



Wirkstoffziele

Stand: 16. Mai 2018

Eine Information der Kassenärztlichen Vereinigung Bayerns ▪ Verordnungsberatung@kvb.de ▪ www.kvb.de/verordnungen

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

Ziel 3: Anteil Generika und Rabattvertragsarzneimittel am Gesamtmarkt

Erläuterung

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. Der Ausschuss für Humanarzneimittel der europäischen Arzneimittelbehörde EMA hat nach einem ausführlichen Bewertungsverfahren entschieden, dass Patienten mit Typ-2 Diabetes und moderat eingeschränkter Nierenfunktion (**60-30 ml** pro Minute Kreatinin-Clearance) von Metformin profitieren können. Die Hersteller von Metformin Produkten müssen ihre Fachinformationen insofern aktualisieren, dass die betreffende Kontraindikation nur noch für niereninsuffiziente Patienten mit einer geringeren Filtrationsleistung besteht.¹ Jüngst wurde in einem renommierten Fachjournal von einer Studie berichtet, im Rahmen derer bei einer eingeschränkten Nierenleistung von 45-59 ml/min 1500 mg Metformin täglich, bei einer solchen von 30-44 ml/min 1000 mg Metformin täglich und sogar bei einer sehr eingeschränkten Nierenleistung von 15-29 ml/min 500 mg Metformin täglich über vier Monate gegeben wirksam und sicher waren.² Für die Monotherapie bei dennoch bestehender Metformin-Unverträglichkeit bzw. -kontraindikation sowie für die Kombinationstherapie bieten sich einige Alternativen an – die Insulintherapie ist von diesem Wirtschaftlichkeitsziel jedoch ausgenommen.

Sulfonylharnstoffe sind seit vielen Jahren zugelassen und gut untersuchte generisch verfügbare Wirkstoffe.

Die Glinide (Repaglinid, Nateglinid) sind vom Wirkmechanismus den Sulfonylharnstoffen ähnlich. Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat die Glinide zum 1. Juli 2016 von der

¹ http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Metformin_and_metformin-containing_medicines/human_referral_000397.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f

² Lalau J.-D. et al., Diabetes Care Jan 2018; dc172231. <https://doi.org/10.2337/dc17-2231>

Verordnung ausgeschlossen. Einzig niereninsuffiziente Patienten mit einer Kreatinin-Clearance unter 25 ml/min dürfen weiterhin mit Repaglinid behandelt werden, wenn keine anderen oralen Antidiabetika in Frage kommen und eine Insulintherapie nicht angezeigt ist (siehe auch Verordnung Aktuell vom 4. April 2016).

Der Stellenwert der DPP-4-Hemmer (Gliptine: Saxagliptin, Sitagliptin) in der Therapie des T2DM wird kontrovers diskutiert. Das zeigt sich auch in der aktuellen Version der Nationalen Versorgungsleitlinie *Therapie des Typ-2-Diabetes*. Der G-BA hat für alle verfügbaren Gliptine außer Saxagliptin in der Monotherapie eine Nutzenbewertung beschlossen. Mittlerweile wurde nur noch Sitagliptin in der freien Kombination mit Metformin ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie – den Sulfonylharnstoffen – nach Gesamtbetrachtung der Datenlage aufgrund der Verringerung nicht schwerwiegender Hypoglykämien zuerkannt.

Die Wirkstoffgruppe der SGLT-2-Inhibitoren ist die „jüngste“ auf dem Gebiet der Antidiabetika. Die EMPA-REG OUTCOME Studie zu Empagliflozin zeigte erstmals für ein anderes Antidiabetikum als Metformin eine Reduktion der (kardiovaskulären) Sterblichkeit.¹ Zeitgleich warnt jedoch die FDA bei den sog. Gliflozinen vor Ketoazidosen, die auch in euglykämischen Situationen auftreten können und vor schweren, teils lebensbedrohlichen Harnwegsinfektionen.² Die europäische Arzneimittelagentur (EMA) hat ein Risikobewertungsverfahren zu den auffällig vielen Zehamputationen unter Canagliflozin eingeleitet. Zwar ist dieses in Deutschland nicht verfügbar, jedoch schließt die EMA die Möglichkeit eines Klasseneffekts nicht aus.³ Eine Neubewertung im Rahmen der frühen Nutzenbewertung kam für alle Therapiesituationen bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Vorerkrankung - außer in der Monotherapie bei Metformin-Unverträglichkeit gegenüber Sulfonylharnstoff - zu einem Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen. In Kombination mit Metformin kam der G-BA bei Patienten ohne kardiovaskuläre Vorerkrankung im Vergleich zu einer Standardkombination aus Metformin mit Sulfonylharnstoff zu der Bewertung „Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen“. Bei allen übrigen Subgruppen ohne kardiovaskuläre Vorerkrankung fand sich kein Zusatznutzen. Infolge der Preisverhandlungen ist Empagliflozin nun seit dem 01.01.2017 für die Kombinationstherapie von Typ-2 Diabetikern mit manifester kardiovaskulärer Vorerkrankung eine bundesweite Praxisbesonderheit.⁴

³ [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/SGLT2_inhibitors_\(previously_Canagliflozin\)/human_referral_prac_000059.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/SGLT2_inhibitors_(previously_Canagliflozin)/human_referral_prac_000059.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f)

⁴ https://www.gkv-spitzenverband.de/krankenversicherung/arzneimittel/verhandlungen_nach_am-nog/ebv_130b/wirkstoff_347265.jsp

GLP-1-Analoga sind gemäß Therapiehinweis des G-BA nur in engen Grenzen bei bestimmten Patienten als wirtschaftlich anzusehen. Albiglutid (Eperzan®) wurde für die Zusatztherapie zu Metformin im Vergleich zu Sulfonylharnstoffen ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen bescheinigt. Dulaglutid (Trulicity®) hat für die Kombination mit einem kurzwirksamen Insulin mit oder ohne Metformin im Vergleich zu einer Humaninsulintherapie mit oder ohne Metformin einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen bescheinigt bekommen. Alpha-Glucosidase-Hemmer (Acarbose, Miglitol) und das von der Verordnung zu Lasten der GKV ausgeschlossene Pioglitazon haben nur geringe Bedeutung in der Therapie des T2DM.

Maßnahmen zur Umsetzung

In dieser Arzneimittelgruppe sollten vorrangig generisch verfügbare Wirkstoffe zum Einsatz kommen. Metformin, die Sulfonylharnstoffe (ausgenommen Gliquidon, Gliclazid), Repaglinid sowie Acarbose sind generisch verfügbar und tragen zur Zielerreichung bei. Alle anderen verfügbaren Antidiabetika (exkl. Insulin) sollten dementsprechend zurückhaltend eingesetzt werden.

Patentgeschützte Wirkstoffe bzw. Präparate, die nur nach sorgfältiger Abwägung zum Einsatz kommen sollten:

- Saxagliptin: Onglyza®; Komboglyze® (Kombination mit Metformin)
- Sitagliptin: Januvia®, Xelevia®; Janumet®, Velmetia® (Kombination mit Metformin)
- Dapagliflozin: Forxiga®; Xigduo® (Kombination mit Metformin)
- Empagliflozin: Jardiance®; Synjardy® (Kombination mit Metformin)
- Ertugliflozin: Steglatro®, Steglujan® (Kombination mit Sitagliptin)
- Albiglutid: Eperzan® (ab Juli 2018 außer Handel)
- Dulaglutid: Trulicity®
- Exenatide: Byetta®, Bydureon®
- Liraglutid: Victoza®
- Miglitol: Diastabol®

Unsere Pharmakotherapieberater stehen Ihnen - **als Mitglied der KVB** - als Ansprechpartner zur Verfügung. Sie finden unsere Berater unter <http://www.kvb.de/service/kontakt-und-Beratung/praesenzberatung/verordnungen/>.

¹ <http://www.kvb.de/verordnungen/arzneimittel/arzneimittel-im-blickpunkt/2015/>

² <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm475463.htm>