INSIGHT Health betrachtet neue Wirkstoffe gegen Diabetes

Ausgebremst? Neue Antidiabetika in Deutschland

Diabetes mellitus hat sowohl gesundheitlich als auch wirtschaftlich oft schwerwiegende und langfristige Folgen für die Betroffenen. Nicht nur die medizinisch aufwändigen Komplikationen der Stoffwechselerkrankung wirken sich auf die Lebensqualität der Patienten aus. Auch eine – meist lebenslang notwendige – medikamentöse Therapie erfordert eine hohe und andauernde Adhärenz der Patienten. Zudem lässt die Zulassung neuer Wirkstoffe immer wieder die Frage aufkommen, ob die bestehende Therapie überprüft und möglicherweise angepasst werden muss. Die vorliegende Analyse zeigt neue Entwicklungen im Antidiabetika-Markt und vergleicht zwischen innovativen und bestehenden Arzneimitteln auch unter Berücksichtigung des AMNOG (Arzneimittelmarkt-Neuordnungsgesetz).

>> Deutschlandweit leiden etwa 7,3 Prozent der erwachsenen Bevölkerung an Diabetes mellitus. Die Prävalenz liegt bei Menschen unter 45 Jahren bei weniger als 2 Prozent, steigt dann aber mit dem Alter deutlich an (vgl. GBE kompakt, 3/2011 oder GEDA 2009; Gesamtprävalenz für Typ 1 und 2). Die Schätzungen zur Prävalenz des Diabetes mellitus in Deutschland sowie Prognosen über Zuwachsraten variieren allerdings je nach Quelle. Wird davon ausgegangen, dass ungefähr 6 Millionen Menschen mit Diabetes in Deutschland leben, lässt sich erahnen, dass die Versorgung der Diabeteserkrankten mit hohen Gesundheitsausgaben verbunden ist. Für das Jahr 2008 hat das Statistische Bundesamt die direkten Kosten für die Versorgung der Diabeteserkrankten auf 6,3 Milliarden Euro beziffert. Dies entspricht einem Anteil von 2,5 Prozent der Gesundheitsausgaben aller Krankheiten – Tendenz steigend (GBE kompakt, 3/2011).

Abhängig von dem individuellen Krankheitsbild, dem Ausmaß und der Art der Beschwerden sowie den Risiken für Folgeerkrankungen unterscheidet sich die Therapie von Patient zu Patient. Im Kern besteht sie aber in der Regulierung des Blutzuckerspiegels durch Antidiabetika.

Steigende Bedeutung von Antidiabetika jenseits der Insuline

Ebenso vielfältig wie das Krankheitsbild selbst sind die Therapiemöglichkeiten. Die Nationale Versorgungsleitlinie „Therapie des Typ-2-Diabetes“ beinhaltet ein komplexes Therapieschema, in dem Ernährungsberatung, Steigerung der körperlichen Aktivität und Förderung eines gesunden Lebensstils als Basistherapie gelten. In Stufe 2 wird zusätzlich eine Pharmaka-Monotherapie begonnen, die in Stufe 3 durch eine gezielte Insulintherapie ersetzt bzw. ergänzt und in Stufe 4 intensiviert wird. Die Therapieempfehlungen der Leitlinien sind auch Grundlage zahlreicher Disease-Management-Programme (DMP) zwischen Gesetzlichen Krankenversicherungen (GKV) und Kassenärztlichen Vereinigungen (KV).

Über den gesamten GKV-Arzneimittelmarkt betrachtet weisen die Antidiabetika (ATC-Gruppe A10 nach EphMRA) im Jahr 2013 nach Verordnungen einen Marktanteil von insgesamt 4,4 Prozent auf. Nur wenige Märkte wie bspw. Analgetika, Antibiotika und Herz-Kreislauf-Präparate haben einen noch höheren Marktanteil. Im Zeitraum von 2011 bis 2013 bleibt die Anzahl an definierten Tagestherapiedosen (DDD) im A10-Markt (trotz steigender Prävalenz) relativ konstant. Im Folgenden wird dieser Markt getrennt nach Humaninsulinen + Insulinanaloga und den übrigen Antidiabetika betrachtet. Letztere verzeichnen einen Marktanteil (nach Umsatz auf Basis des Apothekenverkaufspreises - AVP) von 41 Prozent für 2013 (Insuline 59 Prozent) sowie eine durchschnittliche Umsatzsteigerung von 12,4 Prozent seit 2011. Damit scheint die Bedeutung der übrigen Antidiabetika im Vergleich zu den Humaninsulinen in der Therapie des Diabetes mellitus zu steigen.

Auf dem AMNOG-Prüfstand

Zahlreiche neue Antidiabetika wurden seit der Einführung des AMNOG am 01. Januar 2011 zur frühen Nutzenbewertung aufgerufen. Neben dem aktuell bewerteten Langzeit-Humaninsulin Tresiba (Insulin degludec) sind darunter zahlreiche orale Antidiabetika und Wirkstoffe mit neuer Galenik oder Wirkprinzip. Für folgende Wirkstoffe ist das Verfahren der frühen Nutzenbewertung ebenfalls bereits abgeschlossen: Canagliflozin, Dapagliflozin, Dapagliflozin + Metformin, Linagliptin, Lixisenatid und Saxagliptin + Metformin. Für drei weitere neu zugelassene Wirkstoffe (Albiglutid, Canagliflozin + Metformin und Empagliflozin) stehen die Bewertungen noch aus. Nähere Details zu den Ergebnissen der Nutzenbewertungsverfahren für diese neuen Antidiabetika befinden sich in der Infobox. Zusätzlich erfolgte im Rahmen des Bestandsmarktaufrufes die Bewertung der DPP-IV-Hemmer (Gliptine). Auf diese am 01.04.2013 aufgerufene Wirkstoffgruppe wird zusammen mit den GLP-1-Agonisten Liraglutid und Exenatid am Ende dieses Beitrags noch einmal eingegangen.

Bestandsmarktaufruf: beendet und dennoch aktuell

Mit Beschluss vom 18. April 2013 hatte der G-BA die Kriterien zum Bestandsmarktaufruf konkretisiert und als erste Wirkstoffgruppe die Gliptine (DPP-IV-Hemmer) aufgerufen. Bis zum endgültigen Ende des Bestandsmarktaufrufs mit Verkündung am 20. Februar 2014 im deutschen Bundestag waren insgesamt 12 Wirkstoffgruppen von einem Aufruf betroffen. Die Bewertung wurde aber lediglich für die Gliptine abgeschlossen, womit das Ergebnis bis heute Bestand hat. Die betroffenen Wirkstoffe Saxagliptin, Sitagliptin und Vildagliptin (jeweils auch in Kombination mit Metformin) erhielten größtenteils keinen Zusatznutzen und für einige wenige

Nutzenbewertung neuer Antidiabetika

Sämtliche neuen Antidiabetika, die bislang durch die frühe Nutzenbewertung gelaufen sind, bekamen lt. G-BA-Beschluss keinen Zusatznutzen. Einzige Ausnahme ist die Wirkstoffkombination Saxagliptin + Metformin mit einem geringen Zusatznutzen für eine von zwei gebildeten Patienten-Subpopulationen. Dass ein negatives Ergebnis in der frühen Nutzenbewertung unterschiedliche Konsequenzen haben kann, sollen die nachfolgenden Beispiele verdeutlichen. Der SGLT2-Inhibitor Dapagliflozin wurde Ende 2013 außer Vertrieb genommen. Im Februar 2014 konnte sich der Hersteller aber doch noch ohne Schiedsspruch mit dem GKV-Spitzenverband (GKV-SV) auf einen Erstattungsbetrag einigen. Damit bleibt die neue Therapieoption den Patienten mit Diabetes Typ 2 in Deutschland erhalten. Dies trifft indessen auf den 2. Vertreter dieser Substanzklasse Canagliflozin nicht zu. Der Hersteller sieht unter den gegebenen Bedingungen keine Möglichkeit, das Arzneimittel dem deutschen Markt zur Verfügung zu stellen, und tritt somit erst gar nicht in die Phase der Preisverhandlungen ein. Der Aufruf des Wirkstoffes in Kombination mit Metformin erfolgte im August dieses Jahres, so dass das Nutzenbewertungsergebnis im Februar 2015 mit Spannung erwartet werden kann. Mit Lixisenatid steht ein weiterer der neuen antidiabetischen Wirkstoffe dem deutschen Markt nicht mehr zur Verfügung. Der Hersteller konnte sich in den Preisverhandlungen mit dem GKV-Spitzenverband nicht auf einen Erstattungsbetrag einigen und stellte den Vertrieb des GLP-1-Agonisten zum 01. April 2014 ein. Der prominenteste Wirkstoff, für den der Hersteller drei Mal in Folge keinen Zusatznutzen bescheinigt bekam und letztlich die Opt-out-Entscheidung für den deutschen Markt traf, ist wohl der DPP-IV-Hemmer Linagliptin.

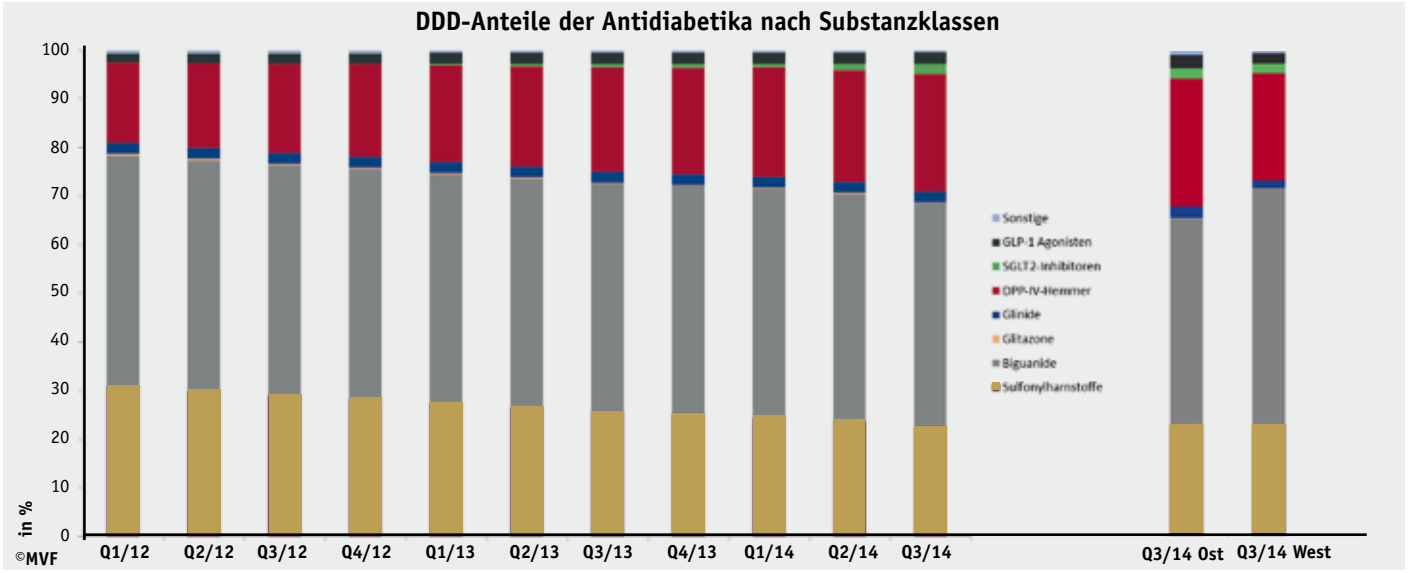


Abb. 1: Entwicklung der Marktanteile nach Substanzklassen im Antidiabetika-Markt. Quelle: regioMA (INSIGHT Health); Marktanteile nach DDD (def. Tagestherapiedosen) der abgerechneten GKV-Rezepte, Quartal 1/2012 bis 3/2014; Marktsegment exklusive Insulinen.

Patientengruppen einen geringen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Es konnten sich dennoch alle Hersteller auf einen Erstattungsbetrag in den Verhandlungen mit dem GKV-SV einigen. Damit wurde das Verschwinden einer kompletten Substanzklasse, was für eine beträchtliche Anzahl an Diabetikern als problematisch gilt, verhindert.

Trotz der Beendigung des Bestandsmarktaufrufs bleibt die späte Nutzenbewertung ein viel und kontrovers diskutiertes Thema. Der Vorsitzende der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Prof. Dr. med. Wolf-Dieter Ludwig, fordert den Gesetzgeber auf, sich „Gedanken darüber [zu] machen, wie eine Bewertung alter Arzneimittel auch juristisch haltbar ist." Das Deutsche Netzwerk für Versorgungsforschung (DNVF) fordert in seiner Stellungnahme, dass „die Frühbewertung durch eine auf Versorgungsforschungsstudien basierende verpflichtende Spätbewertung ergänzt werden" muss. Im Gegensatz dazu trifft der vfa folgende Aussage: „Wir begrüßen die Aufhebung des Bürokratiemonsters ‚Bestandsmarkt-Nutzenbewertung', erwarten aber, dass diese vollumfänglich entfällt (inkl. Gliptine)."

Derweil ist das Zentrum für Sozialpolitik der Universität Bremen mit Unterstützung der TK einen anderen Weg gegangen. Der im August 2014 veröffentlichte Bestandsmarktreport versteht sich als Fortführung des gesetzlich beendeten Bestandsmarktaufrufs und orientiert sich bei der Auswahl der Wirkstoffe an den G-BA-Aufrufen (vgl. Bestandsmarktreport 2014).

Kein Zusatznutzen – und die Praxis?

Das Ende des G-BA-Bestandsmarktaufrufs, der TK-datengestützte Bestandsmarkt-Report und zahlreiche weitere Stellungnahmen seitens der Politik und anderer Stakeholder könnten den Schluss nahelegen, dass schlecht bewertete Wirkstoffe eine untergeordnete Rolle im Versorgungsalltag spielen. Zudem wäre damit zu rechnen, dass etablierte Wirkstoffe in der antidiabetischen Therapie nicht zuletzt aufgrund der steigenden Prävalenz des Diabetes mellitus stärker verordnet werden. Dieser Umstand sollte insbesondere auf die in der Nationalen Versorgungsleitlinie „Therapie des Typ-2-Diabetes" empfohlenen Substanzklassen zutreffen. Darin gilt Metformin, der bekannteste Vertreter aus der Klasse der Biguanide, als Antidiabetikum der ersten Wahl. Neben Metformin werden die Sulfonylharnstoffe als Therapieoption mit „gesicherter günstiger Beeinflussung klinischer Endpunkte" bezeichnet. Im Gegensatz dazu werden Glinide und Glitazone nur in Ausnahmen zur Therapie empfohlen. Neue Antidiabetika wie die DPP-4-Hemmer und SGLT2-Inhibitoren werden im Therapie-Algorithmus geführt, sind jedoch der Gruppe „ohne gesicherte günstige Beeinflussung klinischer Endpunkte" zugeordnet. Bei den GLP-1-Agonisten weist die Leitlinie auf fehlende Wirksamkeitsbelege zur Reduktion klinischer Endpunkte hin.

Bei einer Betrachtung der Marktanteile verschiedener Antidiabetika-Substanzklassen nach definierten Tagestherapiedosen (DDD) zeigt sich ein anderes als das oben beschriebene Bild (vgl. Abb. 1). Zum einen ist entgegen der Leitlinien-Empfehlung seit 2012 eine kontinuierliche Abnahme der verordneten DDDs insbesondere bei den Biguaniden und den Sulfonylharnstoffen zu beobachten. Zum anderen nehmen die DDD-Anteile bei den neuen Antidiabetika wie den DPP-IV-Hemmern und SGLT-2-Inhibitoren zu (vgl. Bensing/Kleinfeld: Gliptine mit zunehmender Versorgungsrelevanz, in: „Monitor Versorgungsforschung", Nr. 3/2013, S. 12 f.). Das Verordnungsverhalten in der Praxis scheint sich demnach stark von Leitlinien-Empfehlungen, G-BA-Beschlüssen und anderen Maßnahmen zu unterscheiden und wird zweifelsohne durch weitere Faktoren beeinflusst.

Bemerkenswert sind zudem die Unterschiede bei einer geografischen Trennung in Ost- und Westdeutschland. In dem definierten Marktsegment liegt der Marktanteil aller neuen Substanzklassen im Osten der Republik höher als im Westen (vgl. Abb. 1). Beispielsweise haben die DDP-IV-Hemmer im Osten einen DDD-Anteil von 26 Prozent, im Westen fällt dieser mit 22 Prozent deutlich geringer aus. Hingegen verzeichnen die Biguanide im Westen einen Marktanteil von nahezu 50 Prozent (Osten 43 Prozent).

Fazit

Die medikamentöse Therapie des Diabetes mellitus ist nicht zuletzt aufgrund der unterschiedlichen Substanzklassen, Empfehlungen und Vorgaben sehr komplex. Neben bewährten Wirkstoffen bekommen zahlreiche neue Antidiabetika eine Zulassung. Darunter befinden sich innovative Wirkstoffe mit neuem Wirkprinzip, die aber unter Umständen dem deutschen Markt nach dem AMNOG-Verfahren nicht mehr zur Verfügung stehen. Um deren Zusatznutzen im Vergleich zu den bestehenden Therapien zu bestimmen, ist eine frühe Nutzenbewertung wahrscheinlich unerlässlich. Dass die Ergebnisse der Bewertungen einen – wenn auch nicht immer nachvollziehbaren – Einfluss auf den Markt ausüben, ist ebenfalls unumstritten. Dennoch gibt es neben AMNOG viele weitere Faktoren, die die Marktdurchdringung eines neuen Antidiabetikums beeinflussen. So muss die Frage, ob die neuen Therapiemöglichkeiten in einer verbesserten Versorgung des Patienten münden, immer wieder aufs Neue gestellt und überprüft werden. <<

Autoren/Kontakt:
Kathrin Pieloth, André Kleinfeld, Matthias König*

* INSIGHT Health, Versorgungsanalysen & Market Access, vf@insight.health.de / Literatur bei den Verfassern