joost HG, Laube H, Matthaei S, Meissner HP, Panten U, Schernthaner G, Evidenzbasierte Leitlinie - Antihyperglykämische Therapie des Diabetes mellitus Typ 2, Deutsche Diabetesgesellschaft, www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/redaktion/mitteilungen/leitlinien/leitlinien.php, download 3.7.2007
11. Heine RJ, Van Gaal LF, Johns D, Mihm MJ, Widel MH, Brodows RG; GWAA Study Group, Exenatide versus insulin glargine in patients with suboptimally controlled type 2 diabetes: a randomized trial, Ann Intern Med 2005 (8) 143, S.559-69

12. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Bewertung des therapeutischen Nutzens von Exenatide. Rapid Report A05-23. Köln: IQWiG; 2007.
13. Kendall DM, Riddle MC, Rosenstock J, Zhuang D, Kim DD, Fineman MS, Baron AD, Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in patients with type 2 diabetes treated with metformin and a sulfonylurea, *Diabetes Care*. 2005 (5) 28, S.1083-91
14. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Heine RJ, Holman RR, Sherwin R, Zinman B, Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Consensus Algorithm for the Initiation and Adjustment of Therapy. A consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes, *Diabetes Care* 2006 (8) 29, S.1963-72
15. Nauck MA, Duran S, Kim D, Johns D, Northrup J, Festa A, Brodows R, Trautmann M, A comparison of twice-daily exenatide and biphasic insulin aspart in patients with type 2 diabetes who were suboptimally controlled with sulfonylurea and metformin: a non-inferiority study, *Diabetologia* 2007 (2) 50, S.259-67
16. Zinman B, Hoogwerf BJ, Duran Garcia S, Milton DR, Giaconia JM, Kim DD, Trautmann ME, Brodows RG, The effect of adding exenatide to a thiazolidinedione in suboptimally controlled type 2 diabetes: a randomized trial, *Ann Intern Med* 2007 (7) 146, S.477-85

Siegburg, den 18. Oktober 2007

Gemeinsamer Bundesausschuss

Der Vorsitzende

Hess