

## Übersicht der Wirkstoffziele

Eine Information der Kassenärztlichen Vereinigung Hamburg · Praxisberatung@kvhh.de ·  
www.kvhh.net/Verordnungen/Wirkstoffvereinbarung

Stand: 05. August 2019

### Generikaziele

#### ➤ Wirkstoffgruppe: Antidiabetika exklusive Insulin (ATC-Code A10B)

#### Ziel 03: Mindestanteil Generika und Rabattvertragsarzneimittel am Gesamtmarkt

#### Erläuterung

Zur Gruppe der Antidiabetika exklusive Insulin gehören:

	Generisch verfügbar	Patentgeschützt
<b>Biguanide</b>	Metformin (Glucophage®)	
<b>Sulfonylharnstoffe</b>	Glibenclamid (Euglucon®) Glimepirid (Amaryl®)	Gliquidon (Glurenorm®) Gliclazid (Diamicon®)
<b>Glinide</b>	<i>Repaglinid*</i> (Novonorm®)	<i>Nateglinid*</i> (Starlix®)
<b>SGLT-2-Hemmer</b>		Empagliflozin (Jardiance®) Dapagliflozin (Forxiga®, Xigduo®) Ertugliflozin (+Sitagliptin: Steglujan®)
<b>GLP-1-Analoga</b>		Exenatid (Byetta®, Bydureon®) Liraglutid (Victoza®) Dulaglutid (Trulicity®)
<b>DPP4-Hemmer</b>		Saxagliptin (Onglyza®, Komboglyze®) Sitagliptin (Januvia®/Xelevia®, Janumet®/ Velmetia®) Vildagliptin (Galvus®/Jalra®, Eucreas®/Icandra®)
<b>Glitazone</b>		<i>Pioglitazon*</i> (Actos®)
<b>α-Glucosidase-Hemmer</b>	Acarbose (Glucobay®)	

*\*(partieller) Verordnungsausschluss siehe Arzneimittel-Richtlinie, Anlage III*

## Maßnahmen zur Umsetzung

Generisch verfügbare Wirkstoffe sowie rabattierte Fertigarzneimittel dienen der Zielerreichung.

Da die Aktualisierung der Nationalen Versorgungsleitlinie erst im Laufe dieses Jahres erscheinen wird, ist der Konsensus-Report der amerikanischen und europäischen Diabetesgesellschaft (1) aus dem Herbst 2018 die momentan wichtigste Hilfestellung bei der Auswahl einer antidiabetischen Intervention. Je nach Therapieschwerpunkt (Begleiterkrankungen, Hypoglykämierisiko, Körpergewicht, Therapiekosten) kommt den verschiedenen Wirkstoffklassen eine unterschiedliche Bedeutung in dem Therapieregime des einzelnen Patienten zu.

Jardiance® (Wirkstoff: Empagliflozin) ist seit dem 01.01.2017 ab dem ersten Behandlungsfall als Praxisbesonderheit (nach § 106 Abs. 5a SGB V) bei Erwachsenen mit Typ-2-Diabetes mellitus und manifester kardiovaskulärer Erkrankung zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle anzuerkennen. Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung sind von dieser Praxisbesonderheit nicht umfasst, da hier kein Zusatznutzen im Vergleich zur zVT gefunden worden ist. Somit ist in diesen Fällen die Wirtschaftlichkeit einer Verordnung über Empagliflozin nicht generell gegeben.

Derzeit ist es der KV Hamburg technisch nicht möglich, Verordnungen für die verschiedenen Patientengruppen im Rahmen der WSV zu trennen, sodass alle Verordnungen von Empagliflozin angesteuert werden und nicht in das Ziel 03 einfließen. Die Wirtschaftlichkeit kann jedoch auch weiterhin in Einzelfall-Prüfanträgen durch die Krankenkassen hinterfragt werden. Daher empfehlen wir eine ausreichende Dokumentation inkl. der klaren Zuordnung zu einer Subpopulation gemäß Nutzenbewertung (2).

## Hintergrundinformationen

Nach Ausschöpfen von nicht-medikamentösen Maßnahmen gilt **Metformin** nach wie vor als Mittel der ersten Wahl zur Therapie des Typ 2 Diabetes mellitus (T2DM), sofern nicht kontraindiziert. Als Ergebnis eines europäischen Risikobewertungsverfahrens können nun auch Patienten mit einer eingeschränkten Nierenfunktion (GFR 60-30ml/min) mit Metformin behandelt werden, wenn die Dosis entsprechend der Nierenfunktion angepasst, die Nierenfunktion regelmäßig kontrolliert und einige Vorsichtsmaßnahmen beachtet werden. Für Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (GFR kleiner als 30 ml/min) bleibt die Kontraindikation weiterhin bestehen (3).

Die **Sulfonylharnstoffe** senken den HbA<sub>1c</sub> ähnlich stark wie Metformin, haben jedoch den Nachteil der Hypoglykämie - insbesondere bei älteren Patienten. Außerdem steigt häufig das Körpergewicht an. Die Wirksamkeit der Sulfonylharnstoffe lässt i.d.R. im Behandlungsverlauf

nach, sodass sie als Langzeitmonotherapie nur bedingt geeignet sind. Die Kombination mit Metformin kann möglicherweise die kardiovaskuläre Mortalität erhöhen (4).

Die **Glinide** (Repaglinid) sind vom Wirkmechanismus den Sulfonylharnstoffen ähnlich. Die profilierten Vorteile gegenüber der Sulfonylharnstoffe wie flexiblere Mahlzeiten treten hinter den Nachteil des ungeklärten langfristigen Nutzens zurück. Daher hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) die Glinide zum 1. Juli 2016 von der Verordnung ausgeschlossen. Einzig niereninsuffiziente Patienten mit einer Kreatinin-Clearance unter 25 ml/min dürfen weiterhin mit Repaglinid (Novonorm®, Generika) behandelt werden, wenn keine anderen oralen Antidiabetika in Frage kommen und eine Insulintherapie nicht angezeigt ist (gemäß AM-RL Anlage III Punkt 50).

Die **SGLT-2-Inhibitoren** sind die neuesten Wirkstoffe auf dem Gebiet der Antidiabetika. Aufgrund ihres Wirkmechanismus kommt es neben der Blutzuckersenkung zu einem Gewichtsverlust sowie zur Reduktion des Blutdrucks. Unerwünschte Wirkungen sind Harnwegs- und Genitalinfektionen sowie diabetische Ketoazidosen (5). Die EMPA-REG OUTCOME Studie zu Empagliflozin (Jardiance®) zeigte erstmals für ein anderes Antidiabetikum als Metformin eine Reduktion der (kardiovaskulären) Sterblichkeit. Eine Neubewertung des Empagliflozins im Rahmen der frühen Nutzenbewertung kam für alle Therapiesituationen bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Vorerkrankung zu einem Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen - außer in der Monotherapie bei Metformin-Unverträglichkeit (zVT: Sulfonylharnstoff). Bei Patienten ohne kardiovaskuläre Vorerkrankung fand sich in allen Therapiesituationen kein Zusatznutzen einer Therapie mit Empagliflozin - außer in Kombination mit Metformin, hier gibt es einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen (zVT: Sulfonylharnstoff + Metformin).

In der DECLARE Studie nehmen unter Dapagliflozin (Forxiga®) Herzinfarkte, Schlaganfälle und kardiovaskulär bedingte Todesfälle gegenüber Placebo weder signifikant zu noch ab. Die Gesamtsterblichkeit wird nicht gemindert. Wie in den anderen Sicherheitsstudien mit SGLT-2-Hemmern sinkt allerdings die Rate der Krankenhausaufnahmen wegen Herzinsuffizienz auch unter Dapagliflozin (6). Diese Ergebnisse wurden erst Ende 2018 veröffentlicht, sodass sie nicht in die Neubewertung nach AMNOG im Juni 2018 einfließen konnten und der G-BA in keiner Patientengruppe einen Zusatznutzen feststellen konnte. Damit ist Dapagliflozin keine Praxisbesonderheit und fließt in das Ziel 03 ein.

Den **GLP-1-Analoga** kommt eine unterschiedliche Bedeutung in der Therapie des T2DM zu (Vgl. Konsensus-Leitlinie). Die LEADER Studie zu Liraglutid (Victoza®) ist die zweite Langzeitstudie zu einem Antidiabetikum (nach Empagliflozin), in der ein positiver Einfluss auf das kardiovaskuläre Risiko nachgewiesen werden konnte. Nach Subgruppenanalyse profitieren allerdings nur Patienten mit kardiovaskulärer Vorerkrankung oder Niereninsuffizienz, zudem scheint der Effekt bei einem hohen Body-Mass-Index größer zu sein (7). Dulaglutid (Trulicity®) hat im Rahmen der frühen Nutzenbewertung des G-BA nur für die Kombination mit einem kurzwirksamen Insulin (mit oder ohne Metformin) einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen im Vergleich zu einer Therapie mit

Humaninsulin (mit oder ohne Metformin) bescheinigt bekommen. Als Monotherapie oder in Kombination mit einem anderen oralen Antidiabetikum wurde Dulaglutid kein Zusatznutzen bescheinigt. Bei der Verordnung von Exenatid (Byetta®, Bydureon®) weisen wir auf den Therapiehinweis des G-BA (AM-RL Anlage IV) hin. Ein klinisch relevanter Nutzen ist bisher nicht belegt.

Wirkstoffe aus der Gruppe der **DPP-4-Hemmer** (Gliptine) werden zunehmend verordnet, obwohl der Nachweis eines langfristigen Nutzens in Hinblick auf klinisch relevante Endpunkte weiterhin fehlt.

Saxagliptin: Der G-BA findet in der Nutzenbewertung nach AMNOG keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Saxagliptin sowie der Fixkombination Saxagliptin/Metformin. Vielmehr lassen die Ergebnisse der neu eingereichten SAVOR-TIMI-53-Studie zwar deutliche Risikosignale (mehr Krankenhausaufnahmen wegen Herzinsuffizienz, mehr Hypoglykämien insgesamt, mehr schwere Hypoglykämien mit der Notwendigkeit von Fremdhilfe), aber keinerlei Nutzensignale erkennen

Sitagliptin: Der konstatierte Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Sitagliptin (Januvia®) in Kombination mit Metformin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie – Metformin plus Sulfonylharnstoff – ist zu kritisieren, da er allein aufgrund eines geringeren Schadens (Verringerung symptomatischer Hypoglykämien) zuerkannt wurde. In der TECOS-Studie hat die Zusatztherapie mit Sitagliptin im Vergleich zu Placebo bei Typ-2-Diabetikern mit vaskulären Vorerkrankungen trotz weiterer HbA1c-Senkung keinen Einfluss auf die Rate an Herzinfarkten, instabiler Angina pectoris, Schlaganfällen oder kardiovaskulären Todesfällen. Auch für diesen DPP-4-Hemmer fehlen damit bislang Nachweise eines langfristigen Nutzens in der Therapie des Typ-2-Diabetes.

Der Alpha-Glucosidase-Hemmer **Acarbose** (Glucobay®, Generika) und das von der Verordnung zu Lasten der GKV ausgeschlossene (gemäß AM-RL Anlage III Punkt 49) **Pioglitazon** (Actos®, Generika) haben nur geringe Bedeutung in der Therapie des T2DM und sollten immer erst unter Berücksichtigung aller Therapiealternativen angewandt werden.

- (1) Davies MJ, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD)
- (2) Empagliflozin: Anerkennung als Praxisbesonderheit: [https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung\\_1/arzneimittel/amnog/14034pb20170301.pdf](https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/amnog/14034pb20170301.pdf)
- (3) Risikobewertungsverfahren zu Metformin: [www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RV\\_STP/m-r/metformin.html](http://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RV_STP/m-r/metformin.html)
- (4) Medikationskatalog der KBV zu Diabetes Mellitus Typ 2 (Stand 01.11.2018)
- (5) FDA-Warnung zu SGLT-2-Hemmern: [www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm475463.htm](http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm475463.htm)
- (6) WIVIO TT, S.D. et al.: N. Engl. J. Med., online publ. am 10. Nov. 2018; doi: 10.1056/NEJMoa1812389
- (7) Arznei-telegramm Datenbank zu Liraglutid: [www.arznei-telegramm.de](http://www.arznei-telegramm.de)