

Übersicht der Wirkstoffziele

Eine Information der Kassenärztlichen Vereinigung Hamburg

Praxisberatung@kvhh.de

Stand: 03. Januar 2022



Generikaziele

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

Ziel 03: Mindestanteil Generika und Rabattvertragsarzneimittel am Gesamtmarkt

Erläuterung

Generisch verfügbare Wirkstoffe sowie rabattierte Fertigarzneimittel dienen der Zielerreichung. In diesem Ziel werden folgende Wirkstoffe erfasst:

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

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

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 (1).

Hintergrundinformationen

Die Leitlinienempfehlungen sehen einheitlich bei Fehlen von Kontraindikationen und Ausschöpfen aller nicht-medikamentösen Maßnahmen zur Therapie des Typ 2 Diabetes mellitus (T2DM) Metformin als Mittel der ersten Wahl an. Bei klinisch relevanten Herz-Kreislauf-Erkrankungen kann Metformin zu Beginn der Therapie mit SGLT-2-Inhibitoren oder GLP-1-Analoga kombiniert werden.

Liegt ein hohes Risiko jedoch keine manifeste kardiovaskuläre Erkrankung vor, ist die Datenlage nicht eindeutig. Eine individuelle Beurteilung ist laut Nationaler Versorgungsleitlinie (2. Auflage, 2021) vonnöten. Vor jeder Therapie-Eskalation sollen Ursachen für die Nicht-Erreichung bisher vereinbarter Therapieziele evaluiert und berücksichtigt werden. Die Leitliniengruppe spricht sich für eine Individualisierung des HbA_{1c}-Zielwertes zwischen 6,5 und 8,5% aus. (2)

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_{1c} 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. In der NVL (2. Auflage) werden sie als eine Option in der zweiten oder dritten Stufe in Kombination mit Metformin genannt.

Die **SGLT-2-Inhibitoren** sind die neuesten Wirkstoffe auf dem Gebiet der Antidiabetika. Aufgrund ihres Wirkmechanismus kommt es neben der Senkung von Blutzucker und HbA_{1c} zu einem Gewichtsverlust sowie zur Reduktion des Blutdrucks. Unerwünschte Wirkungen sind Harnwegs- und Genitalinfektionen durch die vermehrte Glucoseausschüttung sowie diabetische (euglykämische) Ketoazidosen (4).

Dapagliflozin konnte bisher für Patienten ohne kardiovaskuläres Risiko keinen Zusatznutzen in den drei Nutzenbewertungen des G-BA belegen, da die eingereichten Studien entweder nicht die zugelassene Indikation abbildeten, oder es wurde nicht gegen die adäquaten Vergleichstherapien geprüft. In der Studie DECLARE-TIMI 58 (Teilnehmer ausschließlich Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko) nehmen unter Dapagliflozin (Forxiga®) Herzinfarkte, Schlaganfälle und kardiovaskulär bedingte Todesfälle gegenüber Placebo weder signifikant zu noch ab. Die Gesamtsterblichkeit wird nicht gemindert (5). Die AkdÄ sieht daher weiterhin keinen Zusatznutzen für Dapagliflozin + Standardtherapie im Vergleich zu Placebo + Standardtherapie. Der G-BA bescheinigte Dapagliflozin als Add-On-Therapie allerdings einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen aufgrund geringerer Krankenhauseinweisungen aufgrund von Herzinsuffizienz und aufgrund von Vorteilen im kombinierten Endpunkt bezüglich einer Nierenerkrankung.

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). Durch die Anerkennung als bundesweite Praxisbesonderheit wird es in diesem Ziel der Hamburger Wirkstoffvereinbarung nicht gesteuert.

Bei Patienten ohne kardiovaskuläres Risiko kann Ertugliflozin (Steglatron®) eine Alternative zu einem anderen SGLT2-Inhibitor darstellen, da alle SGLT2-Hemmer den HbA_{1c} in einem vergleichbaren Maß senken (0,5-0,8% gegenüber Placebo) und die Jahrestherapiekosten im Vergleich geringer ausfallen als von Forxiga® und Jardiance®. Allerdings trat in den Zulassungsstudien eine höhere Rate an Amputationen auf, die bei Dapagliflozin und Empagliflozin bisher nicht beobachtet wurde. Für Patienten mit bestehender Herzerkrankung konnte in der VERTIS CV Studie im Hinblick auf den primären Endpunkt oder auf die Sterblichkeit kein Vorteil im Vergleich zu Placebo belegt werden, sodass hier die Wirkstoffe mit belegtem Nutzen vorzuziehen sind. (6)

Dapagliflozin und Empagliflozin sind auch in der Indikation Herzinsuffizienz sowie Dapagliflozin bei Chronischer Niereninsuffizienz zugelassen. Verordnungen dieser Wirkstoffe fließen in jeder Indikation in dieses WSV-Ziel ein und können erst in dem Stellungnahmeverfahren im Rahmen einer Prüfung differenziert betrachtet werden.

Den einzelnen **GLP-1-Analoga** kommt eine unterschiedliche Bedeutung in der Therapie des T2DM zu. 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). Eine frühe Nutzenbewertung durch den G-BA liegt nicht vor, da Liraglutid vor 2011 auf dem deutschen Markt verfügbar war.

Die REWIND Studie zu Dulaglutid (vs. Placebo) ergab keine signifikanten Vorteile bei der Gesamtsterblichkeit und nicht tödlicher Herzinfarkte. Lediglich nichttödliche Schlaganfälle sind seltener als unter Placebo. Der Nutzen ist bei Patienten mit vaskulärer Vorerkrankung größer als bei Patienten ohne signifikante Vorerkrankung. 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. In der NVL (2. Auflage) werden sie als eine Option in der zweiten oder dritten Stufe in Kombination mit Metformin genannt.

Saxagliptin: Der G-BA findet in der Nutzenbewertung nach AMNOG keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Saxagliptin (Onglyza[®]) sowie der Fixkombination Saxagliptin/Metformin (Komboglyze[®]). Vielmehr lassen die Ergebnisse der neu eingereichten SAVOR-TIMI-53-Studie zwar deutliche Risikesignale (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 HbA_{1c}-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 T2DM.

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).

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) Empagliflozin: Anerkennung als Praxisbesonderheit: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/amnog/14034pb20170301.pdf
 - (2) Teilpublikation der NVL Typ-2-Diabetes, 2. Auflage, 2021, AWMF-Register-Nr. nvl-001
 - (3) Risikobewertungsverfahren zu Metformin:
www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RV_STP/m-r/metformin.html
 - (4) FDA-Warnung zu SGLT-2-Hemmern: www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm475463.htm
 - (5) WIVIOTT, S.D. et al.: N. Engl. J. Med., online publ. am 10. Nov. 2018; doi: 10.1056/NEJMoa1812389
 - (6) *arznei-telegramm* 2022; **53**: 6-7
 - (7) *Arznei-telegramm* Datenbank zu Liraglutid: www.arznei-telegramm.de