

Tragende Gründe
zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses
über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung
der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

Anlage III – Übersicht der Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse
Schnell wirkende Insulinanaloge zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1

Vom 9. Februar 2010

Inhaltsverzeichnis

1.	Rechtsgrundlagen	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
2.1	Anmerkungen zum Richtlinienentext	5
3.	Verfahrensablauf	6
3.1	Stellungnahmeberechtigte nach § 92 Abs. 3a SGB V	7
4.	Bewertungsverfahren	9
4.1	Bewertungsgrundlage	9
4.2	Bewertungsentscheidung	9

1. Rechtsgrundlagen

Nach § 35b Abs. 2 SGB V werden dem Gemeinsamen Bundesausschuss die Nutzenbewertungen von Arzneimitteln des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) als Empfehlung zur Beschlussfassung über die Arzneimittel-Richtlinie nach § 92 Abs.1 Satz 2 Nr. 6 SGB V zugeleitet.

Der in § 92 Abs. 1 Satz 1 SGB V enthaltene Richtlinienauftrag ermächtigt den G-BA, in untergesetzlichen Rechtsnormen den Umfang und die Modalitäten der Arzneimittelversorgung mit verbindlicher Wirkung sowohl für die Vertragsärzte und die Krankenkassen als auch für die Versicherten in konkretisierender Weise zu regeln. Der Richtlinienauftrag präzisiert das Wirtschaftlichkeitsgebot im Bereich der gesetzlichen Krankenversicherung (§§ 2, 12, 70 Abs. 1, 72 Abs. 2). Er zielt darauf, unter Berücksichtigung des Versorgungsstandards des § 2 Abs. 1 Satz 3 i. V. m. § 12 Abs. 1 SGB V Grundlagen für eine medizinisch notwendige und wirtschaftliche ärztliche Behandlungs- und Verordnungsweise verbindlich festzulegen.

Der G-BA kann dabei die Verordnung von Arzneimitteln einschränken oder ausschließen, wenn nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse der diagnostische oder therapeutische Nutzen, die medizinische Notwendigkeit oder die Wirtschaftlichkeit nicht nachgewiesen sind sowie wenn insbesondere ein Arzneimittel unzweckmäßig oder eine andere, wirtschaftlichere Behandlungsmöglichkeit mit vergleichbarem diagnostischen oder therapeutischen Nutzen verfügbar ist (§ 92 Abs. 1 Satz 1 Halbsatz 3 SGB V).

Der G-BA legt in der Richtlinie nach § 92 Abs. 1 Satz 2 Nr. 6 SGB V (Arzneimittel-Richtlinie) fest, welche Arzneimittel nach einer eigenen Nutzenbewertung oder einer Nutzenbewertung durch das IQWiG ggf. eingeschränkt verordnungsfähig oder von der Verordnung ausgeschlossen sind.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Dem Gemeinsamen Bundesausschuss wurde als Empfehlung die Nutzenbewertung von kurzwirksamen Insulinanaloga bei Kindern und Jugendlichen mit Diabetes mellitus Typ 1 übermittelt (Version 1.0 vom 24.09.2009 / Auftrag A08-01).

Der G-BA hatte am 17. Juli 2008 beschlossen, das IQWiG mit der Bewertung des therapeutischen Nutzens von kurzwirksamen Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1 bei Kindern und Jugendlichen als Nachfolgeauftrag zum Abschlussbericht A05-02 „Kurzwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1“ zu beauftragen. Im Abschlussbericht A05-02 konnten wegen fehlender Evidenz keine abschließenden Aussagen in Bezug auf den Nutzen kurzwirksamer Insulinanaloga bei Kindern und Jugendlichen gemacht werden. Für den Bericht A08-01 lagen dagegen entsprechende Studien vor.

Der Beschluss des G-BA vom 21. Februar 2008 zur Umsetzung des Abschlussberichts A05-02 wurde vom Bundesministerium für Gesundheit beanstandet und mit der Maßgabe versehen, dass der Verordnungsausschluss nicht für Versicherte bis zur Vollendung des 18. Lebensjahres gilt.

Die vom Unterausschuss „Arzneimittel“ eingesetzte Arbeitsgruppe „Nutzenbewertung“ hat die IQWiG-Empfehlung zur Nutzenbewertung von kurzwirksamen Insulinanaloga bei Kindern und Jugendlichen mit Diabetes Typ 1 überprüft und die Plausibilität festgestellt.

Der Unterausschuss „Arzneimittel“ ist nach Würdigung des Abschlussberichts des IQWiG und der Beratungen der Arbeitsgruppe „Nutzenbewertung“ zu dem Ergebnis gekommen, dass die tatbestandlichen Voraussetzungen für eine Einschränkung der Verordnungsfähigkeit von kurzwirksamen Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1 gemäß § 92 Abs. 1 Satz 1, letzter Halbsatz SGB V nach Vorliegen des Abschlussberichts A08-01 weiterhin erfüllt sind.

Die IQWiG-Empfehlung wird deshalb in gleicher Form wie bereits mit Beschluss vom 21. Februar 2008 in die Arzneimittel-Richtlinie umgesetzt, wobei auf Basis der amtlichen Fassung des ATC-Indexes eine redaktionelle Änderung vorgenommen und zukünftig die Bezeichnung „schnell wirkend“ statt „kurzwirksam“ verwendet wird:

Arzneimittel	Rechtliche Grundlagen und Hinweise
<p>33b. Insulinaloga, schnell wirkende zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1. Hierzu zählen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Insulin Aspart - Insulin Glulisin - Insulin Lispro <p>Diese Wirkstoffe sind nicht verordnungsfähig, solange sie mit Mehrkosten im Vergleich zu schnell wirkendem Humaninsulin verbunden sind. Das angestrebte Behandlungsziel ist mit Humaninsulin ebenso zweckmäßig, aber kostengünstiger zu erreichen. Für die Bestimmung der Mehrkosten sind die der zuständigen Krankenkasse tatsächlich entstehenden Kosten maßgeblich.</p> <p>Dies gilt nicht für Patienten</p> <ul style="list-style-type: none"> - mit Allergie gegen den Wirkstoff Humaninsulin - bei denen trotz Intensivierung der Therapie eine stabile adäquate Stoffwechsellaage mit Humaninsulin nicht erreichbar ist oder war, dies aber mit schnell wirkenden Insulinaloga nachweislich gelingt. 	<p>Verordnungseinschränkung verschreibungspflichtiger Arzneimittel nach dieser Richtlinie. [4]</p>

2.1 Anmerkungen zum Richtlinienentext

Die Wirkstoffe Insulin Aspart, Insulin Glulisin und Insulin Lispro sind zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1 nicht verordnungsfähig, solange sie mit Mehrkosten im Vergleich zu schnell wirkendem Humaninsulin verbunden sind. Das angestrebte Behandlungsziel ist mit Humaninsulin ebenso zweckmäßig, aber kostengünstiger zu erreichen. Für die Bestimmung der Mehrkosten sind die der zuständigen Krankenkasse tatsächlich entstehenden Kosten maßgeblich.

Solange schnell wirkende Insulinanaloga mit Mehrkosten im Vergleich zu schnell wirkendem Humaninsulin verbunden sind, sind diese für Patienten mit Diabetes Typ 1 nicht verordnungsfähig. Patienten mit Diabetes Typ 1, die erstmals eine Insulintherapie erhalten sollen, sind auf Humaninsulin einzustellen.

2.1.1 Patienten mit einer Allergie gegen den Wirkstoff Humaninsulin

Der Verordnungs Ausschluss gilt im Einzelfall nicht für Patienten mit einer Allergie gegen den Wirkstoff Humaninsulin.

Diese allergischen Reaktionen vom Sofort-Typ auf den Wirkstoff Humaninsulin sind sehr selten. Solche Reaktionen auf Humaninsulin können z. B. mit generalisierten Hautreaktionen, Angioödem, Bronchospasmus, Blutdruckabfall und Schock einhergehen und lebensbedrohlich sein.

Wird die allergische Reaktion durch einen der Hilfsstoffe in einer Humaninsulin-Zubereitung ausgelöst, ist auf andere besser verträgliche Humaninsulin-Zubereitungen umzustellen.

2.1.2 Patienten bei denen trotz Intensivierung der Therapie eine stabile adäquate Stoffwechsellage mit Humaninsulin nicht erreichbar ist oder war, dies aber mit schnell wirkenden Insulinanaloga nachweislich gelingt

Der Verordnungs Ausschluss gilt im Einzelfall nicht für Patienten, bei denen trotz Intensivierung der Therapie eine stabile adäquate Stoffwechsellage mit Humaninsulin nicht erreichbar ist oder war, dies aber mit schnell wirkenden Insulinanaloga nachweislich gelingt. Die normnahe Blutzuckersenkung ist Ziel der Behandlung bei Diabetes Typ 1.

Die Behandlung von Kindern und Jugendlichen sowie Insulinpumpenträgern mit schnell wirkenden Insulinanaloga ist in medizinisch begründeten Einzelfällen über diese Ausnahmeregelung sichergestellt.

3. Verfahrensablauf

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung zur Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens hat der Unterausschuss „Arzneimittel“ eine Arbeitsgruppe beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Der Beschlussentwurf zur Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens wurde im Unterausschuss „Arzneimittel“ in seiner Sitzung am 9. Februar 2010 beraten und konsentiert. Der Unterausschuss hat in der Sitzung am 9. Februar 2010 nach § 10 Abs. 1, 1. Kapitel 1 der Verfahrensordnung des G-BA die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens einstimmig beschlossen.

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
AG „Nutzenbewertung“	9. Dezember 2009	Annahme des Abschlussberichts zur Nutzenbewertung von kurzwirksamen Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1 bei Kindern und Jugendlichen (Version 1.0 vom 24.09.2009; Auftrag A08-01) und Erarbeitung eines Richtlinienentwurfs
17. Sitzung des Unterausschusses „Arzneimittel“	9. Februar 2010	Beratung und Konsentierung des Beschlussentwurfs und Beschluss über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der AM-RL

Zum Zeitpunkt der Einleitung des Stellungnahmeverfahrens stellen die vorliegenden tragenden Gründe den aktuellen Stand der zusammenfassenden Dokumentation dar, welche den stellungnahmeberechtigten Organisationen zur Verfügung zu stellen sind (§ 10 Abs. 2, 1. Kapitel Verfahrensordnung G-BA).

Im Stellungnahmeverfahren wird Gelegenheit gegeben, Erkenntnisse vorzutragen, die in der Nutzenbewertung durch das IQWiG bisher nicht berücksichtigt wurden und die für

Entscheidung des Gemeinsamen Bundesausschusses bei der Umsetzung der Empfehlung von Bedeutung sind.

Das sind insbesondere solche Gesichtspunkte wie z. B. neuere wissenschaftliche Erkenntnisse, die sich zeitlich nach Abschluss des Bewertungsverfahrens im IQWiG ergeben haben.

Als Frist zur Stellungnahme wird ein Zeitraum von 4 Wochen vorgesehen.

Eine Stellungnahme zur Richtlinienänderung ist durch Literatur (z.B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive einem standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnis der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, kann berücksichtigt werden.

Mit Abgabe einer Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in den tragenden Gründen bzw. in der zusammenfassenden Dokumentation wiedergegeben werden kann. Diese Dokumente werden jeweils mit Abschluss der Beratungen im Gemeinsamen Bundesausschuss erstellt und in der Regel der Öffentlichkeit via Internet zugänglich gemacht.

3.1 Stellungnahmeberechtigte nach § 92 Abs. 3a SGB V

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V wird den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesgesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme gegeben.

Folgende Organisationen werden angeschrieben:

Organisation	Straße	Ort
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)	Friedrichstr. 148	10117 Berlin
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (VFA)	Hausvogteiplatz 13	10117 Berlin
Deutscher Zentralverein Homöopathischer Ärzte e.V.	Am Hofgarten 5	53113 Bonn

Organisation	Straße	Ort
Bundesverband der Arzneimittel-Importeure e.V. (BAI)	Am Gaenslehen 4 - 6	83451 Piding
Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e.V. (BAH)	Ubierstraße 73	53173 Bonn
Deutscher Generikaverband e.V.	Saarbrücker Str. 7	10405 Berlin
Gesellschaft für Phytotherapie e.V.	Oranienburger Chaussee 25	13465 Berlin
Pro Generika e.V.	Unter den Linden 32 - 34	10117 Berlin
Gesellschaft Anthroposophischer Ärzte e.V.	Roggenstraße 82	70794 Filderstadt
Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	Herbert-Lewin-Platz 1	10623 Berlin
Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände (ABDA)	Deutsches Apothekerhaus Jägerstraße 49/50	10117 Berlin
Arzneimittelkommission der Deutschen Zahnärzteschaft (AK-Z) c/o Bundeszahnärztekammer	Chausseestr. 13	10115 Berlin

Darüberhinaus wird die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens im Bundesanzeiger bekanntgemacht.

Berlin, den 9. Februar 2010

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hess

4. Bewertungsverfahren

4.1 Bewertungsgrundlage

Dem Gemeinsamen Bundesausschuss wurde als Empfehlung die Nutzenbewertung von schnell wirkenden Insulinanaloga bei Kindern und Jugendlichen mit Diabetes mellitus Typ 1 übermittelt (Version 1.0 vom 24.09.2009 / Auftrag A08-01).

Es handelt sich um einen Nachfolgeauftrag zum Abschlussbericht A05-02 „Kurzwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1“. Im Abschlussbericht A05-02 konnten wegen fehlender Evidenz keine abschließenden Aussagen in Bezug auf den Nutzen schnell wirkender Insulinanaloga bei Kindern und Jugendlichen gemacht werden. Für den Bericht A08-01 lagen dagegen entsprechende Studien vor.

Der Abschlussbericht ist auf den Internetseiten des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen www.iqwig.de veröffentlicht.

Das IQWiG hat seinen Bericht zur Nutzenbewertung gemäß seinem Methodenpapier Version 3.0 erstellt und ein Stellungnahmeverfahren durchgeführt sowie die Stellungnahmen ausgewertet.

4.2 Bewertungsentscheidung

Die vom Unterausschuss „Arzneimittel“ eingesetzte Arbeitsgruppe „Nutzenbewertung“ hat die IQWiG-Empfehlung auf ihre Plausibilität überprüft und ist dabei zu dem Ergebnis gekommen, dass das IQWiG bei seiner Bewertung, ausgehend von dem von ihm erarbeiteten Methoden und Kriterien,

- von einem zutreffenden und vollständig ermittelten Sachverhalt ausgegangen ist,
- die Empfehlung frei von sachfremden willkürlichen oder sonst unsachlichen Erwägungen ist,
- die wertende Beurteilung in sich schlüssig und nachvollziehbar ist und
- eine dem § 35b Abs. 1 Satz 6 SGB V entsprechende Beteiligung und Würdigung der Stellungnahmen stattgefunden hat.

Der Unterausschuss „Arzneimittel“ ist nach Würdigung des Abschlussberichts des IQWiG und der Beratungen der Arbeitsgruppe „Nutzenbewertung“ zu dem Ergebnis gekommen, dass die tatbestandlichen Voraussetzungen für eine Einschränkung der Verordnungsfähigkeit von schnell wirkenden Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1 vor dem Hintergrund der mit dem aktuellen Abschlussbericht vorliegenden Evidenz zur Anwendung schnell wirkender Insulinanaloga bei Kindern und Jugendlichen gemäß § 92 Abs. 1 Satz 1, letzter Halbsatz SGB V erfüllt sind. Dabei kann die Verordnung von Arzneimitteln eingeschränkt oder ausgeschlossen werden, wenn nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse der diagnostische oder therapeutische Nutzen, die medizinische Notwendigkeit oder die Wirtschaftlichkeit nicht nachgewiesen sind sowie wenn insbesondere ein Arzneimittel unzweckmäßig oder eine andere, wirtschaftlichere Behandlungsmöglichkeit mit vergleichbarem diagnostischen oder therapeutischen Nutzen verfügbar ist.

Die Bewertung durch das IQWiG ergab für die schnell wirkenden Insulinanaloga bei Kindern und Jugendlichen mit Typ 1-Diabetes keine Belege für einen Zusatznutzen gegenüber Humaninsulin oder im Direktvergleich untereinander. Auch ergab sich kein Beleg für einen höheren oder geringeren Schaden der schnell wirkenden Insulinanaloga gegenüber Humaninsulin oder im Direktvergleich untereinander. Für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit schnell wirkenden Insulinanaloga lagen ausschließlich Studien mit einer maximalen Behandlungsdauer von 1 Jahr vor. In allen Studien wurden die schnell wirkenden Insulinanaloga im Rahmen einer Basis-Bolus-Therapie untersucht, wobei keine relevanten Studien zur Anwendung in der Pumpentherapie identifiziert wurden. Es lagen keine Langzeitstudien vor, die auf die Untersuchung von mikro- und makrovaskulären Folgeerkrankungen oder von körperlichen oder psychosozialen Entwicklungsstörungen ausgerichtet waren. Es fehlen zudem valide Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Therapiezufriedenheit.

Des Weiteren wird im IQWiG-Bericht in Abschnitt 6.7.2 „Konsequenzen der Umstellung von Insulinanaloga auf Humaninsulin“ ausgeführt, dass in der vorliegenden Untersuchung keine adäquaten Studien identifiziert wurden, in denen die Umstellung von schnell wirkenden Insulinanaloga auf Humaninsulin untersucht wurde, die Durchführung solcher Studien aber grundsätzlich möglich sei, wie z. B. eine randomisierte Studie zeige, die die Umstellung von NPH-Insulin auf Insulin Glargin untersuchte. Bei den vom IQWiG für die Bewertung der schnell wirkenden Insulinanaloga eingeschlossenen Studien wurde zu-

mindest bei einem Teil der Patienten ein Therapiewechsel vorgenommen. Dabei wechselten auch Patienten von Insulinanaloga auf Humaninsulin. Dazu heißt es im IQWiG-Bericht: „Die Patienten wurden zum Teil mit Insulinanaloga vorbehandelt und nach Studieneintritt entweder dem Humaninsulinarm zugeteilt (2126) oder von der Vorbehandlung mit Humaninsulin auf die Gabe von Insulinanaloga umgestellt (1507, Z015, D3001).“

Spezielle, auf die Vorbehandlung der Patienten ausgerichtete Subgruppenauswertungen, fanden sich bei keiner dieser Studien. Im Studiendesign der Studie 2126 wurde das Thema „Umstellung“ jedoch explizit adressiert. Laut IQWiG-Bericht wurden die ersten 8 Wochen der Studie als Dosisanpassungsphase für die Patienten, deren Vorbehandlung nicht der Studienmedikation entsprach, angesehen. Entsprechend wurden in dieser Studie auch separate Auswertungen für diese Dosisanpassungsphase vorgenommen. Auch in dieser Phase ergaben sich, wie in der gesamten Studie, laut IQWiG-Bericht keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich der Hypoglykämierate.

Auf Basis der vorliegenden Studien wird ausgeführt, dass die Untersuchung zur Umstellung von Kindern und Jugendlichen auf eine alternative Insulinart in Studien generell möglich ist und solche Studien auch von Ethikkommissionen genehmigt werden.

Daran wird deutlich, dass es wissenschaftlich nicht belegt ist, dass eine Umstellung von Kindern und Jugendlichen auf eine alternative Insulinart generell unzumutbar wäre. Vor diesem Hintergrund erweist sich die Beanstandung des BMG vom 8. Mai 2008 als unbegründet.

Da das Ziel der Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1 mit schnell wirkenden Insulinanaloga ebenso zweckmäßig mit Humaninsulin, aber kostengünstiger, zu erreichen ist, sieht der Unterausschuss „Arzneimittel“ die zitierten tatbestandlichen Voraussetzungen für die Einschränkung der Verordnungsfähigkeit von schnell wirkenden Insulinanaloga als erfüllt an. Die IQWiG-Empfehlung wird deshalb nach Maßgabe der folgenden Regelungen in die Arzneimittel-Richtlinie umgesetzt:

Arzneimittel	Rechtliche Grundlagen und Hinweise
33b. Insulinanaloga, schnell wirkende zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1. Hierzu zählen:	Verordnungseinschränkung verschreibungspflichtiger Arzneimittel nach dieser Richtlinie. [4]

- Insulin Aspart
- Insulin Glulisin
- Insulin Lispro

Diese Wirkstoffe sind nicht verordnungsfähig, solange sie mit Mehrkosten im Vergleich zu schnell wirkendem Humaninsulin verbunden sind. Das angestrebte Behandlungsziel ist mit Humaninsulin ebenso zweckmäßig, aber kostengünstiger zu erreichen. Für die Bestimmung der Mehrkosten sind die der zuständigen Krankenkasse tatsächlich entstehenden Kosten maßgeblich.

Dies gilt nicht für Patienten

- mit Allergie gegen den Wirkstoff Humaninsulin
- bei denen trotz Intensivierung der Therapie eine stabile adäquate Stoffwechsellaage mit Humaninsulin nicht erreichbar ist oder war, dies aber mit schnell wirkenden Insulinanaloga nachweislich gelingt.

4.2.1 Tatbestandsvoraussetzungen der Ermächtigungsgrundlage - § 92 Abs. 1 Satz 1 Halbs. 3 SGB V

Die tatbestandlichen Voraussetzungen der Ermächtigungsnorm sind erfüllt. Nach § 92 Abs. 1 Satz 1 Halbs. 3 a. E. SGB V kann der G-BA die Verordnungsfähigkeit von Arzneimitteln insbesondere dann einschränken oder ausschließen, wenn nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse die Wirtschaftlichkeit nicht nachgewiesen ist „sowie wenn insbesondere ein Arzneimittel unzweckmäßig ist oder eine andere wirtschaftlichere Behandlungsmöglichkeit mit vergleichbarem (...) therapeutischen Nutzen verfügbar ist“. Die zuletzt genannten Tatbestandsmerkmale konkretisieren die Vorgaben für die Beurteilung der Wirtschaftlichkeit von Arzneimitteln in einer Weise, wie sie sich nach der Rechtsprechung des BSG unmittelbar selbst aus dem in § 12 Abs. 1 normierten Wirtschaftlichkeitsgebot wie folgt ableiten lassen:

„Aus dem Wirtschaftlichkeitsgebot leitet sich die Verpflichtung des Vertragsarztes ab, von zwei zur Behandlung einer Erkrankung gleichermaßen geeigneten Wirkstoffen grundsätzlich den preisgünstigeren zu verordnen, soweit nicht besondere Umstände (z. B. Unverträglichkeitsreaktionen) gegeben sind“ (vgl. BSG vom 31. Mai 2006, Az.: B 6 KA 13/05 R).

4.2.1.1 Vergleichbarer therapeutischer Nutzen

Sowohl schnell wirkende Insulinanaloga als auch Humaninsulin sind für die Behandlung des Typ 1-Diabetes nach dem Arzneimittelgesetz zugelassen. Damit ist jedoch lediglich ihre therapeutische Wirksamkeit nach dem AMG in einem bestimmten Anwendungsgebiet nachgewiesen. Dass daraus ein sozialrechtlich relevanter Krankenbehandlungserfolg für den Patienten, also Nutzen, folgt, und dass damit ein medizinischer Standard erreicht ist, ist mit dieser Prüfung nicht schon belegt. Die therapeutische Wirksamkeit wird nicht in der Zulassung vergleichend bewertet. So wird ein Arzneimittel nicht deswegen nicht zugelassen und die Zulassung wird nicht deswegen aufgehoben (widerrufen), weil sich gezeigt hat, dass ein anderes Arzneimittel eine höhere therapeutische Wirksamkeit in Bezug auf das gesetzte Ziel (die Indikation) erreicht.

Für die Verordnungsfähigkeit zu Lasten der GKV müssen aber über die Wirksamkeit des einzelnen Arzneimittels hinaus die therapeutische Wirksamkeit bzw. der therapeutische Nutzen und die Effizienz des zugelassenen Mittels in Relationen zu anderen verfügbaren Mitteln und Möglichkeiten bewertet werden. Diese relative Nutzenbetrachtung aus therapeutischer Sicht wird im Rahmen einer Zulassung nicht geprüft.

Aus der Nutzenbewertung des IQWiG ergibt sich, dass schnell wirkende Insulinanaloga bei Typ 1-Diabetes im Vergleich zu Humaninsulin keinen therapeutischen Zusatznutzen im Hinblick auf die Beeinflussung patientenrelevanter Endpunkte wie Morbidität, Mortalität und Lebensqualität aufweisen. Daraus ist zu schließen, dass die miteinander verglichenen Arzneimittelgruppen über einen vergleichbaren therapeutischen Nutzen zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1 verfügen, sie also vergleichbar therapeutisch wirksam sind. Mit anderen Worten: Es handelt sich um zwei gleichermaßen zur Behandlung einer Erkrankung geeignete Arzneimittelgruppen.

4.2.1.2 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Maßstab für die Beurteilung der Wirtschaftlichkeit von Arzneimitteln sind bei Entscheidungen über Verordnungsausschlüsse die den Kassen tatsächlich entstehenden Kosten unter Berücksichtigung der gesetzlichen Abschläge und vertraglichen Rabatte nach §§ 130, 130a SGB V.

4.2.2 Ermessensausübung

Nach Einschätzung des G-BA erweist sich die Entscheidung auch unter Berücksichtigung der vom BMG in seinem Schreiben vom 4. Mai 2006 aufgestellten Grundsätze als ermessenfehlfrei, sie steht insbesondere mit dem Zweck der gesetzlichen Ermächtigungsgrundlage in Einklang. Dazu im Einzelnen:

4.2.2.1 Auswahl des Steuerungsinstrumentes - sachliche Gründe für das Absehen von einer Festbetragsgruppenbildung

Ausgangspunkt ist dabei die Feststellung, dass die dem G-BA zur Konkretisierung des Wirtschaftlichkeitsgebotes in den AMR zur Verfügung stehenden Steuerungsinstrumente

nicht in einem Spezialitätsverhältnis zueinander, sondern alternativ, aber auch kumulativ angewendet werden können.

4.2.2.2 Änderung der Rechtsgrundlagen

Sofern der G-BA und sein Rechtsvorgänger in der Vergangenheit, d. h. in dem Zeitraum vor und nach Inkrafttreten des Gesundheitsmodernisierungsgesetzes (GMG), der gesetzlichen Verpflichtung, in den AMR Regelungen für eine wirtschaftliche Arzneimittelversorgung der Versicherten zu treffen, dadurch entsprochen haben, dass sie in erster Linie Festbetragsgruppen für Arzneimittel gebildet haben, hat diese „Verwaltungspraxis“ ihren Grund darin, dass bis zuletzt in Rechtsprechung und juristischem Schrifttum umstritten war, ob der G-BA aufgrund seiner Befugnis zur Regelung der wirtschaftlichen Verordnungsweise die Verordnungsfähigkeit der Arzneimittel einschränken oder ausschließen kann. Zwar wollte der Gesetzgeber des GMG mit den Änderungen in § 34 Abs. 3 und 4 SGB V - ausdrücklich als Reaktion auf die Rechtsprechung des 1. und 8. Senats des BSG - klarstellen, dass subsidiär zur Befugnis des Verordnungsgebers, Leistungen von der Verordnungsfähigkeit in der gesetzlichen Krankenversicherung auszuschließen, auch der Richtliniengeber nach § 92 SGB V auf Grund seiner Befugnis zur Regelung der wirtschaftlichen Verordnungsweise der Arzneimittel- sowie Heil- und Hilfsmittelversorgung treffen kann (vgl. Gesetzesbegründung in: BT-Drucks 15/1525, S. 87 zu Nr. 22 Buchst b und c). Die Zweifel an der hinreichenden Bestimmtheit der Ermächtigungsgrundlagen bestanden jedoch auch nach dem 1. Januar 2004 fort. So hatte das Landessozialgericht Nordrhein-Westfalen in einem Urteil vom 19. Januar 2005 eine auf § 92 Abs. 1 SGB V gestützte Kompetenz des G-BA zur Vornahme von Kosten-Nutzenbewertungen von Arzneimitteln und daraus abgeleiteter Verordnungseinschränkungen verneint. Endgültige Rechtsklarheit brachten erst eine Änderung des § 92 Abs. 1 SGB V durch das AVWG sowie ein Urteil des BSG vom 31. Mai 2006. Mit der Änderung des § 92 Abs. 1 SGB V reagierte der Gesetzgeber auf die vom LSG formulierten Zweifel an der hinreichenden Bestimmtheit der zugrunde liegenden Ermächtigungsgrundlage, indem er die Richtlinienbefugnis in der Weise präziserte, dass die durch das GMG bereits eingeführte Befugnis des G-BA zum Ausschluss und zur Einschränkung unzumutbarer und unwirtschaftlicher Leistungen auch für Arzneimittel gilt.

Auch das BSG hat mit seinem Urteil vom 31. Mai 2006 zur Klarstellung der Regelungsbefugnisse des G-BA beigetragen, indem es die inhaltlichen Determinanten des für die

gesamte vertragsärztliche Versorgung geltenden Wirtschaftlichkeitsgebotes wie folgt präzisierte:

„Aus dem Wirtschaftlichkeitsgebot leitet sich die Verpflichtung des Vertragsarztes ab, von zwei zur Behandlung einer Erkrankung gleichermaßen geeigneten Wirkstoffen grundsätzlich den preisgünstigeren zu verordnen, soweit nicht besondere Umstände (z. B. Unverträglichkeitsreaktionen) gegeben sind.“

Daraus wird insgesamt deutlich, dass die bisherige Praxis des G-BA zur Bildung von Festbetragsgruppen in erster Linie auf Zweifeln an der rechtlichen Legitimation zur Vornahme von Verordnungseinschränkungen bzw. -ausschlüssen beruhte und weniger auf einer einseitigen Vorabfestlegung auf dieses Steuerungsinstrument. Deshalb sieht der G-BA in der durch das AVWG erfolgten Präzisierung der Rechtsgrundlagen zur Einschränkung und Ausschluss von Arzneimitteln auf der Grundlage des Wirtschaftlichkeitsgebotes eine Veränderung der Rechtslage, die ein Abweichen von der bisher geübten „Verwaltungspraxis“ der Bildung von Festbetragsgruppen rechtfertigt.

4.2.2.3 Differenzierte Auftragserteilung

Zudem konnte der Gemeinsame Bundesausschuss auch zum jetzigen Zeitpunkt von der Bildung einer Festbetragsgruppe für schnell wirkende Insulinanaloga absehen. Insoweit kann auf die Ausführungen des BMG in seinem Schreiben vom 8. September 2006 zur Genehmigung der Änderung der AMR zur Umsetzung der Nutzenbewertung von schnellwirksamen Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 verwiesen werden. Danach ergibt sich ein sachlich tragfähiger Grund für den Verzicht auf eine Entscheidung über eine Festbetragsgruppenbildung daraus,

"dass der Gemeinsame Bundesausschuss bereits bei der Vergabe der Aufträge zur Nutzenbewertung der Insulin-Analoga nach Wirkdauer (kurz- und langwirksam) sowie nach der Indikation (Typ 1 und Typ 2 Diabetes) unterschieden hat. Diese differenzierte Auftragserteilung ist auch unter Berücksichtigung international vorliegender medizinischer Erkenntnisse nachvollziehbar. Bereits vorliegende Nutzenbewertungen von öffentlichen Fachinstituten anderer Länder lassen einen

nach Indikation und Wirkdauer bzw. Anwendungsschema differenzierte Bewertung der Insulin-Analoga erwarten, die die Möglichkeit zur Festbetragsgruppenbildung zumindest in Frage stellen. Damit ist das vom Gemeinsamen Bundesausschuss gewählte Verfahren plausibel und im Tenor nicht zu beanstanden.

Das Bundesministerium für Gesundheit erwartet jedoch unabhängig davon, dass der Gemeinsame Bundesausschuss nach Zuleitung der noch ausstehenden Nutzenbewertungen der Insulin-Analoga erneut und umfassend über die Möglichkeit der Einbeziehung der Insulin-Analoga in die entsprechende Festbetragsgruppe berät und entscheidet."

Ausgehend von diesen Grundsätzen kann zum jetzigen Zeitpunkt noch keine Entscheidung für eine Einbeziehung der Insulinanaloga in eine Festbetragsgruppe getroffen werden. Insoweit fehlen für eine erneute und vor allen Dingen umfassende Beurteilung der Möglichkeit einer Festbetragsgruppenbildung die noch ausstehende Nutzenbewertung zu den lang wirkenden Insulinanaloga bei Typ 1- Diabetes.

4.2.2.4 Verhältnismäßigkeit

Die Entscheidung erweist sich unter Berücksichtigung der Beteiligteninteressen auch als verhältnismäßig. Dazu im Einzelnen:

Die Einschränkung der Verordnungsfähigkeit von Arzneimitteln berührt zwar die Handlungsfreiheit der Versicherten aus Art. 2 Abs. 1 GG, weil ihre Freiheit zur Auswahl unter Arzneimitteln, die ihnen als Sachleistung zur Verfügung gestellt werden, eingeengt wird. Die Leistungspflicht der GKV besteht aber nicht uneingeschränkt für jede Art von medizinischer Versorgung; alle Behandlungsformen müssen vielmehr den in §§ 2 Abs. 1, 12 Abs. 1 SGB V für die gesamte GKV festgelegten Qualitäts- und Wirtschaftlichkeitskriterien genügen (BSGE 90, 289, 291 = SozR 4-2500 § 137c Nr. 1; BSGE 81, 182, 187 = SozR 3-2500 § 109 Nr. 5; BSG SozR 3-2500 § 92 Nr. 12 S. 71). Der Sachleistungsanspruch eines Versicherten aus § 2 Abs. 2 Satz 1 SGB V wird vom Grundsatz her von zwei Seiten begrenzt: Zum einen müssen Qualität und Wirksamkeit der Leistungen dem

allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entsprechen und den medizinischen Fortschritt berücksichtigen (§ 2 Abs. 1 Satz 3 SGB V), zum anderen setzt das Wirtschaftlichkeitsgebot hinsichtlich der Zweckmäßigkeit, Wirtschaftlichkeit und Notwendigkeit der Leistungen Grenzen (§ 12 Abs. 1 Satz 1 SGB V).

Patienten mit Diabetes mellitus Typ-1 können mit einem schnell wirkenden Humaninsulin im Vergleich zu einem schnell wirkenden Insulinanalogon ebenso zweckmäßig, aber preisgünstiger behandelt werden. Die Verordnungseinschränkung stellt somit keinen unverhältnismäßigen Eingriff in ihren Rechtsanspruch auf eine medizinisch notwendige und zweckmäßige Behandlung ihrer Erkrankung dar. Für Patienten, die im Einzelfall nur mit einem Insulinanalogon behandelt werden können, bleibt diese medizinisch notwendige Leistung in voller Höhe zu Lasten der GKV verordnungsfähig. Diesen Grundsatz tragen zum Einen die in der Richtlinie selbst genannten Ausnahmefälle Rechnung. Zum Anderen eröffnet § 31 Abs. 1 Satz 4 SGB V dem Vertragsarzt die Möglichkeit, Arzneimittel, deren Verordnungsfähigkeit durch eine Regelung in der Arzneimittel-Richtlinie von der Versorgung ausgeschlossen sind, ausnahmsweise in medizinisch begründeten Einzelfällen mit Begründung zu verordnen.

Die Betroffenheit eines Arzneimittelherstellers ist in beiden Fällen vergleichbar. Auch im Falle einer Festbetragsfestsetzung müsste der Hersteller entscheiden, ob er den Preis für sein Arzneimittel zumindest auf Festbetragshöhe absenkt, um eine faktische Einschränkung der Verordnungsfähigkeit seines Arzneimittels zu vermeiden. Denn der verordnende Arzt muss den Versicherten auf mögliche Mehrkosten hinweisen, die bei einem Arzneimittelpreis oberhalb des Festbetrages entstehen. Zur Zahlung dieser Mehrkosten wird der Versicherte angesichts von zum Festbetrag verfügbaren therapeutisch ebenso zweckmäßigen Verordnungsalternativen nur ausnahmsweise bereit sein.

Auch die grundrechtlich geschützte Therapiefreiheit des Arztes wird durch die getroffene Regelung nicht unverhältnismäßig eingeschränkt. Denn das Wirtschaftlichkeitsgebot erfasst die gesamte vertragsärztliche Versorgung und gilt auch für die Verordnung von Arzneimitteln und bindet den Vertragsarzt unmittelbar.

Ein Therapiehinweis kommt als Instrument zur Umsetzung der Nutzenbewertung in diesem Fall ebenfalls nicht in Betracht. Therapiehinweise enthalten Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise von Arzneimitteln. Aus dem empfehlenden Charakter eines Therapiehinweises folgt, dass sein Inhalt vom Arzt zwar zu beachten ist, ihn aber nicht in jedem Fall strikt bindet. Am Beispiel des Therapiehinweises zu Insulin Lispro lässt sich exemplarisch belegen, dass informatorische Hinweise mit rein empfehlendem Charakter nicht zwangsläufig zu einer wirtschaftlicheren Arzneimittelversorgung führen. Der Therapiehinweis trat am 16. Mai 1999 in Kraft.

Zu diesem Zeitpunkt lagen nach Angaben des Arzneiverordnungsreportes die Verordnungszahlen von Humalog bei 241.000 und einem Umsatz von über 52 Millionen DM (entspricht ca. 26 Millionen Euro). Im Jahre 2004 lagen die Verordnungszahlen schon bei 916.000, was einem Umsatz von über 62 Millionen Euro entspricht. Somit hat sich trotz der Veröffentlichung des Therapiehinweises der Umsatz des Präparates Humalog mehr als verdoppelt. Diese Feststellungen zeigen, dass die Verordnung von Humalog zu Lasten der GKV trotz der Existenz des Therapiehinweises in den Jahren 1999 bis 2004 kontinuierlich zugenommen hat und dies obwohl therapeutisch ebenso zweckmäßige, aber preisgünstigere Humaninsuline zur Verfügung gestanden haben.

Vor diesem Hintergrund können Therapiehinweise in Bezug auf die Beteiligteninteressen als das möglicherweise weniger eingriffsintensive Steuerungsinstrument im Vergleich zu Festbeträgen und Verordnungseinschränkungen und -ausschlüssen angesehen werden. Sie sind jedoch nicht in gleicher Weise geeignet, das mit den §§ 2, 12 SGB V verbundene Ziel einer wirtschaftlichen Mittelverwendung zu erreichen, wenn es um die Beurteilung von Therapiesituationen geht wie der vorliegenden Art, in denen eindeutige Aussagen zur Relation von Nutzen und Kosten von Arzneimitteln getroffen werden können.

Im Regelungskontext des SGB V sind zum Verkehr zugelassene Fertigarzneimittel dem Wirtschaftlichkeitsgebot unterworfen. Wie das BSG in seinem Urteil vom 31. Mai 2006 festgestellt hat erfasst

„das Wirtschaftlichkeitsgebot (...) die gesamte vertragsärztliche Versorgung, gilt auch für die Verordnung von Arzneimitteln und bindet den Vertragsarzt

unmittelbar. Aus dem Wirtschaftlichkeitsgebot leitet sich die Verpflichtung des Vertragsarztes ab, von zwei zur Behandlung einer Erkrankung gleichermaßen geeigneten Wirkstoffen grundsätzlich den preisgünstigeren zu verordnen, soweit nicht besondere Umstände (z. B. Unverträglichkeitsreaktionen) gegeben sind“.

Daraus folgt, dass der verordnende Vertragsarzt ohnehin verpflichtet wäre, die in Rede stehenden Arzneimittelgruppen einem Kosten-Nutzen-Vergleich zu unterziehen und zwar unter Berücksichtigung des durch den IQWiG-Bericht ermittelten Standes der medizinischen Erkenntnisse, um auf diese Weise festzustellen, dass es sich bei den Humaninsulinen und schnell wirkenden Insulinanaloga um zwei gleichermaßen zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ-1 geeignete Arzneimittel handelt. Unter Beachtung des Wirtschaftlichkeitsgebotes wäre daraus die therapeutische Schlussfolgerung abzuleiten, dass der Vertragsarzt, von Ausnahmen abgesehen, grundsätzlich die preisgünstigeren Humaninsuline verordnen müsste. Da der G-BA ebenso wie der Vertragsarzt an das Wirtschaftlichkeitsgebot gebunden ist, vollzieht er mit der Regelung zur Verordnungsfähigkeit von schnell wirkenden Insulinanaloga lediglich nach, wozu der Vertragsarzt unter Beachtung der §§ 2, 12 SGB V ohnehin verpflichtet wäre.

Schließlich ist bei der Beurteilung der unterschiedlichen Beteiligteninteressen zu berücksichtigen, dass die Regelung in den AMR dazu dient, einen effizienten Einsatz der durch Zwangsabgaben erhobenen Mittel zur Finanzierung der Krankenbehandlung eines Großteils der Bevölkerung sicherzustellen (vgl. BVerfG <Kammer>, SozR 4-2500 § 135 Nr. 2 RdNr. 26). Sie trägt damit letztlich als ein Element zur Sicherung der Stabilität und Finanzierbarkeit der GKV bei. Dieser Gemeinwohlbelang von überragender Bedeutung (BVerfGE 103, 172, 184 ff = SozR 3-5520 § 25 Nr. 4 S. 27 ff; BVerfG <Kammer>, GesR 2005, 73, 74 f; BVerfG, GesR 2005, 501, 512) rechtfertigt die mit der Regelung verbundenen Einschränkungen der Rechtspositionen von Versicherten, Ärzten und Arzneimittelherstellern.

4.2.2.5 Zweck der Ermächtigungsgrundlage

Die Entscheidung steht auch mit dem gesetzlichen Zweck der Regelung in Einklang. Der Regelungszweck ergibt sich aus der in § 92 Abs. 1 Satz 1 SGB V festgelegten Gewähr-

leistungsfunktion der Richtlinien. Danach sollen die Richtlinien zur Sicherung der ärztlichen Versorgung die Gewähr für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten bieten. Soweit es die Versorgung der Versicherten mit Arzneimitteln angeht, sind dabei auch die Begründungserwägungen zu berücksichtigen, die den Gesetzgeber veranlasst haben, im Rahmen des AVWG die Regelungskompetenzen des G-BA zur wirtschaftlichen Arzneimittelversorgung zu präzisieren und zu stärken. Ziel des AVWG ist es die Wirtschaftlichkeit in der Arzneimittelversorgung zu verbessern. Hierzu sieht das Gesetz

„Maßnahmen zu einer sofortigen Senkung der Arzneimittelausgaben und zur nachhaltigen Stabilisierung der Arzneimittelversorgung vor. Insbesondere soll die Arzneimittelversorgung besser als bisher an dem tatsächlichen medizinischen Versorgungsbedarf der Patientinnen und Patienten ausgerichtet werden.“

Im Lichte dieser Betrachtung sind auch die durch das AVWG vorgenommenen Präzisierungen der Regelungskompetenzen des G-BA als Maßnahmen anzusehen, von denen sich der Gesetzgeber einen Beitrag zu einer Senkung der Arzneimittelausgaben und zu einer nachhaltigen Stabilisierung der Arzneimittelversorgung erhofft. Die vom G-BA getroffene Regelung zur Verordnungsfähigkeit von schnell wirkenden Insulinanaloga entspricht diesem Regelungszweck, indem sie, ausgehend von einer eindeutigen wissenschaftlichen Beleglage zur therapeutischen Vergleichbarkeit der in Rede stehenden Arzneimittelgruppen, im Sinne einer wirtschaftlichen Mittelverwendung den Versorgungsanspruch des Versicherten auf die Versorgung mit Humaninsulinen begrenzt.