

Zusammenfassende Dokumentation
über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

Anlage III – Übersicht der Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse
Lang wirkende Insulinanaloge zur Behandlung
des Diabetes mellitus Typ 2

Vom 18. März 2010

Inhaltsverzeichnis

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlagen	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung	4
2.1	Anmerkungen zum Richtlinientext	6
3.	Verfahrensablauf	8
4.	Beschluss	10
5.	Anhang	13
5.1	Schreiben des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) vom 21. Mai 2010 / Anforderung einer ergänzenden Stellungnahme	13
5.2	Ergänzende Stellungnahme des Gemeinsamen Bundesausschusses vom 21. Juni 2010	15
5.3	Prüfung nach § 94 Abs. 1 SGB V	18
5.4	Veröffentlichung im Bundesanzeiger	20
B.	Bewertungsverfahren	21
1.	Bewertungsgrundlagen	21
2.	Bewertungsentscheidung und Umsetzung	21
2.1	Tatbestandsvoraussetzungen der Ermächtigungsgrundlage - § 92 Abs. 1 Satz 1 Halbs. 3 SGB V	23
2.2	Ermessensausübung	25

C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	32
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	35
2.	Übersicht der eingegangenen Stellungnahmen	57
3.	Auswertung der Stellungnahmen	58
3.1	Stellungnahme des Bundesverbands der Pharmazeutischen Industrie e.V. (BPI) vom 21. Juli 2009	58
3.2	Stellungnahme der Sanofi Aventis Deutschland GmbH vom 20.07.2009	80
3.3	Medizinische Stellungnahme von Novo Nordisk vom 21.07.2009	130
3.4	Stellungnahme des Verbands Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa) vom 21.07.2009	175
3.5	Stellungnahme der Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände (ABDA) vom 17.07.2009	190
3.6	Stellungnahme des Berufsverbands Deutscher Internisten e.V. vom 21.Juli 2009	193
3.7	Stellungnahme des Bundesverbandes der diabetologischen Schwerpunktpraxen in Nordrhein (BDSN) vom 19.06.2009	198
3.8	Stellungnahme des Deutschen Diabetiker Bundes vom 21.07.2009	201
3.9	Stellungnahme von diabetesDE und der Deutschen Diabetes Gesellschaft vom 10.7.2009	203
3.10	Stellungnahme des Arbeitskreises "Diabetes" der Deutschen Gesellschaft für Geriatrie (DGG) vom 22.07.2009	206
3.11	Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Gesundheitsökonomie (dggö) vom 14.07.2009	208
3.12	Stellungnahme des Profil Instituts für Stoffwechselforschung GmbH vom 19.07.2009	209
3.13	Rechtliche Stellungnahme der Novo Nordisk Pharma GmbH vom 21.07.2009	213

A. Tragende Gründe und Beschluss

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 Ordnungsweise 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 langwirksamer Insulinanaloge zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 zugeleitet (Version 1.0 vom 14.01.2009 / Version 1.1 vom 26.02.2009; Auftrag A05-03).

Die vom Unterausschuss „Arzneimittel“ eingesetzte Arbeitsgruppe „Nutzenbewertung“ hat die IQWiG-Empfehlung 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 lang wirkenden Insulinanaloge zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 gemäß § 92 Abs. 1 Satz 1, letzter Halbsatz SGB V erfüllt sind. Danach kann der G-BA die Verordnungsfähigkeit von Arzneimitteln insbesondere dann einschränken, wenn nach dem allgemein anerkanntem Stand der medizinischen Erkenntnisse eine andere, wirtschaftlichere Behandlungsmöglichkeit mit vergleichbarem therapeutischen Nutzen verfügbar ist. Da das Ziel der Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 mit lang wirkenden Insulinanaloge ebenso zweckmäßig mit Humaninsulin, aber kostengünstiger, zu erreichen ist (vgl. Anmerkungen zum Richtlinientext gemäß 2.1 f.), sieht der Unterausschuss „Arzneimittel“ die zitierten tatbestandlichen Voraussetzungen für die Einschränkung der Verordnungsfähigkeit von lang wirkenden Insulinanaloge als erfüllt an.

Der G-BA hatte in seiner Sitzung am 28. Mai 2009 die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Anlage III beschlossen.

Aus der Auswertung der Stellungnahmen haben sich folgende Änderungen des Richtlinienentwurfs ergeben:

- Der erste Ausnahmetatbestand unter 1) wird wie folgt formuliert:

„Diese Regelungen gelten nicht für eine Behandlung mit Insulin glargin bei Patienten, bei denen im Rahmen einer intensivierten Insulintherapie auch nach individueller Therapiezielüberprüfung und individueller Anpassung des Ausmaßes der Blutzuckersenkung in Einzelfällen ein hohes Risiko für schwere Hypoglykämien bestehen bleibt.“

- Der zweite Ausnahmetatbestand unter 1) entfällt. Unterschiede in den notwendigen Dosierungen zur Erreichung des therapeutischen Zieles sind im ersten Absatz berücksichtigt.
- In den tragenden Gründen wird die Definition der EMEA zu schweren Hypoglykämien um den Satz ergänzt, dass beim Auftreten einer schweren Hypoglykämie eine sofortige Blutglukosespiegelmessung gegebenenfalls nicht möglich ist.
- Die Bezeichnung „langwirksame Insulinanaloga“ wird in „lang wirkende Insulinanaloga“ geändert. Als Konsequenz wird in der bereits bestehenden Nr. 33 der Anlage III eine Anpassung der Bezeichnungen „kurzwirksame Insulinanaloga“ und „kurzwirksames Humaninsulin“ in „schnell wirkende Insulinanaloga“ und „schnell wirkendes Humaninsulin“ gemäß der amtlichen Fassung des ATC-Indexes vorgenommen.

In diesem Zusammenhang wird im vorliegenden Beschluss auch die Bezeichnung „lang wirkende Humaninsuline“ gestrichen, da nur noch intermediär wirkende Humaninsuline auf dem Markt verfügbar sind.

Die IQWiG-Empfehlung wird nach Maßgabe der folgenden Regelungen in die Arzneimittel-Richtlinie umgesetzt:

Arzneimittel	Rechtliche Grundlagen und Hinweise
<p>33a. Insulinanaloga, lang wirkende zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2.</p> <p>Hierzu zählen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Insulin glargin - Insulin detemir <p>Diese Wirkstoffe sind nicht verordnungsfähig, solange sie - unter Berücksichtigung der notwendigen Dosierungen zur Erreichung des therapeutischen Zieles - mit Mehrkosten im Vergleich zu intermediär wirkendem Humanin-</p>	<p>Verordnungseinschränkung verschreibungspflichtiger Arzneimittel nach dieser Richtlinie. [4]</p>

sulin 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.

Diese Regelungen gelten nicht für

- eine Behandlung mit Insulin glargin bei Patienten, bei denen im Rahmen einer intensivierten Insulintherapie auch nach individueller Therapiezielüberprüfung und individueller Anpassung des Ausmaßes der Blutzuckersenkung in Einzelfällen ein hohes Risiko für schwere Hypoglykämien bestehen bleibt,
- Patienten mit Allergie gegen intermediär wirkende Humaninsuline.

2.1 Anmerkungen zum Richtlinientext

Die Wirkstoffe Insulin glargin und Insulin detemir sind zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 nicht verordnungsfähig, solange sie – unter Berücksichtigung der notwendigen Dosierungen zur Erreichung des therapeutischen Zieles - mit Mehrkosten im Vergleich zu intermediär 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.

Eine Auswertung der Studien durch das IQWiG im Hinblick auf die verwendeten mittleren Tagesdosen (siehe Anlage der tragenden Gründe zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens) hat ergeben, dass bei Insulin detemir zur Erreichung der therapeutisch angestrebten Zielwerte sowohl gegenüber Humaninsulin als auch gegenüber Insulin glargin häufig höhere Tagesdosen notwendig sind. Höhere Dosen ergeben sich auch aus der Fachinformation, nach der eine ein- oder

zweimal tägliche Gabe von Insulin detemir in der Basis-Bolus–Therapie erforderlich ist, für Insulin glargin wird eine einmal tägliche Gabe empfohlen. Die Injektionshäufigkeit von NPH-Insulin ist gemäß Fachinformation an den individuellen Bedarf anzupassen.

Grundsätzlich ist festzustellen, dass sich die Basalinsuline in ihren Wirkprofilen unterscheiden, was unterschiedliche Applikationsfrequenzen und Dosierungen erforderlich machen kann. Notwendige Dosierungen zur Erreichung des therapeutischen Zieles sind daher im Hinblick auf eine wirtschaftliche Therapie zu berücksichtigen.

Solange lang wirkende Insulinanaloga mit Mehrkosten im Vergleich zu intermediär wirkendem Humaninsulin verbunden sind, sind diese für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 nicht verordnungsfähig. Dementsprechend sind Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, die bereits ein lang wirkendes Insulinanalogon erhalten, auf Humaninsulin umzustellen. Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, die erstmals eine Insulintherapie erhalten sollen, sind auf Humaninsulin einzustellen.

2.1.1. Behandlung mit Insulin glargin bei Patienten, bei denen im Rahmen einer intensivierten Insulintherapie auch nach individueller Therapiezielüberprüfung und individueller Anpassung des Ausmaßes der Blutzuckersenkung in Einzelfällen ein hohes Risiko für schwere Hypoglykämien bestehen bleibt

Die Verordnungseinschränkung gilt nicht für eine Behandlung mit Insulin glargin bei Patienten, bei denen im Rahmen einer intensivierten Insulintherapie auch nach individueller Therapiezielüberprüfung und individueller Anpassung des Ausmaßes der Blutzuckersenkung in Einzelfällen ein hohes Risiko für schwere Hypoglykämien bestehen bleibt.

Schwere Hypoglykämien sollten bei der Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 nach Möglichkeit vermieden werden. Primäre Maßnahmen sind die Überprüfung der Therapieziele und eine individuelle Anpassung der Blutzuckerzielwerte. Wenn dennoch unter Humaninsulin ein hohes Risiko für schwere Hypoglykämien bestehen bleibt, kann in diesen Fällen Insulin glargin verordnet werden. Der G-BA berücksichtigt aufgrund der Tragweite schwerer Hypoglykämien mit diesem Ausnahmetatbestand einen vom IQWiG festgestellten Hinweis auf einen Vorteil von Insulin glargin bezüglich schwerer Hypoglykämien.

Ein hohes Risiko für das Auftreten schwerer Hypoglykämien kann zum Beispiel dann bestehen, wenn eine Hypoglykämiewahrnehmungsstörung vorliegt oder wenn in der Vergangenheit bereits ein schweres hypoglykämisches Ereignis aufgetreten ist.

Nach der "Note for Guidance on Clinical Investigation of Medical Products in the Treatment of Diabetes Mellitus"¹ (2002) der EMEA werden schwere Hypoglykämien definiert als symptomatische Ereignisse, die Fremdhilfe erfordern aufgrund schwerer Beeinträchtigung des Bewusstseins oder Verhaltens, mit Blutglukosespiegeln unter 3 mmol/l und schneller Besserung nach Glukose- oder Glukagongabe.

Beim Auftreten einer schweren Hypoglykämie ist eine sofortige Blutglukosespiegelmessung jedoch gegebenenfalls nicht möglich.

2.1.2. Patienten mit Allergie gegen intermediär wirkende Humaninsuline

Die Verordnungseinschränkung gilt im Einzelfall nicht für Patienten mit einer Allergie gegen intermediär wirkende Humaninsuline.

Diese allergischen Reaktionen vom Sofort-Typ auf 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.

3. Verfahrensablauf

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung zur Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens hat der Unterausschuss „Arzneimittel“ eine Arbeits-

¹ Nach der Definition der European Medicines Agency, Note for Guidance on Clinical Investigation of Medical Products in the Treatment of Diabetes mellitus, CPMP/EWP/1080/00, 2002

gruppe 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.

In seiner Sitzung am 28. Mai 2009 hat der G-BA die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Anlage III AM-RL beschlossen. Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen wurde im Unterausschuss „Arzneimittel“ am 9. Februar 2010 beraten und ein Beschlussentwurf konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 18. März 2010 die Änderung der AM-RL beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf:

Sitzung der/s AG/UA/G-BA	Datum	Beratungsgegenstand
1. Sitzung AG „Nutzenbewertung“	30. Januar 2009	Beratung des IQWiG- Abschlussberichtes „Langwirksame Insulinanaloge zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2“
6. + 7. Sitzung UA „Arzneimittel“	5. März 2009 14. April 2009	Beratung des Beschlussentwurfs zur Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens
8. Sitzung UA „Arzneimittel“	12. Mai 2009	Konsentierung des Beschlussentwurfs zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens
11. Sitzung Plenum	28. Mai 2009	Beschluss zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens
17. Sitzung UA „Arzneimittel“	9. Februar 2010	Beratung der Auswertung der Stellungnahmen und Konsentierung des Beschlussentwurfs
20. Sitzung Plenum	18. März 2010	Beschluss zur Änderung der Anlage III AM-RL

4. **Beschluss**

Beschluss
des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage III – Übersicht der Verordnungseinschränkungen und -
ausschlüsse
Lang wirkende Insulinanaloge zur Behandlung des Diabetes
mellitus Typ 2

Vom 18. März 2010

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 18. März 2010 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 20. Mai 2010 (BAnz. S. 2 062), wie folgt zu ändern:

I. Die Anlage III wird um eine Nummer 33a ergänzt:

Arzneimittel	Rechtliche Grundlagen und Hinweise
<p>33a. Insulinanaloge, lang wirkende zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2.</p> <p>Hierzu zählen:</p> <ul style="list-style-type: none">- Insulin glargin- Insulin detemir <p>Diese Wirkstoffe sind nicht verordnungsfähig, solange sie - unter Berücksichtigung der notwendigen Dosierungen zur Erreichung des therapeutischen Zieles - mit Mehrkosten im Vergleich zu intermediär wirkendem Humaninsulin</p>	<p>Verordnungseinschränkung verschreibungspflichtiger Arzneimittel nach dieser Richtlinie. [4]</p>

<p>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>Diese Regelungen gelten nicht für</p> <ul style="list-style-type: none"> - eine Behandlung mit Insulin glargin bei Patienten, bei denen im Rahmen einer intensivierten Insulintherapie auch nach individueller Therapiezielüberprüfung und individueller Anpassung des Ausmaßes der Blutzuckersenkung in Einzelfällen ein hohes Risiko für schwere Hypoglykämien bestehen bleibt, - Patienten mit Allergie gegen intermediär wirkende Humaninsuline. 	
---	--

II. In Anlage III Nummer 33 werden

1. in der linken Spalte die Bezeichnungen „kurzwirksame Insulinanaloga“ und „kurzwirksames Humaninsulin“ in „schnell wirkende Insulinanaloga“ und „schnell wirkendes Humaninsulin“

und

2. in der rechten Spalte der Hinweis „Verordnungsausschluss verschreibungspflichtiger Arzneimittel nach dieser Richtlinie [3]“ in „Verordnungseinschränkung verschreibungspflichtiger Arzneimittel nach dieser Richtlinie [4]“ geändert.

III. Die Änderung tritt am Tag nach ihrer Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

Die tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf der Homepage des Gemeinsamen Bundesausschusses unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 18. März 2010

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hess

5. Anhang

5.1 Schreiben des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) vom 21. Mai 2010 / Anforderung einer ergänzenden Stellungnahme

21/05/2010 12:15 838206484847

BMG ABT. 2

S. 01/02



Bundesministerium
für Gesundheit

Bundesministerium für Gesundheit • 53107 Bonn

Gemeinsamer Bundesausschuss
Wegelystr. 8
10623 Berlin

vorab per Fax 030-275838-105



Freiheit
Einheit
Demokratie

Dr. Ulrich Orłowski
Ministerialdirektor

Leiter der Abteilung 2
Gesundheitsversorgung
Krankenversicherung

HAUSANSCHRIFT Rochusstraße 1, 53123 Bonn
Friedrichstraße 108, 10117 Berlin
POSTANSCHRIFT 53107 Bonn
11055 Berlin

TEL +49 (0)228 99 441-2000 / 1330

FAX +49 (0)228 99 441-4920 / 4847

E-MAIL ulrich.orlowski@bmg.bund.de

226-44746-1

Berlin, 21. Mai 2010

**G-BA-Beschluss vom 18. März 2010 zur Änderung der
Arzneimittelrichtlinie: Verordnungseinschränkung lang wirkender Insulinanaloga zur
Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2
Anforderung einer ergänzenden Stellungnahme gem. § 94 Abs. 1 Satz 3 SGB V**

Sehr geehrte Damen und Herren,

vielen Dank für Ihr Schreiben vom 19. März 2010 (Eingang im BMG 25. März 2010) und die Übersendung des Beschlusses zur Änderung der Arzneimittelrichtlinie in Anlage 3 bezüglich einer Verordnungseinschränkung lang wirkender Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 vom 18. März 2010 zur Prüfung gemäß § 94 SGB V.

Zur Bewertung der Wirtschaftlichkeit der lang wirkenden Insulinanaloga wurden im Stellungsverfahren Studien vorgelegt. In seiner Bewertung der Studien kommt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) zum Ergebnis, dass die vorgelegten pharmakoökonomischen Studien (retrospektive Beobachtungsstudien, Modellrechnungen) nicht für eine Nutzenbewertung geeignet seien. Das beantwortet indes nicht die Frage, wie vor dem Hintergrund dieser Studien die Wirtschaftlichkeit der lang wirkenden Insulinanaloga zu bewerten ist.

Der G-BA hat in seiner Verfahrensordnung hierzu folgendes festgelegt: "Verfügt das Arzneimittel im Vergleich zu anderen Arzneimitteln und Behandlungsformen über einen vergleichbaren therapeutischen Nutzen, ist die Wirtschaftlichkeit des Arzneimittels, ausgehend vom Apothekenabgabepreis und ggf. unter Berücksichtigung der den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu bewerten." (§ 11 Absatz 2 Satz 1 des Vierten Kapitels der Verfahrensordnung).

Seite 2 von 2

Damit hat der Gemeinsame Bundesausschuss klargestellt, dass die Wirtschaftlichkeit von Arzneimitteln mit vergleichbarem Nutzen grundsätzlich aufgrund des Apothekenverkaufspreises je Tagesdosis bzw. für eine bestimmte Therapiedauer nach Abzug der Rabatte der gesetzlichen und vertraglichen Rabatte nach § 130a SGB V festzustellen ist.

Das schließt nicht aus, dass für die Bewertung der Wirtschaftlichkeit eines Arzneimittels auch bei vergleichbarem Nutzen die Wirtschaftlichkeit differenziert zu bewerten ist. Bestehen z.B. bei bestimmungsgemäßem Gebrauch der Arzneimittel entsprechend der Fach- und Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen, sind die damit verbundenen Kostenunterschiede für die Feststellung der den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zusätzlich zu berücksichtigen. Neben Unterschieden, die entsprechend der Fach- und Gebrauchsinformation entstehen, sind auch regelhafte Unterschiede in der Anwendung vergleichbarer Arzneimittel zu berücksichtigen, soweit diese nach dem allgemein anerkannten Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis Therapiestandard sind, insbesondere aufgrund von evidenzbasierten Leitlinien oder von klinischen Studien hoher Evidenzstufe.

Ich bitte Sie daher um eine ergänzende Stellungnahme zur Bewertung der Wirtschaftlichkeit lang wirkender Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Es wird darauf hingewiesen, dass nach § 94 Abs. 1 S. 3 SGB V der Lauf der Beanstandungsfrist bis zum Eingang Ihrer Auskunft unterbrochen ist.

Mit freundlichen Grüßen

im Auftrag



5.2 Ergänzende Stellungnahme des Gemeinsamen Bundesausschusses vom 21. Juni 2010



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Der Vorsitzende

Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 12 08 06, 10598 Berlin

Bundesministerium für Gesundheit
Herrn Dr. Ulrich Orlowski
Ministerialdirektor
Abteilung 2 Gesundheitsversorgung
Krankenversicherung

53107 Bonn

vorab per Fax 0228 99 441-4920 / 4847

Besuchsadresse:
Wegelystraße 8
10623 Berlin

Ansprechpartner/in:

Telefon:
030 275838210

Telefax:
030 275838205

E-Mail:
arzneimittel@g-ba.de

Internet:
www.g-ba.de

Unser Zeichen:

Datum:
21. Juni 2010

Ergänzende Stellungnahme gemäß § 94 Abs. 1 Satz 3 SGB V zur Bewertung der Wirtschaftlichkeit lang wirkender Insulinanaloga bei Diabetes mellitus Typ 2

Sehr geehrter Herr Dr. Orlowski,

wir danken für Ihr Schreiben vom 21. Mai 2010 zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses vom 18. März 2010 bezüglich einer Verordnungseinschränkung lang wirkender Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2.

Ihrer Bitte um eine ergänzende Stellungnahme gemäß § 94 Abs. 1 Satz 3 SGB V im Hinblick auf die Bewertung der Wirtschaftlichkeit der lang wirkenden Insulinanaloga kommen wir gerne nach. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 8. Juni 2010 über Ihr Schreiben beraten.

Im Stellungnahmeverfahren hat sich der G-BA mit den vorgebrachten Einwänden auseinandergesetzt und die eingereichten Studienvolltexte bewertet. Bei den zu Insulin glargin vorgelegten pharmakoökonomischen Studien, auf die Sie sich in Ihrem Schreiben beziehen, handelt es sich in methodischer Bewertung um retrospektive Beobachtungsstudien und Modellrechnungen. Nur ein Teil dieser Studien bezieht sich auf die Fragestellung des Kostenvergleichs von Insulinanaloga mit NPH-Insulin. Im Ergebnis sind diese Studien für eine vergleichende Bewertung von Insulinanaloga und NPH-Insulin nicht geeignet. Dies ist zum Einen methodisch begründet. Die Studien erlauben aufgrund ihres Studiendesigns und des vorhandenen Selektionsbias, welcher sie unter anderem durch die Nicht-Vergleichbarkeit der betrachteten Gruppen äußerst anfällig für systematische Verzerrungen macht, keine ausreichend valide und belastbare Ergebnissbewertung. Dies gilt für alle untersuchten Zielgrößen, also sowohl für die Nutzen- als auch die Kostenaspekte. Teilweise wurde daher mit rechnerischer Adjustierung versucht, eine Anpassung hinsichtlich einer Strukturgleichheit vorzunehmen. Die Ergebnisse veränderten sich nach Adjustierung zugunsten der Behandlung mit NPH-Insulin dahingehend, dass in einem Fall die NPH-Insulin-Therapie kostengünstiger war (LIVE-DE-Studie) oder Unterschiede nicht mehr signifikant waren (LIVE-SPP-Studie, Schöffski et al. 2009), jedoch können auch diese vorgenommenen Adjustierungen, die da-

Der Gemeinsame Bundesausschuss ist eine juristische Person des öffentlichen Rechts nach § 91 SGB V. Er wird gebildet von:
Deutsche Krankenhausgesellschaft, Berlin · GKV Spitzenverband, Berlin ·
Kassenärztliche Bundesvereinigung, Berlin · Kassenärztliche Bundesvereinigung, Köln

rüber hinaus nicht ausreichend beschrieben sind und bei denen ein fragliches statistisches Modell verwendet wurde, ein adäquates Studiendesign einer prospektiv durchgeführten Studie mit Randomisierungsprozess nicht ersetzen. Auch das in der LIVE-KK-Studie angewandte Propensity-Score-Verfahren kann Strukturungleichheiten nicht ausreichend ausgleichen. Neben den Limitationen durch das Studiendesign und der Selektion der Populationen sind weitere methodische Mängel wie zum Beispiel der Umgang mit fehlenden Werten in den vorgelegten Studien festzustellen, auf die an dieser Stelle jedoch nicht weiter eingegangen wird. Auch die vorgelegte Untersuchung zur Verweildauer (Pfohl et al. 2009) kann für die vergleichende Nutzenbewertung nicht herangezogen werden, denn sie liefert weder valide Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten noch zu Kostenaspekten, sondern stellt lediglich eine Beobachtung von Therapiedauern anhand retrospektiver Auswertung von Verordnungsdaten dar und weist ebenfalls ein hohes Verzerrungsrisiko auf. Auch diese Studie erlaubt methodisch keine validen Aussagen zu Nutzen- und Kostenaspekten.

Zusammenfassend genügen die vorgelegten Studien nicht den zu stellenden methodischen Anforderungen nach den Grundsätzen der evidenzbasierten Medizin, die auch in Ihrem Schreiben unter Verweis auf evidenzbasierte Leitlinien und Studien hoher Evidenzstufe angeführt werden.

Unbeschadet der fachlichen Bewertung sehen wir die in Ihrem Schreiben vorgenommene Auslegung des Wirtschaftlichkeitsgebotes nach § 12 Abs.1 SGB V im Hinblick auf die Frage, welche Kostengesichtspunkte in die vergleichende Beurteilung der Wirtschaftlichkeit zweier als therapeutisch vergleichbar anzusehenden medikamentösen Therapieoptionen einzustellen sind, nicht als mit dem Gesetz in Einklang stehend an.

Ausgangspunkt dieser Beurteilung sind die Erwägungen, die den Beschlüssen des G-BA über die Einschränkung der Verordnungsfähigkeit von Insulinnanalogen zugrunde gelegen haben und nach wie vor bei der Auslegung des Begriffes "Mehrkosten" bzw. „den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten“ Geltung beanspruchen. Danach ist Maßstab für die Beurteilung der Wirtschaftlichkeit von Arzneimitteln im Geltungsbereich der vertragsärztlichen Versorgung grundsätzlich der Apothekenabgabepreis. Dies ergibt sich aus § 92 Abs.2 Satz 3 SGB V, der in Form einer Legaldefinition Vorgaben für die Bewertung der Kosten-Nutzen-Relation von insbesondere Analogarzneimitteln oder Arzneimitteln mit therapeutisch vergleichbarer Wirkung enthält. Danach soll der Nutzen der jeweiligen Arzneimittel "im Verhältnis zum Apothekenabgabepreis und damit zur Wirtschaftlichkeit" bewertet werden. Mit hin sind bei therapeutisch vergleichbaren Arzneimitteln für die Auswahlentscheidung unter Wirtschaftlichkeitsgesichtspunkten die unmittelbaren Kosten der Arzneimitteltherapie in Betracht zu ziehen, die auf Basis der Arzneimittelpreise zu berechnen sind (vgl. BSG, Urteil vom 20.10.2004 – B 6 KA 41/03 R). Dem entsprechen die Regelungen in § 73 Abs.8 Satz 1 und § 92 Abs.2 Satz 1 SGB V, die zur Beurteilung der Wirtschaftlichkeit maßgeblich auf einen Preisvergleich von Arzneimitteln abstellen.

Die auf den Preis abstellende Beurteilung der Wirtschaftlichkeit eines Arzneimittels auch und gerade im Rahmen einer vergleichenden Bewertung von Arzneimitteln entspricht dem "klassischen" Verständnis des Wirtschaftlichkeitsgebotes und findet seine Bestätigung in der Rechtsprechung des BSG. Danach leitet sich aus dem Wirtschaftlichkeitsgebot die Verpflichtung des Vertragsarztes ab, von zwei gleichermaßen zur Behandlung einer Erkrankung geeigneten Arzneimitteln in der Regel das preisgünstigere Arzneimittel zu verordnen, soweit nicht besondere Umstände gegeben sind (BSG Urteil vom 31.05.2006 - B 6 KA 13/05 R).



Daraus wird deutlich, dass in die Beurteilung, ob ein z.B. wegen Unwirtschaftlichkeit ausgeschlossenes Insulinanalogon mit Mehrkosten im Vergleich zum verordnungsfähigen Humaninsulin verbunden ist, lediglich die unmittelbaren Arzneimittelkosten, also die Preise der Arzneimittel beziehungsweise die nach Abzug der Rabatte verbleibenden unmittelbaren Kosten eingestellt werden können, nicht aber die mit einer Arzneimitteltherapie lediglich mittelbar in Zusammenhang stehenden Kosten. Solche Kostengesichtspunkte sollen nach dem Willen des Gesetzgebers des GKV-WSG bei der Bewertung der Wirtschaftlichkeit im Rahmen von Kosten-Nutzen-Bewertungen nach § 35b Abs.1 Satz 3 SGB V berücksichtigt werden. Auch wenn in dieser Bewertung auf ein angemessenes Kosten-Nutzen-Verhältnis ein veränderter Wirtschaftlichkeitsbegriff gegenüber der oben beschriebenen hergebrachten Sichtweise zu § 12 Abs.1 SGB V liegt, hat das nicht zur Folge, dass das "klassische" Verständnis des Wirtschaftlichkeitsgebotes obsolet geworden wäre.

Vielmehr wird man aus dem systematischen Zusammenhang der Vorschriften schließen müssen, dass gesundheitsökonomische Gesichtspunkte lediglich bei der Beurteilung der Wirtschaftlichkeit im Rahmen von Kosten-Nutzen-Bewertungen nach § 35b Abs.1 Satz 3 SGB V berücksichtigt werden können. Die Durchführung von Kosten-Nutzen-Bewertungen setzt allerdings den Nachweis eines Zusatznutzens bei dem zu bewertenden Arzneimittel voraus.

Schließlich: Wenn der G-BA in der AM-RL, ausgehend von einem reinen Preisvergleich, die Unwirtschaftlichkeit eines Arzneimittels feststellt, kann eine Krankenkasse nicht unter Anlegung anderer z.B. gesundheitsökonomischer Maßstäbe die Wirtschaftlichkeit eines Arzneimittels wieder als gegeben beurteilen. Denn aus der Bindungswirkung der AM-RL für die Krankenkasse folgt, dass diese auch an die Beachtung der Maßstäbe gebunden ist, die der Normgeber bei der Beurteilung der Wirtschaftlichkeit des Arzneimittels angelegt hat. Eine andere Betrachtungsweise würde auf eine uneinheitliche Handhabung des Wirtschaftlichkeitsgebotes hinauslaufen.

Der Gemeinsame Bundesausschuss berücksichtigt bei seiner Arzneimittelbewertung immer auch die Fach- und Gebrauchsinformationen. Aus den Fach- und Gebrauchsinformationen der Insulinanaloge und intermediär wirkenden Humaninsuline ergeben sich keine regelhaften Unterschiede bei der Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder der Verordnung sonstiger Leistungen. Auch liegen dem Gemeinsamen Bundesausschuss keine evidenzbasierten Leitlinien oder klinischen Studien hoher Qualität vor, die regelhafte Unterschiede in der Anwendung der hier verglichenen und bewerteten Arzneimittel belegen.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass der G-BA aufgrund der von Ihnen in Bezug genommenen Untersuchungen keine Veranlassung sieht, den Beschluss zur Verordnungseinschränkung der lang wirkenden Insulinanaloge zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 zu ändern.

Mit freundlichen Grüßen

Dr. Rainer Hess

5.3 Prüfung nach § 94 Abs. 1 SGB V

25/06/2010 15:29 02289414921

UAL 21

S. 01/02



Bundesministerium
für Gesundheit

Bundesministerium für Gesundheit • 53107 Bonn

Gemeinsamer Bundesausschuss
Wegelystr. 8
10623 Berlin

vorab per Fax 030-275838-105

Gemeinsamer Bundesausschuss			
Original: <i>Dr 7876/110</i>			
Kopie:			
Eingang: 28. Juni 2010			UP
GF	M-VL	QS-V	AM
P/Ö	Recht	FB-Med.	Verw.



Freiheit
Einheit
Demokratie

Dr. Ulrich Orłowski

Ministerialdirektor

Leiter der Abteilung 2

Gesundheitsversorgung

Krankenversicherung

HAUSANSCHRIFT Rochusstraße 1, 53123 Bonn

Friedrichstraße 108, 10117 Berlin

POSTANSCHRIFT 53107 Bonn

11055 Berlin

TEL +49 (0)228 99 441-2000 / 1330

FAX +49 (0)228 99 441-4920 / 4847

E-MAIL ulrich.orlowski@bmg.bund.de

226-44746-1

Berlin, 25. Juni 2010

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses gemäß § 91 SGB V vom 18. März 2010;

hier: Änderung der Arzneimittelrichtlinie:

Anlage III – Übersicht der Verordnungseinschränkungen und ausschüsse

Lang wirkende Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2

Sehr geehrte Damen und Herren,

der von Ihnen gemäß § 94 SGB V vorgelegte o.g. Beschluss vom 18. März 2010 zur Änderung der Arzneimittelrichtlinie wird nicht beanstandet.

Hinweis:

Das Bundesministerium für Gesundheit teilt die mit Schreiben vom 21. Juni 2010 übermittelte Auffassung des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Beurteilung der Wirtschaftlichkeit nicht. Das Bundesministerium für Gesundheit hält an seiner Auslegung des Wirtschaftlichkeitsbegriffs fest und geht davon aus, dass der Gemeinsame Bundesausschuss bei seinen Beschlüssen diese Auslegung zugrunde legt.

In seiner Verfahrensordnung hat der G-BA zur Bewertung der Wirtschaftlichkeit Folgendes geregelt: "Verfügt das Arzneimittel im Vergleich zu anderen Arzneimitteln und Behandlungsformen über einen vergleichbaren therapeutischen Nutzen, ist die Wirtschaftlichkeit des Arzneimittels, ausgehend vom Apothekenabgabepreis und ggf. unter Berücksichtigung der den

Seite 2 von 2

Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu bewerten." (§ 11 Absatz 2 Satz 1 des Vierten Kapitels der Verfahrensordnung).

Damit hat der Gemeinsame Bundesausschuss klargestellt, dass die Wirtschaftlichkeit von Arzneimitteln mit vergleichbarem Nutzen zwar grundsätzlich aufgrund des Apothekenverkaufspreises je Tagesdosis bzw. für eine bestimmte Therapiedauer nach Abzug der gesetzlichen und vertraglichen Rabatte nach § 130a SGB V festzustellen ist.

Das schließt aber nicht aus, dass die Wirtschaftlichkeit eines Arzneimittels auch bei vergleichbarem Nutzen differenziert zu bewerten ist. Bestehen z.B. bei bestimmungsgemäßem Gebrauch der Arzneimittel entsprechend der Fach- und Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen, sind die damit verbundenen Kostenunterschiede für die Feststellung der der den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zusätzlich zu berücksichtigen. Neben Unterschieden, die entsprechend der Fach- und Gebrauchsinformation entstehen, sind auch regelhafte Unterschiede in der Anwendung vergleichbarer Arzneimittel zu berücksichtigen, soweit diese nach dem allgemein anerkannten Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis Therapiestandard sind, insbesondere aufgrund von evidenzbasierten Leitlinien oder von klinischen Studien hoher Evidenzstufe.

Es ist Sache der einzelnen Krankenkassen, im Rahmen von Verträgen mit pharmazeutischen Unternehmen für den Ausgleich der Mehrkosten zu sorgen und damit die Wirtschaftlichkeit der Behandlung sicherzustellen.

Darüber hinaus erwartet das Bundesministerium für Gesundheit, dass der Gemeinsame Bundesausschuss die Einbeziehung der kurz- und langwirksamen Insulinanaloge in die entsprechende Festbetragsgruppe umfassend prüft.

Mit freundlichen Grüßen



5.4 Veröffentlichung im Bundesanzeiger

BAnz. Nr. 103 (S. 2422) vom 14.07.2010

■ **Bundesministerium für Gesundheit**

[1627 A]

**Bekanntmachung
eines Beschlusses
des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung
der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage III – Übersicht
der Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse
Lang wirkende Insulinanaloga
zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2
Vom 18. März 2010**

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 18. März 2010 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 20. Mai 2010 (BAnz. S. 2062), wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage III wird um eine Nummer 33a ergänzt:

Arzneimittel	Rechtliche Grundlagen und Hinweise
33a. Insulinanaloga, lang wirkende zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2.	Verordnungseinschränkung verschreibungspflichtiger Arzneimittel nach dieser Richtlinie. [4]
Hierzu zählen:	
– Insulin glargin	
– Insulin detemir	

Diese Wirkstoffe sind nicht verordnungs-fähig, solange sie – unter Berücksichtigung der notwendigen Dosierungen zur Erreichung des therapeutischen Zieles – mit Mehrkosten im Vergleich zu intermediär 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.

Diese Regelungen gelten nicht für

- eine Behandlung mit Insulin glargin bei Patienten, bei denen im Rahmen einer intensivierten Insulintherapie auch nach individueller Therapiezielüberprüfung und individueller Anpassung des Ausmaßes der Blutzuckersenkung in Einzelfällen ein hohes Risiko für schwere Hypoglykämien bestehen bleibt,
- Patienten mit Allergie gegen intermediär wirkende Humaninsuline.

II.

In Anlage III Nummer 33 werden

1. in der linken Spalte die Bezeichnungen „kurzwirksame Insulinanaloga“ und „kurzwirksames Humaninsulin“ in „schnell wirkende Insulinanaloga“ und „schnell wirkendes Humaninsulin“
- und
2. in der rechten Spalte der Hinweis „Verordnungsausschluss verschreibungspflichtiger Arzneimittel nach dieser Richtlinie [3]“ in „Verordnungseinschränkung verschreibungspflichtiger Arzneimittel nach dieser Richtlinie [4]“ geändert.

III.

Die Änderung tritt am Tag nach ihrer Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

Die tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf der Homepage des Gemeinsamen Bundesausschusses unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 18. März 2010

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß §91 SGB V
Der Vorsitzende
H e s s

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Dem Gemeinsamen Bundesausschuss wurde als Empfehlung die Nutzenbewertung langwirksamer Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 zugeleitet (Version 1.0 vom 14.01.2009 / Version 1.1 vom 26.02.2009; Auftrag A05-03).

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.

2. Bewertungsentscheidung und Umsetzung

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, der Beratungen der Arbeitsgruppe „Nutzenbewertung“ und der Auswertung der Stellungnahmen zu dem Ergebnis gekommen, dass die tatbestandlichen Voraussetzungen für eine Einschränkung der Verordnungsfähigkeit von

lang wirkenden Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 gemäß § 92 Abs. 1 Satz 1, letzter Halbsatz SGB V erfüllt sind.

Die IQWiG-Empfehlung wird nach Maßgabe der folgenden Regelungen in die Arzneimittel-Richtlinie umgesetzt:

Arzneimittel	Rechtliche Grundlagen und Hinweise
<p>33a. Insulinanaloga, lang wirkende zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2.</p> <p>Hierzu zählen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Insulin glargin - Insulin detemir <p>Diese Wirkstoffe sind nicht verordnungsfähig, solange sie - unter Berücksichtigung der notwendigen Dosierungen zur Erreichung des therapeutischen Zieles - mit Mehrkosten im Vergleich zu intermediär 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>Diese Regelungen gelten nicht für</p> <ul style="list-style-type: none"> - eine Behandlung mit Insulin glargin bei Patienten, bei denen im Rahmen einer intensivierten Insulintherapie auch nach individueller Therapiezielüberprüfung und individueller Anpassung des Ausmaßes der Blutzuckersenkung in Einzelfällen ein hohes Risiko für schwere Hypoglykämien bestehen bleibt, 	<p>Verordnungseinschränkung verschreibungspflichtiger Arzneimittel nach dieser Richtlinie. [4]</p>

- | | |
|--|--|
| - Patienten mit Allergie gegen intermediär wirkende Humaninsuline. | |
|--|--|

Der G-BA hat aufgrund der Tragweite schwerer Hypoglykämien und Folgen für die betroffenen Patienten mit dem ersten Ausnahmetatbestand einen vom IQWiG festgestellten Hinweis auf einen Vorteil von Insulin glargin bezüglich schwerer Hypoglykämien berücksichtigt, soweit trotz der primär zu überprüfenden Therapieziele und individueller Anpassung des Ausmaßes der Blutzuckersenkung in Einzelfällen ein hohes Risiko für schwere Hypoglykämien bestehen bleibt.

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:

„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).

2.1.1. Vergleichbarer therapeutischer Nutzen

Sowohl lang wirkende Insulinanaloga als auch Humaninsulin sind für die Behandlung des Typ-2-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 lang wirkende Insulinanaloga bei Typ-2-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 2 verfügen, sie also vergleichbar therapeutisch wirksam sind. Mit anderen Worten: Es handelt sich um zwei gleichermaßen zur Behandlung einer Erkrankung geeignete Arzneimittelgruppen.

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.

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 ermessenfehlerfrei, sie steht insbesondere mit dem Zweck der gesetzlichen Ermächtigungsgrundlage in Einklang. Dazu im Einzelnen:

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 AM-RL zur Verfügung stehenden Steuerungsinstrumente nicht in einem Spezialitätsverhältnis zueinander, sondern alternativ, aber auch kumulativ angewendet werden können.

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 AM-RL 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 unzweckmäßiger 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 präziserte:

„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.

2.2.3. Differenzierte Auftragserteilung

Zudem konnte der Gemeinsame Bundesausschuss auch zum jetzigen Zeitpunkt von der Bildung einer Festbetragsgruppe für lang 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 kurzwirksamen Insulin-Analoga 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 Nutzenbewertungen zu den lang wirkenden Insulinanaloga bei Typ 1- Diabetes.

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 2 können mit einem intermediär wirkenden Humaninsulin im Vergleich zu einem lang 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 Ordnungsweise 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. Andererseits ist zu berücksichtigen, dass der G-BA sowohl nach der Rechtsprechung des BSG als auch nach der Regelung in § 92 Abs.2 Satz 7 SGB V berechtigt ist, das Verordnungsmessen des Vertragsarztes durch die Formulierung präziser Empfehlungen in einer Weise einzuschränken, dass die Verordnung von als unwirtschaftlich bewerteten Arzneimitteln gleich der Wirkung einer Verordnungseinschränkung nur noch im Ausnahmefall möglich ist.

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 lang wirkenden Insulinanaloga um zwei gleichermaßen zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 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 lang 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 AM-RL 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.

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 Gewährleistungsfunktion 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.

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist 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 Unternehmen, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesgesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Folgende Organisationen wurden angeschrieben:

Stellungnahmeberechtigte Organisation:	Adresse	
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)	Friedrichstr. 148	10117 Berlin
RAe Keller & Kollegen	Postfach 100336	70003 Stuttgart
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (VFA)	Hausvogteiplatz 13	10117 Berlin
Deutscher Zentralverein Homöopathischer Ärzte e.V.	Am Hofgarten 5	53113 Bonn
Bundesverband der Arzneimittel-Importeure e.V. (BAI)	Am Gaenslehen 4 - 6	83451 Piding
Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e.V. (BAH)	Uhierstraße 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

Stellungnahmeberechtigte Organisation:	Adresse	
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 wurde die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens im Bundesanzeiger bekanntgemacht (BAnz. Nr. 89 (S. 2 162) vom 23.06.2009).

[1098 A]

Bekanntmachung
des Gemeinsamen Bundesausschusses gemäß §91
des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)

Vom 28. Mai 2009

Der Gemeinsame Bundesausschuss beabsichtigt, Stellungnahmeverfahren zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie einzuleiten:

1. Anlage III der Arzneimittel-Richtlinie soll um eine Nummer 49 „Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2“ ergänzt werden.
2. Anlage III der Arzneimittel-Richtlinie soll um eine Nummer 33a „Insulinanaloga, langwirksame zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2“ ergänzt werden.
3. Anlage IV der Arzneimittel-Richtlinie soll um einen Therapiehinweis zu Aliskiren ergänzt werden.

Gemäß §92 Absatz 3a SGB V ist 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 Unternehmen, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene zu den beabsichtigten Änderungen der Arzneimittel-Richtlinie Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Die entsprechenden Entwürfe zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie werden zu diesem Zweck folgenden Organisationen und Verbänden mit der Bitte um Abgabe sachverständiger Stellungnahmen mit Schreiben vom 18. Juni 2009 zugeleitet:

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Arzneimittelkommission der Deutschen Zahnärzteschaft (AK-Z), Bundesvereinigung deutscher Apothekerverbände (ABDA), Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie (BPI), Verband Forschender Arzneimittelhersteller (VFA), Bundesverband der Arzneimittelhersteller e.V. (BAH), Deutscher Generikaverband e.V., Pro Generika e.V., Bundesverband der Arzneimittelimporteure e.V. (BAI), Deutscher Zentralverein Homöopathischer Ärzte e.V., Gesellschaft Anthroposophischer Ärzte e.V., Gesellschaft für Phytotherapie e.V.

Stellungnahmen zu diesen Entwürfen einschließlich Literatur – wenn möglich in elektronischer Form (per CD-ROM oder per E-Mail) – sind bis zum

21. Juli 2009

zu richten an:

Gemeinsamer Bundesausschuss
Geschäftsführung
Auf dem Seidenberg 3a
53721 Siegburg

E-Mail bezüglich der Beschlüsse zur Anlage III:
nutzenbewertung@g-ba.de

E-Mail bezüglich des Beschlusses zur Anlage IV:
therapiehinweise@g-ba.de

Betroffene pharmazeutische Unternehmen, die nicht Mitglieder der oben genannten Verbände sind, erhalten den Entwurf sowie die tragenden Gründe bei der Geschäftsstelle des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die Beschlüsse und die tragenden Gründe können auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses unter www.g-ba.de eingesehen werden.

Berlin, den 28. Mai 2009

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß §91 SGB V

Der Vorsitzende
H e s s

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 1763, 53707 Siegburg

An die
Stellungnahmeberechtigten
gemäß § 92 Abs. 3a SGB V

gemäß § 91 SGB V
Unterausschuss
"Arzneimittel"

Besuchsadresse:
Auf dem Seidenberg 3a
53721 Siegburg

Ihr Ansprechpartner:
Birgit Hein
Abteilung Arzneimittel

Telefon:
02241 9388390

Telefax:
02241 9388501

E-Mail:
birgit.hein@g-ba.de

Internet:
www.g-ba.de

Unser Zeichen:
hn

Datum:
18.06.2009

**Stellungnahmeverfahren zur Änderung der Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL)
hier: Ergänzung der Anlage III um Nr. 33a „Insulinanaloga, langwirksame zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2“**

Sehr geehrte Damen und Herren,

der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 28. Mai 2009 beschlossen, das Stellungnahmeverfahren zur Ergänzung einer Nummer 33a in Anlage III

„Insulinanaloga, langwirksame zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2“

einzuleiten.

Im Rahmen Ihres Stellungnahmerechts nach § 92 Abs. 3a SGB V erhalten Sie bis zum

21. Juli 2009

Gelegenheit zur Abgabe Ihrer Stellungnahme. Später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt.

Sollten Sie Ihre Stellungnahme zum Richtlinienentwurf durch wissenschaftliche Literatur ergänzen, ist diese im Volltext Ihrer Stellungnahme beizufügen und die Stellungnahme obligat durch standardisierte und vollständige Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisse zu ergänzen.

Wir möchten darauf hinweisen, dass nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, bei der Auswertung Ihrer Stellungnahme berücksichtigt werden kann.

Der Gemeinsame Bundesausschuss ist eine juristische Person des öffentlichen Rechts nach § 91 SGB V. Er wird gebildet von:
Deutsche Krankenhausgesellschaft, Berlin · GKV Spitzenverband, Berlin ·
Kassenärztliche Bundesvereinigung, Berlin · Kassenzahnärztliche Bundesvereinigung, Köln

Ihre Stellungnahme einschließlich Literatur richten Sie bitte in elektronischer Form (per E-Mail oder per CD-Rom) als Word-Datei an:

**Gemeinsamer Bundesausschuss
Unterausschuss „Arzneimittel“
Auf dem Seidenberg 3a
53721 Siegburg
nutzenbewertung@g-ba.de**

Mit der Abgabe einer Stellungnahme erklären Sie sich damit einverstanden, dass diese in den tragenden Gründen wiedergegeben werden kann. Diese werden mit Abschluss der Beratungen im Gemeinsamen Bundesausschuss erstellt und in der Regel der Öffentlichkeit via Internet zugänglich gemacht.

Mit freundlichen Grüßen



i. A. Birgit Hein
Referentin

Anlagen

Erläuterungen zur Erstellung von Literaturlisten als Anlage Ihrer Stellungnahme

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur die beigefügte Tabellen-Vorlage „Literaturverzeichnis“.

Für jede Literaturstelle sind immer 3 Felder (Zeilen) vorgegeben.
Bitte tragen Sie Autoren, Titel und Quellenangabe in die dafür vorgesehenen Zeilen entsprechend des u.a. Musters ein.

<i>Muster</i>	Nr.	Feldbezeichnung	Text
	1	AU:	(Autoren, Körperschaft, Herausgeber: getrennt durch Semikolon)
		TI:	(Titel)
		SO:	(Quelle, d.h. Zeitschrift oder Internetadresse oder Ort: Verlag, Jahr)

Bitte verwenden Sie diese Tabellenstruktur unverändert inklusive der vorgegebenen Feldbezeichnungen.

Die korrekte Eingabe für unterschiedliche Literaturtypen finden Sie im folgenden Beispiel:

Literaturliste [Institution/Firma]

Beispiel	Nr.	Feldbezeichnung	Text
<i>Zeitschriften- artikel</i>	1	AU:	Bruno MJ
		TI:	Endoscopic ultrasonography
		SO:	Endoscopy; 35 (11); 920-932 /2003/
<i>Zeitschriften- artikel</i>	2	AU:	National Guideline Clearinghouse; National Kidney Foundation
		TI:	Clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure
		SO:	Am J Kidney Dis; 35 (6 Suppl 2); S1-140 /2000/
<i>Buch</i>	3	AU:	Stein J; Jauch KW (Eds)
		TI:	Praxishandbuch klinische Ernährung und Infusionstherapie
		SO:	Berlin: Springer. 2003
<i>Internet- dokument</i>	4	AU:	National Kidney Foundation
		TI:	Adult guidelines. Maintenance Dialysis. Nutritional Counseling and Follow-Up
		SO:	http://www.kidney.org/professionals/doqi/doqi/nut_a19.html
<i>HTA-Doku- ment</i>	5	AU:	Cummins C; Marshall T; Burls A
		TI:	Percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG) feeding in the enteral nutrition of dysphagic stroke patients
		SO:	Birmingham: WMHTAC. 2000

Tabellen - Vorlage „Literaturverzeichnis“

Stellungnahmeverfahren zum Thema „Insulinanaloga, langwirksame zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2“

Literaturliste [Hier Institution / Firma eingeben] Indikation [Hier zutreffende Indikation eingeben]

Nr.	Feldbezeichnung	Text
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	

Beschluss
des Gemeinsamen Bundesausschusses
über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur
Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage III:
Langwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des
Diabetes mellitus Typ 2

Vom 28. Mai 2009

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 28. Mai 2009 die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a), zuletzt geändert am [] (BAnz. [] []), beschlossen:

I. Die Anlage III wird um die folgende Nummer 33a. ergänzt:

Arzneimittel	Rechtliche Grundlagen und Hinweise
<p>33a. Insulinanaloga, langwirksame zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2.</p> <p>Hierzu zählen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Insulin Glargin - Insulin Detemir <p>Diese Wirkstoffe sind nicht verordnungsfähig, solange sie - unter Berücksichtigung der notwendigen Dosierungen zur Erreichung des therapeutischen Zieles - mit Mehrkosten im</p>	<p>Verordnungseinschränkung verschreibungspflichtiger Arzneimittel nach dieser Richtlinie. [4]</p>

<p>Vergleich zu intermediär / lang 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>1) Die Verordnungseinschränkung gilt nicht für eine Behandlung mit Insulin Glargin bei Patienten, bei denen</p> <ul style="list-style-type: none"> - im Rahmen einer notwendigen (nahe normoglykämischen) intensivierten Insulintherapie unter Verwendung von intermediär / lang wirkenden Humaninsulinen schwere Hypoglykämien aufgetreten sind oder - im Einzelfall die Anwendung von Insulin Glargin unter Berücksichtigung von Menge und Preis wirtschaftlicher ist. <p>2) Die Verordnungseinschränkung gilt nicht für Patienten mit Allergie gegen intermediär / lang wirkende Humaninsuline.</p>	
--	--

- II. Die Änderung tritt am Tag nach ihrer Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

Berlin, den 28. Mai 2009

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hess

- 3 -

Tragende Gründe
zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses
über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung
der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage III:
Langwirksame Insulinanaloga
zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2

Vom 28. Mai 2009

Inhaltsverzeichnis

1.	Rechtsgrundlagen	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
3.	Verfahrensablauf	7
4.	Stellungnahmeberechtigte nach § 92 Abs. 3a SGB V	8

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.

Er 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 Gemeinsame Bundesausschuss 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 langwirksamer Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 zugeleitet (Version 1.0 vom 14.01.2009 / Version 1.1 vom 26.02.2009; Auftrag A05-03).

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.

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 langwirksamen Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 gemäß § 92 Abs. 1 Satz 1, letzter Halbsatz SGB V erfüllt sind. Danach kann der G-BA die Verordnungsfähigkeit von Arzneimitteln insbesondere dann einschränken, wenn nach allgemein anerkanntem Stand der medizinischen Erkenntnisse eine andere, wirtschaftlichere Behandlungsmöglichkeit mit vergleichbarem therapeutischen Nutzen verfügbar ist. Da das Ziel der Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 mit langwirksamen Insulinanaloga ebenso zweckmäßig mit Humaninsulin, aber kostengünstiger, zu erreichen ist (vgl. Anmerkungen zum Richtlinientext gemäß 2.1 f.), sieht der Unteraus-

schluss „Arzneimittel“ die zitierten tatbestandlichen Voraussetzungen für die Einschränkung der Verordnungsfähigkeit von langwirksamen Insulinanaloga als erfüllt an. Die IQWiG-Empfehlung wird deshalb nach Maßgabe der folgenden Regelungen in die Arzneimittel-Richtlinie umgesetzt:

Arzneimittel	Rechtliche Grundlagen und Hinweise
<p>33a. Insulinanaloga, langwirksame zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2.</p> <p>Hierzu zählen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Insulin Glargin - Insulin Detemir <p>Diese Wirkstoffe sind nicht verordnungsfähig, solange sie - unter Berücksichtigung der notwendigen Dosierungen zur Erreichung des therapeutischen Zieles - mit Mehrkosten im Vergleich zu intermediär / lang 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>1) Die Verordnungseinschränkung gilt nicht für eine Behandlung mit Insulin Glargin bei Patienten, bei denen</p> <ul style="list-style-type: none"> - im Rahmen einer notwendigen (nahe normoglykämischen) intensivierten Insulintherapie unter Verwendung von intermediär / lang wirkenden Humaninsulinen schwere Hypoglykämien aufgetreten sind oder 	<p>Verordnungseinschränkung verschreibungspflichtiger Arzneimittel nach dieser Richtlinie. [4]</p>

<p>- im Einzelfall die Anwendung von Insulin Glargin unter Berücksichtigung von Menge und Preis wirtschaftlicher ist.</p> <p>2) Die Verordnungseinschränkung gilt nicht für Patienten mit Allergie gegen intermediär / lang wirkende Humaninsuline.</p>	
---	--

2.1 Anmerkungen zum Richtlinienentext

Die Wirkstoffe Insulin Glargin und Insulin Detemir sind zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 nicht verordnungsfähig, solange sie – unter Berücksichtigung der notwendigen Dosierungen zur Erreichung des therapeutischen Zieles - mit Mehrkosten im Vergleich zu intermediär / lang 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 langwirksame Insulinanaloga mit Mehrkosten im Vergleich zu intermediär / lang wirkendem Humaninsulin verbunden sind, sind diese für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 nicht verordnungsfähig. Dementsprechend sind Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, die bereits ein langwirksames Insulinanalogon erhalten, auf Humaninsulin umzustellen. Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, die erstmals eine Insulintherapie erhalten sollen, sind auf Humaninsulin einzustellen.

2.1.1 Behandlung mit Insulin Glargin bei Patienten, bei denen im Rahmen einer notwendigen (nahe normoglykämischen) intensivierten Insulintherapie unter Verwendung von intermediär / lang wirkenden Humaninsulinen schwere Hypoglykämien aufgetreten sind

Der Verordnungs Ausschluss gilt im Einzelfall nicht für eine Behandlung mit Insulin Glargin bei Patienten, bei denen im Rahmen einer notwendigen (nahe normoglykämischen) intensivierten Insulintherapie unter Verwendung von intermediär / lang wirkenden Humaninsulinen schwere Hypoglykämien aufgetreten sind.

Nach der "Note for Guidance on Clinical Investigation of Medical Products in the Treatment of Diabetes mellitus"¹ (2002) der EMA werden schwere Hypoglykämien definiert als symptomatische Ereignisse, die Fremdhilfe erfordern aufgrund schwerer Beeinträchtigung des Bewusstseins oder Verhaltens, mit Blutglukosespiegeln unter 3 mmol/l und schneller Besserung nach Glukose- oder Glukagongabe.

Ein Hinweis auf einen Vorteil bezüglich des Auftretens schwerer Hypoglykämien wurde im Abschlussbericht des IQWiG nur für Insulin Glargin gefunden.

2.1.2 Behandlung mit Insulin Glargin bei Patienten, bei denen im Einzelfall die Anwendung von Insulin Glargin unter Berücksichtigung von Menge und Preis wirtschaftlicher ist

Eine Auswertung der Studien durch das IQWiG im Hinblick auf die verwendeten mittleren Tagesdosen (Anlage 1) hat ergeben, dass bei Insulin Detemir zur Erreichung der therapeutisch angestrebten Zielwerte generell höhere Dosierungen notwendig sind als bei Insulin Glargin. Dieser Mehrverbrauch ist im Hinblick auf eine wirtschaftliche Therapie zu berücksichtigen.

2.1.3 Patienten mit einer Allergie gegen intermediär / lang wirkende Humaninsuline

Der Verordnungsausschluss gilt im Einzelfall nicht für Patienten mit einer Allergie gegen intermediär / lang wirkende Humaninsuline.

Diese allergischen Reaktionen vom Sofort-Typ auf 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.

¹ Nach der Definition der European Medicines Agency, Note for Guidance on Clinical Investigation of Medical Products in the Treatment of Diabetes mellitus, CPMP/EWP/1080/00, 2002

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.

Der Beschlussentwurf zur Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens wurde im Unterausschuss „Arzneimittel“ am 5. März 2009, 14. April 2009 und 12. Mai 2009 beraten und konsentiert.

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
AG „Nutzenbewertung“	30. Januar 2009	Annahme des Abschlussberichts zur Nutzenbewertung langwirksamer Insulinanaloge zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 (Version 1.0 vom 14.01.2009; Auftrag A05-03) und Erarbeitung eines Richtlinienentwurfs
6. Sitzung des Unterausschusses „Arzneimittel“	5. März 2009	Beratung des Beschlussentwurfs über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der AM-RL
7. Sitzung des Unterausschusses „Arzneimittel“	14. April 2009	Beratung des Beschlussentwurfs über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der AM-RL
8. Sitzung des Unterausschusses „Arzneimittel“	12. Mai 2009	Konsentierung des Beschlussentwurfs über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der AM-RL
11. Sitzung des Plenums gemäß § 91 SGB V	28. Mai 2009	Beschluss über die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der AM-RL in Anlage III

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 vorgeschlagen.

4. 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 Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

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
Bundesverband der Arzneimittel-Importeure e.V. (BAI)	Am Gaenslehen 4 - 6	83451 Piding
Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e.V. (BAH)	Ublerstraße 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

Organisation	Straße	Ort
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 28. Mai 2009

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hess

Anlage 1

IQWiG · Dillenburger Straße 27 · D-51105 Köln

Herrn
Thomas Müller
Abteilungsleiter
Gemeinsamer Bundesausschuss
Auf dem Seidenberg 3a
53721 Siegburg

Institutsleitung

Prof. Dr. med. P.T. Sawicki

Postanschrift

Dillenburger Straße 27 · D-51105 Köln

Ihr Ansprechpartner

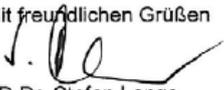
Dr. med. Thomas Kaiser
Telefon (02 21) 3 66 85-251
Telefax (02 21) 3 66 85-851
thomas.kaiser@iqwig.de
www.iqwig.de
09.04.2009

Sehr geehrter Herr Müller,

wir kommen zurück auf Ihre Anfrage bezüglich ergänzender Informationen zum Abschlussbericht A05-03 „Langwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2“. Anbei finden Sie wie gewünscht eine Übersicht der in den Studien verwendeten mittleren Tagesdosis der einzelnen Insuline. Die Studienbezeichnung entspricht dabei der im Abschlussbericht verwendeten.

Für Rückfragen stehen wir Ihnen jederzeit gerne zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen


PD Dr. Stefan Lange
- Stv. Institutsleiter -


Dr. Thomas Kaiser
- Ressortleiter -

Anlage

Tabelle 1: Insulindosierungen zu Studienende: Insulin Glargin vs. NPH-Insulin

Studie	Behandlungsgruppe	Verzögerungsinsulin		kurzwirksames Insulin		Gesamttagedosis		Anteil Patienten mit OAD zu Studienende n (%)
		Einheiten/Tag MW [SD]	Einheiten/Tag/kg MW [SD]	Einheiten/Tag MW [SD]	Einheiten/Tag/kg MW [SD]	Einheiten/Tag MW [SD]	Einheiten/Tag/kg MW [SD]	
3002	Glargin NPH-Insulin	Insulin-naiv: 28 (15) 11 (13)	Insulin-naiv: 0,8 (0,2) 0,3 (0,1)	keine Behandlung mit kurzwirksamen Insulin	wie Verzögerungsinsulin	0,8 ^b 0,8 ^b	321 (77) 304 (73)	Insulin-naiv ^a Insulin- vorbehandelt ^a 77 (23) 77 (23)
		Insulin- vorbehandelt 34 (21) 31 (19)	Insulin- vorbehandelt 0,4 (0,2) 0,4 (0,2)					
3006	Glargin NPH-Insulin	43 (25) 35 (34)	k.A.	34 (27) 29 (22)	k.A.	0,8 ^b 0,8 ^b	keine OAD- Behandlung	
3102	Glargin NPH-Insulin	11 (9) 11 (9)	k.A.	keine Behandlung mit kurzwirksamen Insulin	wie Verzögerungsinsulin		k.A.	
4001	Glargin [M] Glargin [A] NPH-Insulin	40 (24) 39 (21) 37 (22)	k.A.	keine Behandlung mit kurzwirksamen Insulin	wie Verzögerungsinsulin		236 (100) ^{bc} 227 (100) ^{bc} 232 (100) ^{bc}	
		47 (26) 42 (24)	0,5 (0,2) 0,4 (0,2)	keine Behandlung mit kurzwirksamen Insulin	wie Verzögerungsinsulin		367 (100) ^{cd} 389 (100) ^{cd}	
4012	Glargin NPH-Insulin	32 (18) 33 (19)	k.A.	keine Behandlung mit kurzwirksamen Insulin	wie Verzögerungsinsulin		220 (100) ^{bc} 223 (100) ^{bc}	

(Fortsetzung)

Tabelle 1 (Fortsetzung): Insulindosierungen zu Studierend: Insulin Glaigin vs. NPH-Insulin

Studie	Behandlungsgruppe	Verzögerungsinsulin			kurzwirksames Insulin			Gesamttaggedosis			Anteil Patienten mit OAD zu Studienende n (%)
		Einheiten/Tag MW (SD)	Einheiten/Tag/kg MW (SD)	Einheiten/Tag/kg MW (SD)	Einheiten/Tag MW (SD)	Einheiten/Tag/kg MW (SD)	Einheiten/Tag MW (SD)	Einheiten/Tag/kg MW (SD)	Einheiten/Tag MW (SD)		
4013	Glargin NPH-Insulin	33 (17) 31 (16)	k.A.	keine Behandlung mit kurzwirksamen Insulin	k.A.	keine Behandlung mit kurzwirksamen Insulin	44 (42) 37 (35)	k.A.	keine Behandlung mit kurzwirksamen Insulin	39 (66) 07 (66)	231 (100) ^{a,c} 250 (100) ^{a,c}
4016 ^b	Glargin NPH-Insulin	67 (39) 72 (45)	k.A.	keine Behandlung mit kurzwirksamen Insulin	44 (42) 37 (35)	k.A.	keine Behandlung mit kurzwirksamen Insulin	39 (66) 07 (66)	k.A.	k.A.	k.A.
6001	Glargin NPH-Insulin	68 (42) 70 (47)	0,7 (0,05) ^f 0,7 (0,04) ^f	keine Behandlung mit kurzwirksamen Insulin	61 (100) ^{a,f} 49 (100) ^{a,f}						

a: Angaben zu Studienbeginn, aber Beibehaltung der OAD-Therapie über den gesamten Studienverlauf vorgeschrieben.

b: Angabe als Mittelwert.

c: Glucoseprofil.

d: SH, Metformin, Glitazone.

e: Standardfehler.

f: Metformin.

OAD: Orale Antidiabetika; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; kg: Kilogramm; Körpergewicht; SH: Sulfonylharnstoff; k. A.: keine Angaben; [M]: Morgensliche Gabe; [A]: Abendliche Gabe.

kurz: Angaben hat jeweiligen Studienbericht; in öffentlich zugänglichen Publikationen keine oder unzureichende Angaben.

Tabelle 2: Insulindosierungen zu Studienende: Insulin Detemir vs. NPH-Insulin

Studie	Behandlungsgruppe	Verzögerungsinsulin			kurzwirksames Insulin			Gesamttagedosis			Anteil Patienten mit OAD zu Studienende n (%)
		Einheiten/Tag MW (SD)	Einheiten/Tag/ks MW (SD)	Einheiten/Tag/ks MW (SD)	Einheiten/Tag MW (SD)	Einheiten/Tag/ks MW (SD)	Einheiten/Tag/ks MW (SD)	Einheiten/Tag MW (SD)	Einheiten/Tag/ks MW (SD)		
1336	Detemir NPH-Insulin	36 35	0,4 0,4	40 36	0,5 0,4	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	keine OAD-Behandlung	
1337	Detemir NPH-Insulin	k.A.	0,6 (0,4) 0,5 (0,3)	keine Behandlung mit kurzwirksamen Insulin	keine Behandlung mit kurzwirksamen Insulin	wie Verzögerungsinsulin	wie Verzögerungsinsulin	wie Verzögerungsinsulin	309 (100) ^a 158 (100) ^a		
1476	Detemir NPH-Insulin	17 (10) 16 (9)	0,3 0,3	27 (12) 27 (10)	0,4 0,4	45 (20) 43 (17)	k.A.	k.A.	keine OAD-Behandlung		
1477	Detemir NPH-Insulin	11 (7) 9 (6)	0,2 (0,1) 0,1 (0,1)	keine Behandlung mit kurzwirksamen Insulin	keine Behandlung mit kurzwirksamen Insulin	wie Verzögerungsinsulin	wie Verzögerungsinsulin	wie Verzögerungsinsulin	180 (100) ^{b,c} 183 (100) ^{b,c}		
1530	Detemir NPH-Insulin	66 (43) 45 (26)	0,6 (0,5) 0,5 (0,3)	keine Behandlung mit kurzwirksamen Insulin	keine Behandlung mit kurzwirksamen Insulin	wie Verzögerungsinsulin	wie Verzögerungsinsulin	wie Verzögerungsinsulin	237 (100) ^d 233 (100) ^d		
1659	Detemir NPH-Insulin	48 (21) 36 (16)	0,6 (0,2) 0,5 (0,2)	37 (16) 32 (13)	0,5 (0,2) 0,4 (0,2)	83 (34) 71 (26)	1,1 (0,4) 0,9 (0,3)	1,1 (0,4) 0,9 (0,3)	keine OAD-Behandlung		

(Fortsetzung)

Langwirksame Insulinanaloga bei Diabetes mellitus Typ 2
 Mittlere Tagesdosis der verwendeten Insuline (relevante Studien im Abschlussbericht A05-03)

Tabelle 2 (Fortsetzung): Insulindosierungen zu Studienende: Insulin Detemir vs. NPH-Insulin

a: Merformin.
b: Angaben zu Studienbeginn, aber: Beibehaltung der OAD-Therapie über das gesamte Studienverlauf vorgeschrieben.
c: SH, Merformin, Acarbose, Kombinationen aus mehreren OAD.
d: Merformin, SH, andere OAD und Kombinationen aus mehreren OAD.
OAD: Orale Antidiabetika. MW: Mittelwert. SD: Standardabweichung. kg: Kilogramm Körpergewicht. SH: Sulfonylharnstoffe, i. A.: Keine Angaben.
kurz: Angaben laut jeweiligen Studienbericht. In öffentlich zugänglichen Publikationen keine oder unzureichende Angaben.

Tabelle 3: Insulindosierungen zu Studienende: Insulin Detemir vs. Insulin Glargin

Studie	Behandlungsgruppe	Verzögerungsinulin		kurzwirksames Insulin		Gesamtinsulindosis		Anzahl Patienten mit OAD zu Studienende n (%)
		Einheiten/Tag MW (SD)	Einheiten/Tag/kg MW (SD)	Einheiten/Tag MW (SD)	Einheiten/Tag/kg MW (SD)	Einheiten/Tag MW (SD)	Einheiten/Tag/kg MW (SD)	
1375	Detemir Glargin	75 (90) 41 (27)	0,8 (0,8) 0,4 (0,3)	keine Behandlung mit kurzwirksamen Insulin			wie Verzögerungsinulin	291 (100) ^{a,b} 291 (100) ^{a,b}
1431	Detemir Glargin	160 (65) 65 (41)	1,0 (0,7) 0,7 (0,4)	45 (50) 3,6 (27)			k.A.	k.A. 135 (63) ^{a,c} 71 (60) ^{a,c}
2175	Detemir Glargin	81 (52) 76 (56)	0,8 (0,5) 0,8 (0,5)	47 (58) 4,1 (30)			k.A. k.A.	k.A. ^d k.A. ^d

a: Angaben zu Studienbeginn, aber Beibehaltung der OAD-Therapie über den gesamten Studienverlauf vorgeschrieben.
b: Metformin, SH, Acarbose und Kombinationen nur dann in der jeweils höchsten tolerierten oder mindestens der Hälfte der maximal empfohlenen Dosis.
c: Metformin und Glitazone (diese nur bei einem geringen Anteil Patienten [- 5%])
d: Metformin und Glitazone konnten weitergeführt werden.

OAD: Orals Antidiabetika MW: Mittelwert SD: Standardabweichung kg: Kilogramm Körpergewicht k.A.: Keine Angaben
AnzP: Angaben laut jeweiligen Studienbericht, in öffentlich zugänglichen Publikationen keine oder unzureichende Angaben

2. Übersicht der eingegangenen Stellungnahmen

Stellungnahmeberechtigte Organisation:	Eingangsdatum
Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände (ABDA)	17.07.2009
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. (BPI)	21.07.2009
Novo Nordisk Pharma GmbH	21.07.2009
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH	20.07.2009
Verband Forschender Arzneimittelhersteller (vfa)	21.07.2009

weitere Stellungnahmen	Eingangsdatum
Berufsverband Deutscher Internisten e. V.	21.07.2009
Bundesverband diabetologischer Schwerpunktpraxen Nordrhein (BDSN)	19.06.2009
Deutscher Diabetiker Bund e. V.	21.07.2009
diabetesDE und Deutsche Diabetes Gesellschaft	10.07.2009 und 16.07.2009
Arbeitskreis "Diabetes" der Deutschen Gesellschaft für Geriatrie (DGG)	22.07.2009 (nicht fristgerecht)
Deutsche Gesellschaft für Gesundheitsökonomie (dggö)	14.07.2009
Profil Institut für Stoffwechselforschung GmbH	19.07.2009

3. Auswertung der Stellungnahmen

3.1 Stellungnahme des Bundesverbands der Pharmazeutischen Industrie e.V. (BPI) vom 21. Juli 2009

1. Einwand:

Plausibilität des Abschlussberichts des IQWiG

„Der G-BA hat seine Richtlinienbeschlüsse anhand des allgemein anerkannten Stands der wissenschaftlichen Erkenntnisse zu treffen. Dem IQWiG-Bericht kommt dabei eine entscheidende Bedeutung zu, jedoch ist dieser zuvor auf seine Plausibilität hin zu überprüfen. Der Abschlussbericht des IQWiG weist bei zumindest zwei Aspekten nicht oder nicht hinreichend begründete Abweichungen von dem im Berichtsplan festgelegten Vorgehen auf und hält daher bereits einer Plausibilitätsprüfung nicht stand.

Dies betrifft zum einen die nachträgliche Festlegung eines Grenzwerts zum Zweck der Effektkorrektur wegen des unverblindeten Studiendesigns. Der vom IQWiG festgelegte Grenzwert basiert auf einer Arbeit von Wood et al, die selbst ausdrücklich die Heterogenität in den gefundenen Effekten betont und daher das methodische Vorgehen des IQWiG nicht rechtfertigt.

Darüber hinaus führt die nicht begründete Segmentierung der Meta-Analysen nach Therapieschemata und Tageszeit der Einnahme sowie teilweise der Studiendauer zu einer Verringerung der Wahrscheinlichkeit, signifikante Ergebnisse nachweisen zu können. Die meisten Studien waren als Zulassungsstudien darauf ausgerichtet, Nicht-Unterlegenheit zu zeigen.

Das Berichtsergebnis darf vom G-BA daher nicht undifferenziert als Grundlage für seine Richtlinienentscheidung übernommen werden.“

Bewertung:

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.

Das IQWiG hat die obere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls für das Odds Ratio des Behandlungsunterschieds auf 0,75 festgesetzt. Nur wenn dieser Wert unterschritten wurde, wurde von einem nicht allein durch Bias zu erklärenden Unterschied ausgegangen. Hintergrund für dieses methodische Vorgehen ist neben Aspekten der Messunsicherheit bei nicht schweren Hypoglykämien das hohe Verzerrungspotenzial bei Studien, die unverblindet durchgeführt werden. Dieses Vorgehen des IQWiG ist nachvollziehbar.

Nach den Grundsätzen der evidenzbasierten Medizin sollten klinische Studien mindestens einfach verblindet, nach Möglichkeit doppelblind durchgeführt werden. Erfolgt dies nicht, ist die Wahrscheinlichkeit, dass die Studienergebnisse einer systematischen Verzerrung unterliegen und damit ihre Aussagekraft stark eingeschränkt ist, hoch. Dies gilt insbesondere für solche Effekte mit subjektiven Einflussfaktoren, aber auch ohne derartige Einflüsse sind Verzerrungen in unverblindeten Studien nicht auszuschließen. Unter Berücksichtigung dieses Verzerrungspotenzials hat das IQWiG eine Entscheidungsgrenze auf Basis der Arbeit von Wood et al., 2008, zugrunde gelegt, um nur ausreichend große Behandlungseffekte, bei denen das Risiko eines Bias geringer ist, bei der Feststellung von möglichen Vorteilen einer der Behandlungsformen einzubeziehen.

In keiner der eingeschlossenen Studien wurde eine Verblindung gegenüber der Blutzucker senkenden Behandlung vorgenommen. Das galt sowohl für die Patienten als auch für die Behandler. Das Auftreten nicht schwerer Hypoglykämien beruhte in den Studien auf Patientenangaben. Durch das offene Studiendesign hatten die Patienten Kenntnis von der Art der eingesetzten Therapie. Die Symptome können bei nicht schweren Hypoglykämien unspezifisch sein und von den Patienten in ihrer Art und Schwere unterschiedlich wahrgenommen werden. Das IQWiG hat daher nur solche Hypoglykämien berücksichtigt, die durch eine Blutzuckerselbstmessung bestätigt wurden. Allerdings kann es auch hier zu Fehlern kommen, z.B. wenn die gemessenen Werte in ein Tagebuch übertragen werden (IQWiG-Abschlussbericht S. 125). Darüber hinaus können systematische Verzerrungen dadurch auftreten, dass Patienten in einer Behandlungsgruppe ihren Blutzuckerwert ungleich häufiger messen als in der anderen Behandlungsgruppe. Bei häufigeren Blutzuckermessungen ist die Wahrscheinlichkeit höher, einen erniedrigten Blutzuckerspiegel festzustellen (IQWiG-Abschlussbericht S. 171). Keine der Studien enthielt Angaben dazu, wie viele Selbstmessungen durch die Patienten durchgeführt wurden. Das Verzerrungspotenzial durch das unverblindete Studiendesign wurde aus den genannten Gründen vom IQWiG insgesamt als hoch eingestuft. Daher kam der Größe des Behandlungseffektes bei der Bewertung des IQWiG eine besondere Bedeutung zu, denn mit zunehmender Größe nimmt die Wahrscheinlichkeit ab, dass diese Effekte auf eine systematische Verzerrung aufgrund des Studiendesigns zurückzuführen sind.

Die adjustierte Entscheidungsgrenze kann daher als ein Vorgehen zur Operationalisierung der Bewertung von Effekten in Studien mit bestimmten methodischen Schwächen gewertet werden. Angesichts der eingeschränkten Aussagekraft von Ergebnissen nicht verblindeter Studien mit subjektiv beeinflussten Parametern und der folglich schwierigen Bewertung der Resultate, bietet die aus Wood et al. abgeleitete Grenze eine Möglichkeit, diese zu der Bewertung und für eine Entscheidung zu verwenden.

Zusammenfassend sind die Ergebnisse der nicht verblindet durchgeführten Studien zum Endpunkt „nicht schwere Hypoglykämien“ mit Blutzuckerselbstmessung durch die Patienten aufgrund der dargestellten möglichen systematischen Verzerrungen nur von eingeschränkter Aussagekraft hinsichtlich eines Zusatznut-

zens der langwirksamen Insulinanaloga für diesen Endpunkt. Dies gilt unabhängig vom methodischen Vorgehen des IQWiG hinsichtlich der Festlegung einer adjustierten Entscheidungsgrenze. Die Ergebnisse dieser Studien können daher allenfalls als Hinweis, nicht aber als Beleg für eine Überlegenheit langwirksamer Insulinanaloga bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 für den Endpunkt „nicht schwere Hypoglykämien“ gewertet werden. Vor diesem Hintergrund ergibt sich für den G-BA in der Konsequenz kein anderes Ergebnis, auch wenn die Entscheidungsgrenze nicht zu Grunde gelegt worden wäre.

Mehrere HTA-Berichte weisen auf die Problematik der systematischen Verzerrung bei der nicht verblindeten Erfassung des Endpunktes „nicht schwere Hypoglykämien“ hin. So der Cochrane Review zu langwirksamen Insulinanaloga beim Typ-2 Diabetes². Die Zuverlässigkeit der Ergebnisse hänge in hohem Maße davon ab, wie viel Raum für subjektive Einflüsse durch die Definition einer Hypoglykämie in der jeweiligen Studie gegeben sei (S. 9 des Cochrane Reviews).

Auch in dem HTA-Bericht der Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)³ finden sich auf S. 23 folgende Ausführungen:

“As none of the trials was blinded, there is potential for bias. Patients on IGlar may report less nocturnal hypoglycemia if they were led to believe that the frequency should decrease. Given that nocturnal hypoglycemia is an event that patients often miss, there may be ascertainment bias in that the patients on NPH may be looking for it more.”

In Kenntnis der Therapie sei es möglich, dass Patienten weniger nächtliche Hypoglykämien berichten, da sie glauben, dass die Häufigkeit unter Insulin Glargin verringert sei. Patienten, die NPH-Insulin erhalten, könnten demgegen-

2 Horvath K, Jeitler K, Berghold A, Ebrahim SH, Gratzner TW, Plank J, Kaiser T, Pieber TR, Siebenhofer A. Long-acting insulin analogues versus NPH insulin (human isophane insulin) for type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database of Systematic Reviews 2007, Issue 2. Art. No.: CD005613. DOI: 10.1002/14651858.CD005613.pub3.

3 Tran K, Banerjee S, Li H, Cimon K, Daneman D, Simpson SH, Campbell K. Long-acting insulin analogues for diabetes mellitus: meta-analysis of clinical outcomes and assessment of cost-effectiveness [Technology Report number 92]. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2007.

über besonders auf nächtliche Hypoglykämien achten, die sie sonst möglicherweise gar nicht wahrgenommen hätten.

Zur Vergleichbarkeit der Studien:

Das IQWiG begründet auf S. 68-74 des Abschlussberichtes die Zusammenfassung der Studien auf Basis ihrer inhaltlichen Vergleichbarkeit. Da die Zielkriterien HbA1c-Wert und Hypoglykämien entscheidend vom angewandten Therapieschema abhängen, ist die vom IQWiG vorgenommene Unterteilung der Studien sachgerecht. Da sich durch verschiedene Therapieschemata die Effekte unterscheiden, dient die Unterteilung in inhaltlich vergleichbare Studien dazu, korrekte Aussagen für unterschiedliche Anwendungssituationen der Insuline treffen zu können. Als Beispiel für Effektunterschiede kann die Studie 3102 angeführt werden, in der Insulin Glargin und NPH-Insulin morgens gegeben wurden. In dieser Studie traten bei vergleichbarer Blutzuckersenkung unter NPH-Insulin im Gegensatz zur abendlichen Gabe deutlich weniger beziehungsweise keine nächtlichen Hypoglykämien mehr auf.

Auch führt eine Verringerung der Anzahl von Studien in einer Meta-Analyse nicht zur Verringerung einer Signifikanz, die Signifikanz ist vielmehr in den Einzelstudien, die in die Meta-Analyse einfließen, zu erbringen.

Beschluss:

Keine Änderung.

2. Einwand:

Verhinderung von Hypoglykämien als anerkanntes Therapieziel

„Entgegen den Ergebnissen des IQWiG-Berichts lässt der Beschlussentwurf des G-BA die Vorteile langwirksamer Insulinanaloga in Bezug auf die Verhinderung

symptomatischer bestätigter Hypoglykämien unberücksichtigt. Das IQWiG erkennt eine Verminderung der Inzidenz von Hypoglykämien generell (und nicht fokussiert auf schwere oder schwerwiegende Hypoglykämien) als patientenrelevante Zielgröße für Menschen mit Typ 2 Diabetes an⁴. Das IQWiG ist in seiner Analyse ausschließlich von solchen subjektiv wahrgenommenen Hypoglykämien ausgegangen, die durch eine Blutzuckermessung objektiviert wurden. Bei diesen Hypoglykämien zeigen die Insulinanaloga Vorteile gegenüber NPH-Insulin. Dies wird auch international anerkannt wie beispielsweise die aktuelle Leitlinie des NICE aus dem Jahr 2009 zeigt.“

Bewertung:

Nicht schwere Hypoglykämien sind zwar als patientenrelevanter Endpunkt anzusehen und sollten bei der Behandlung des Diabetes mellitus nach Möglichkeit vermieden werden. Die entscheidenden Einflussfaktoren sind hier jedoch primär die individuelle Blutzuckereinstellung des Patienten (insbesondere die Zielwerte) und eine regelmäßige Patientenschulung mit Kooperation des Patienten. Die im IQWiG-Bericht bewerteten Studien zeigen für den Endpunkt „nicht schwere Hypoglykämien“ keinen Beleg, sondern lediglich einen Hinweis auf einen Zusatznutzen der langwirksamen Insulinanaloga.

Das IQWiG weist in seinem Abschlussbericht bezüglich nicht schwerer Hypoglykämien auf die hohe Messunsicherheit hin. Hypoglykämie-assoziierte Symptome sind zumeist unspezifisch und werden individuell unterschiedlich in Art und Schweregrad wahrgenommen. Aber auch solche Hypoglykämien, die allein über eine Blutzuckermessung definiert sind, werden als nicht ausreichend aussagesicher angesehen (S. 170 IQWiG-Abschlussbericht). Daher hat das IQWiG bei der Auswertung der Studien nur eine Kombination aus beidem als ausreichend aussagesicher eingestuft.

Leichte Hypoglykämien sind im Hinblick auf den Schweregrad des Ereignisses deutlich von den schweren Hypoglykämien abzugrenzen. Leichte Hypoglykämien treten in der Behandlung des Diabetes mellitus insbesondere mit Insulin regelhaft bei jedem Patienten auf, bedürfen aber keiner Behandlung durch Dritte und die

4 Vgl. IQWiG Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Langwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2, Abschlussbericht, Auftrag A05-03, Version 1.1, Stand 26.02.2009, z.B. S. 156, 286 ff.

Häufigkeit des Auftretens kann durch die bereits genannten Maßnahmen wie der individuellen Anpassung der Blutzuckerzielwerte und der Schulung der Patienten entscheidend vermindert werden.

Der G-BA hat bezüglich schwerer Hypoglykämien einen Ausnahmetatbestand vorgesehen und damit den vom IQWiG für Insulin glargin festgestellten Hinweis auf eine mögliche Überlegenheit hinsichtlich schwerer Hypoglykämien aufgrund ihrer besonderen Tragweite und der Folgen für die Patienten entsprechend abgebildet. Bei einer nahe normoglykämischen Insulintherapie mit niedrigen Blutzuckertherapiezielen ist das Risiko für das Auftreten schwerer Hypoglykämien deutlich erhöht⁵⁶⁷.

Zur Leitlinie des NICE siehe Einwand 19.

Beschluss:

Keine Änderung.

3. Einwand:

Vorteil langwirksamer Insulinanaloga bei der Verhinderung von Hypoglykämien

„Zur Erhöhung der Ergebnissicherheit bei der Auswertung der Studienergebnisse zum Auftreten symptomatischer Hypoglykämien hat das IQWiG rechnerische Veränderungen (Adjustierungen) vorgenommen. Auch danach zeigten sich bei Behandlung mit langwirksamen Insulinanaloga gegenüber einer Behandlung mit Humaninsulin-Präparaten (NPH-Insulin) signifikante Verminderungen der Inzidenz von Hypoglykämien. Selbst wenn das IQWiG infolge der im Übrigen methodisch fragwürdigen rechnerischen Veränderungen der Studienergebnisse diese in Bezug auf ihre Aussagekraft anzweifelt, gebietet dieses Ergebnis, die Verord-

5 Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC Jr, Bigger JT, Buse JB et al. Effects of Intensive Glucose Lowering in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2008; 358 (24): 2545-2559

6 Patel A., MacMahon S., Chalmers J., Neal B., Billot L., Woodward M. et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2008;358(24):2560-2572

7 UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet 1998; 352 (9131): 837-853

nungsfähigkeit der untersuchten Insulinanaloga weiterhin zuzulassen, wenn symptomatische Hypoglykämien unter NPH-Insulin auftreten. Das NICE sieht einen Nutzen für den Patienten bereits dann als gegeben an, wenn eine 1-mal tägliche Gabe des langwirksamen Insulinanalogins einer 2-mal Gabe unter NPH-Insulin gegenübersteht.“

Bewertung:

Zur vorgenommenen Adjustierung siehe Bewertung zu Einwand 1.

Vom IQWiG wurden lediglich Hinweise auf Vorteile hinsichtlich nicht schwerer Hypoglykämien für Insulin detemir festgestellt, jedoch ergab sich daraus kein Beleg für einen Zusatznutzen.

In den Studien zu Insulin glargin, die hinsichtlich nicht schwerer nächtlicher Hypoglykämien Vorteile zeigten, war keine Therapieoptimierung für NPH-Insulin möglich. Diese Studien bewertete das IQWiG als „unfairen Vergleich“. Für die optimierte Anwendung von NPH-Insulin liegt kein Beleg für einen Zusatznutzen von Insulin glargin vor.

Bezüglich der Bewertung des NICE siehe Einwand 19.

Beschluss:

Keine Änderung

4. Einwand:

Unzumutbarkeit für die Patienten

„Es widerspricht dem Grundsatz einer humanen und wirtschaftlichen Krankenbehandlung i.S. d. §§ 12,70 SGB V, eine Behandlung mit Insulinanaloga erst dann zu Lasten der GKV zuzulassen, wenn bereits schwere Hypoglykämien - nach

dem Wortlaut des Beschlussentwurfs also sogar mindestens zwei - eingetreten sind. Dies ist den Patienten insbesondere wegen des Risikos erheblicher Spätfolgen bereits einer einzigen schweren Hypoglykämie nicht zuzumuten.

Die Vermeidung schwerer Hypoglykämien bei Typ-2-Diabetikern als Therapieziel entspricht dem aktuellen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse. Diese Forderung findet sich in der aktuellen Leitlinie der Deutschen Diabetes Gesellschaft und stützt sich zudem auf eine neue Studie über 22 Jahre mit Daten von mehr als 16000 Patienten (JAMA 15, 2009, 1565). Danach ist das Demenzrisiko nach einer schweren Hypoglykämie bereits um 26 % erhöht, bei zwei Episoden sind es 80 %, und bei drei Episoden ist die Rate etwa verdoppelt.

Zudem zeigen sich auch signifikante Vorteile im IQWiG Bericht bei der Vermeidung schwerwiegender Hypoglykämien. Diese u.U. lebensbedrohlichen Ereignisse müssen in jedem Fall vermieden werden. Die Nicht-Berücksichtigung der vorliegenden Ergebnisse ist nicht zu rechtfertigen.“

Bewertung:

Schwere Hypoglykämien müssen bei der Behandlung des Diabetes mellitus nach Möglichkeit vermieden werden. Dies ist patientenindividuell beim Ausmaß der Blutzuckersenkung und der Schulung der Patienten zu berücksichtigen.

In dem zitierten Update der Leitlinie der DDG heißt es dazu:

„Vor dem Hintergrund der Ergebnisse der ACCORD- und ADVANCE-Studie wird der aktuelle Diskussionsentwurf der DDG-Leitlinie zur „Medikamentösen Therapie des Typ 2 Diabetes“ um die Aussage ergänzt werden, dass der Vermeidung von Nebenwirkungen (Hypoglykämien, wesentliche Gewichtszunahme) eine hohe Priorität zukommt, auch mit der Konsequenz, dass der HbA1c-Zielwert bei 7,0 belassen werden sollte, wenn ein Zielwert von < 6,5% nur mit den o.g. Nebenwirkungen erreicht werden kann.“

Der G-BA hat daher im Richtlinienentwurf, zu dem Stellung genommen wurde, im Hinblick auf das Auftreten schwerer Hypoglykämien unter Humaninsulin unter

Berücksichtigung eines vom IQWiG festgestellten Hinweises auf einen Vorteil von Insulin glargin einen Ausnahmetatbestand für die intensiverte (nahe normoglykämische) Insulintherapie festgelegt. Vor dem Hintergrund des deutlich höheren Risikos von schweren Hypoglykämien unter einer intensivierten Insulintherapie mit dem Ziel niedriger HbA1c-Werte geht aus dem Ausnahmetatbestand auch hervor, dass eine individuell festzustellende Notwendigkeit für diese Therapie vorhanden sein muss. Dies deckt sich mit den Ausführungen der vom Stellungnehmer genannten Leitlinie der DDG, wonach HbA1c-Zielwerte bei 7,0 belassen werden sollten, wenn ein Zielwert von <6,5 nur mit den genannten Nebenwirkungen erreicht werden kann.

Dem Einwand des Stellungnehmers bezüglich der Formulierung, dass schwere Hypoglykämien bereits eingetreten sein müssen, wird jedoch gefolgt und der Ausnahmetatbestand auch unter Berücksichtigung der vorherigen Ausführungen dahingehend geändert, dass die Verordnungseinschränkung nicht gilt, wenn im Rahmen einer intensivierten Insulintherapie auch nach individueller Therapiezielüberprüfung und individueller Anpassung des Ausmaßes der Blutzuckersenkung in Einzelfällen ein hohes Risiko für schwere Hypoglykämien bestehen bleibt.

Beschluss:

Der Ausnahmetatbestand wird wie folgt gefasst:

„Diese Regelungen gelten nicht für eine Behandlung mit Insulin glargin bei Patienten, bei denen im Rahmen einer intensivierten Insulintherapie auch nach individueller Therapiezielüberprüfung und individueller Anpassung des Ausmaßes der Blutzuckersenkung in Einzelfällen ein hohes Risiko für schwere Hypoglykämien bestehen bleibt.“

5. Einwand:

Besondere Berücksichtigung der Bedürfnisse Behinderter

„Der G-BA hat bei seinen Richtlinienbeschlüssen den besonderen Erfordernissen der Versorgung Behinderter oder von Behinderung bedrohter Menschen Rechnung zu tragen (vgl. §§ 92 Abs. 1 S. 1, 2. HS; 2a SGB V). Da dem Behinde-

rungsbegriff auch insulinpflichtige Diabetiker unterfallen, ist auf deren Bedürfnisse im Rahmen der Richtliniensetzung durch den G-BA besonders Rücksicht zu nehmen. Der in den §§ 2a, 92 Abs. 1 S. 1, 2. HS SGB V verankerte Programmsatz bietet in Zweifelsfragen wie dem Vorliegenden für das Leistungsrecht der GKV jedenfalls eine Auslegungshilfe in Konkretisierung des Art 3 Abs. 4 GG mit dem Ziel, durch Behinderungen bzw. chronische Krankheit bedingte Nachteile auszugleichen. Dem wird der vorliegende Beschlussentwurf in Anbetracht der Voraussetzung, dass mehrere schwere Hypoglykämien erst eingetreten sein müssen, bevor der Patient mit langwirksamen Insulinanaloga zu Lasten der GKV behandelt werden kann, insbesondere wegen des Risikos erheblicher Spätfolgen nicht gerecht.“

Bewertung:

Siehe Bewertung zu Einwand 4.

Beschluss:

Der Ausnahmetatbestand wird wie folgt gefasst:

„Diese Regelungen gelten nicht für eine Behandlung mit Insulin glargin bei Patienten, bei denen im Rahmen einer intensivierten Insulintherapie auch nach individueller Therapiezielüberprüfung und individueller Anpassung des Ausmaßes der Blutzuckersenkung in Einzelfällen ein hohes Risiko für schwere Hypoglykämien bestehen bleibt.“

6. Einwand:

Trennung schwerer und symptomatischer Hypoglykämien problematisch

„Die Verordnungsfähigkeit langwirksamer Insulinanaloga vom Eintreten schwerer Hypoglykämien abhängig zu machen, ist problematisch, da die Abgrenzung zwischen schwerer und symptomatischer Hypoglykämie oft artifiziell und situativ vorgegeben ist. Bei der dem IQWiG Bericht zugrunde gelegten Definition einer

schweren Hypoglykämie (Inanspruchnahme von Fremdhilfe) ist die Qualifizierung situationsabhängig. So sind auch Situationen denkbar, in denen Fremdhilfe gar nicht verfügbar ist. Zudem warnen symptomatische Hypoglykämien vor schweren Hypoglykämien.“

Bewertung:

Das IQWiG führt bezüglich der Definition schwerer Hypoglykämien aus, dass das Kriterium „Fremdhilfe erforderlich“ allein für eine subjektive Einflussnahme anfällig ist, da hierunter z.B. auch die Gabe von Traubenzucker durch eine andere Person bei unspezifischer Symptomatik verstanden werden könnte (IQWiG-Abschlussbericht S. 125). Daher hat das IQWiG im Zusammenhang mit schweren Hypoglykämien auch das Auftreten schwerwiegender unerwünschter Ereignisse einbezogen. Die Kombination beider Kriterien („schwerwiegende Hypoglykämien“) wurde als verzerrungsarm eingestuft.

Insofern kann in der Auswertung der Studien durch das IQWiG von einer hohen Sicherheit hinsichtlich der Bewertung tatsächlich vorhandener schwerer Hypoglykämien ausgegangen werden.

Der G-BA hat sich bei den Hinweisen zum Richtlinienentwurf die Definition der EMA für schwere Hypoglykämien zugrunde gelegt. Danach unterscheiden sich schwere Hypoglykämien in erster Linie durch das Erfordernis der Fremdhilfe aufgrund schwerer Beeinträchtigung des Bewusstseins von den nicht schweren Formen.

Definitionen für verschiedene Schweregrade hat auch die American Diabetes Association erarbeitet. Es werden Unterscheidungen zwischen schweren Hypoglykämien, symptomatischen, asymptomatischen und vermutlichen symptomatischen Hypoglykämien getroffen⁸.

Insofern lassen sich verschiedene Schweregrade durchaus hinreichend sicher voneinander abgrenzen.

⁸ American Diabetes Association Workgroup on Hypoglycemia, Defining and Reporting Hypoglycemia in Diabetes. Diabetes Care, Vol 28, 2005

Beschluss:

Keine Änderung

7. Einwand:

G-BA-Definition einer schweren Hypoglykämie verfälscht Evidenz des IQWiG-Berichts

„In Abweichung vom IQWiG-Bericht hat der G-BA für den Beschlussentwurf eine erweiterte Definition einer schweren Hypoglykämie (Einsatz von Fremdhilfe plus Unterschreitung eines festgelegten Blutzuckermesswertes) festgelegt. Dies ist bereits deshalb zu kritisieren, weil damit nicht mehr auf die vom IQWiG unter anderen Voraussetzungen festgestellte Evidenz zurückgegriffen werden kann bzw. keine Auseinandersetzung mit der Plausibilität der Bewertung stattfindet.

Darüber hinaus bedeutet das neu eingeführte zusätzliche Kriterium der Unterschreitung eines bestimmten Blutzuckermesswertes eine weitere, durch den IQWiG-Bericht nicht gedeckte Leistungseinschränkung zu Lasten der Patienten.

Zudem ist eine Blutzuckermessung in der Notfallsituation einer schweren Hypoglykämie oftmals gar nicht möglich und kann auch durch den Patienten selbst nicht mehr durchgeführt werden.“

Bewertung:

Gemäß der Definition der EMEA für schwere Hypoglykämien ist in den Anmerkungen zum Richtlinienentwurf in den tragenden Gründen neben dem Kriterium eines Blutglukosespiegels von unter 3 mmol/l das Erfordernis der Fremdhilfe aufgrund schwerer Beeinträchtigung der Bewusstseins oder des Verhaltens aufgeführt sowie die schnelle Besserung nach Glukose- oder Glukagongabe.

Grundsätzlich ist eine bestätigende Blutzuckermessung die sicherste Methode, eine Hypoglykämie von anderen Ursachen abzugrenzen.

Das IQWiG führt bezüglich der Definition schwerer Hypoglykämien aus, dass das Kriterium „Fremdhilfe erforderlich“ allein für eine subjektive Einflussnahme anfällig ist, da hierunter z.B. auch die Gabe von Traubenzucker durch eine andere Person bei unspezifischer Symptomatik verstanden werden könnte (IQWiG-Abschlussbericht S. 125). Daher hat das IQWiG im Zusammenhang mit schweren Hypoglykämien auch das Auftreten schwerwiegender unerwünschter Ereignisse einbezogen. Die Kombination beider Kriterien („schwerwiegende Hypoglykämien“) wurde als verzerrungsarm eingestuft. Im Abschlussbericht wird für unerwünschte Ereignisse folgende Definition genannt:

Als unerwünschtes Ereignis gilt ein Ereignis, welches

- Zum Tode führt
- Lebensbedrohlich ist
- Eine stationäre Behandlung des Prüfungsteilnehmers oder eine Verlängerung des stationären Aufenthaltes erforderlich macht
- Zu bleibenden oder signifikanten Schäden/Behinderungen führt oder
- Eine angeborene Missbildung bzw. einen Geburtsfehler darstellt.

Es ist darauf hinzuweisen, dass in den meisten vom IQWiG bewerteten Studien die Definition einer schweren Hypoglykämie auch das Unterschreiten eines bestimmten Blutglukosespiegels beinhaltet (s. IQWiG-Bericht S. 127-133). Es handelt sich daher nicht um ein neu eingeführtes, zusätzliches Kriterium, sondern um ein Merkmal, welches bei schweren Hypoglykämien obligat ist.

Es ist daher nicht erkennbar, dass der Schweregrad einer Hypoglykämie beim methodischen Vorgehen des IQWiG anders beurteilt wird als in der Definition der EMEA. Insofern nimmt der G-BA in seinen erläuternden Hinweisen zum Richtlinienentwurf keine weitere Einschränkung vor.

Eine Änderung der bestehenden konkretisierenden Hinweise in den tragenden Gründen unter Heranziehung der Definition der EMEA ergibt sich daher nicht.

Gegebenenfalls ist jedoch eine Blutzuckerspiegelmessung in einer Notfallsituation nicht unmittelbar möglich.

Beschluss:

In den tragenden Gründen wird in Ergänzung zur Definition der EMEA der Hinweis aufgenommen, dass beim Auftreten einer schweren Hypoglykämie eine sofortige Blutzuckerspiegelmessung gegebenenfalls nicht möglich ist.

8. Einwand:

Berücksichtigung von Folgekosten

„Aufgrund der bei schweren Hypoglykämien durch Inanspruchnahme ärztlicher Hilfe entstehenden Kosten sowie wegen der Folgekosten zur Behandlung gesundheitlicher Spätfolgen ist der Beschlussentwurf auch unter Wirtschaftlichkeitsgesichtspunkten zu kritisieren.“

Bewertung:

Es handelt sich bei dem Abschlussbericht des IQWiG um eine Nutzenbewertung langwirksamer Insulinanaloga, nicht um eine Kosten-Nutzen-Bewertung. Aufgrund des vorgesehenen Ausnahmetatbestandes im Hinblick auf schwere Hypoglykämien ist im Einzelfall die Verordnung von Insulin glargin möglich. Grundlage hierfür war ein Hinweis für einen Zusatznutzen von Insulin glargin für „schwere Hypoglykämien“. Der G-BA hat diesen Ausnahmetatbestand aufgrund der Tragweite der schweren Hypoglykämien für die Patienten aufgenommen. Kostenaspekte wie Vermeidung von Arztkosten waren hierfür nicht ausschlaggebend.

Beschluss:

Keine Änderung.

9. Einwand:

Beweislast

„Nicht zuletzt enthält § 92 Abs. 1 SGB V keine Beweislastregel zu Lasten des pharmazeutischen Unternehmers bzw. betroffener Dritter in Bezug auf einen bestehenden Zusatznutzen. Letztlich steht hier ein weitgehender Verordnungsabschluss zu Lasten des pharmazeutischen Unternehmers - also eine für ihn negative Entscheidung - in Rede, für deren Voraussetzungen, nämlich das Nichtvorliegen eines Zusatznutzens, nach den auch im sozialrechtlichen Verfahren anwendbaren allgemeinen Beweisgrundsätzen des Prozessrechts derjenige die Beweislast trägt, der die betreffende Rechtsgrundlage für sich beansprucht, hier also der G-BA (vgl. Mayer/Ladewig/Keller/Leitherer, SGG, § 103 Rn. 19 a ff.).

Daher ist eine Verordnungsfähigkeit langwirksamer Insulinanaloga zumindest bei rezidivierenden Hypoglykämien aufrechtzuerhalten. Dies entspricht im Übrigen auch den Regelungen zu den Disease-Management-Programmen Typ 2 Diabetes, wie sie vom G-BA beschlossen und vom Bundesministerium für Gesundheit in Form einer Verordnung umgesetzt worden sind.“

Bewertung:

Der Einwand ist unbegründet. Ausgangspunkt dieser Beurteilung ist der Grundsatz, dass der G-BA von Amts wegen die Tatsachen zu ermitteln hat, die eine Einschränkung oder den Ausschluss der Verordnungsfähigkeit von Arzneimitteln nach § 92 Abs.1 Satz 1, letzter Halbsatz SGB V rechtfertigen. Stützt der G-BA seine Entscheidung auf wirtschaftliche Erwägungen, ist zu prüfen, ob die verglichenen Arzneimittel über einen vergleichbaren therapeutischen Nutzen verfügen. Kommt er dabei zu dem Ergebnis, dass dies der Fall ist, obliegt es dem betroffenen pharmazeutischen Unternehmer darzulegen, dass sein Arzneimittel über einen therapeutischen Zusatznutzen verfügt, der eine therapeutische Vergleichbarkeit ausschließt. Eine Beweislastregel, die den G-BA verpflichtet, eine von Gesetzes wegen für das Bestehen eines therapeutischen Zusatznutzens zugunsten eines Arzneimittels streitende Vermutungswirkung zu entkräften, besteht dagegen nicht

In der Bewertung des IQWiG wurden lediglich Hinweise, aber keine Belege für einen Zusatznutzen von Insulinanaloga bei nicht schweren Hypoglykämien ge-

funden. Daraus ergibt sich, dass rezidivierende Hypoglykämien auch nicht Teil des Ausnahmetatbestandes sind (siehe dazu auch Bewertung zu Einwand 2).

Der G-BA hat jedoch unter Berücksichtigung ihrer Tragweite und der Folgen für die Patienten einen Ausnahmetatbestand für schwere Hypoglykämien für die Behandlung mit Insulin glargin festgelegt.

In der 20. RSA-ÄndV vom 23. Juli 2009 heißt es unter Punkt 1.5:

„Sofern im Rahmen der individuellen Therapieplanung andere als die oben genannten Wirkstoffe verordnet werden sollen (zum Beispiel Insulin-Analoga, weitere orale Antidiabetika), ist die Patienten oder der Patient darüber zu informieren, dass derzeit hierfür keine ausreichenden Belege zur Sicherheit im Langzeitgebrauch sowie zur Risikoreduktion klinischer Endpunkte vorliegen. Sie oder er ist im Übrigen darüber zu informieren, ob für den jeweiligen Wirkstoff Daten zur Wirksamkeit, Steuerbarkeit und Verträglichkeit vorliegen.“

Unter Punkt 1.6 „Behandlung hyper- und hypoglykämischer Stoffwechsellentgleisungen“ wird Folgendes ausgeführt:

„ Für Patientinnen und Patienten, bei denen Symptomfreiheit das vorrangig vereinbarte Therapieziel ist, ist das Ausmaß der Blutglukosesenkung individuell anzupassen, um zum Beispiel folgenschwere Hypoglykämien zu vermeiden.

Das Auftreten symptomatischer Hypoglykämien erfordert im Anschluss an eine Notfalltherapie eine zeitnahe Ursachenklärung, Therapiezielüberprüfung und gegebenenfalls Therapieanpassung.“

Daraus folgt, dass aus den Regelungen zum Disease-Management-Programm zum Typ 2- Diabetes nicht abgeleitet werden kann, dass langwirksame Insulinanaloga bei rezidivierenden Hypoglykämien eingesetzt werden sollten. Vielmehr wird ausgeführt, dass zu Insulinanaloga keine ausreichenden Nutzenbelege hinsichtlich der Risikoreduktion klinischer Endpunkte vorliegen.

Beschluss:

Keine Änderung

10. Einwand:

Beschränkung der Verordnungsfähigkeit langwirksamer Insulinanaloga auf Patienten mit intensivierter Insulintherapie

„Die Beschränkung der Verordnungsfähigkeit langwirksamer Insulinanaloga auf die intensivierte Insulintherapie (ICT) ergibt sich aus dem IQWiG-Bericht nicht und wird vom G-BA auch nicht gesondert begründet. Ausweislich des IQWiG-Berichts vermeiden langwirksame Insulinanaloga den Eintritt schwerer und schwerwiegender Hypoglykämien in beiden Therapieformen, also sowohl bei der intensivierten Insulintherapie (ICT) als auch bei der basal unterstützten oralen Therapie (BOT). Das Fazit des IQWiG-Berichts nimmt hier zu Recht keine Differenzierung vor. Denn bei Patienten unter BOT wird das Hypoglykämierisiko ebenfalls signifikant gesenkt und es besteht hier kein erkennbarer Unterschied zu Patienten unter ICT. Eine Unterscheidung der beiden langwirksamen Insulinanaloga ist ebenfalls auf Basis der vorliegenden Daten nicht zu rechtfertigen.

Die Beschränkung der Verordnungsfähigkeit langwirksamer Insulinanaloga auf den Einsatz in der intensivierten Insulintherapie führt also zu einer ungerechtfertigten und unbegründeten Schlechterstellung von Patienten unter BOT und ist daher rechtswidrig.“

Bewertung:

Es ist darauf hinzuweisen, dass sowohl für Insulin glargin als auch für Insulin detemir für keines der verschiedenen Therapieschemata (ICT und BOT) Belege für einen Zusatznutzen gefunden wurden. Für Insulin glargin ergab sich jedoch ein Hinweis auf einen Zusatznutzen aus einer Langzeitstudie, in der verschiedene Therapieschemata angewendet wurden, in Bezug auf die gemeinsame Betrachtung von schweren Hypoglykämien und der langfristigen Blutzuckersenkung.

Der Ausnahmetatbestand des G-BA im Richtlinienentwurf, zu dem Stellung genommen wurde, bezog sich auf die intensivierete (nahe normoglykämische) Insulintherapie, d.h. mit dem Ziel der Erreichung niedriger normnaher Blutzucker- und HbA1c-Zielwerte, unter denen das Risiko für Hypoglykämien deutlich erhöht ist. Der geänderte Ausnahmetatbestand (s. Einwand 4) bezieht sich auf die intensivierete Insulintherapie, bei der auch nach individueller Therapiezielüberprüfung und individueller Anpassung des Ausmaßes der Blutzuckersenkung in Einzelfällen ein hohes Risiko für schwere Hypoglykämien bestehen bleibt. Damit wird dem besonderen Risiko für schwere Hypoglykämien unter einer Therapie mit niedrigen Zielwerten auch mit der geänderten Formulierung Rechnung getragen.

Die BOT-Therapie stellt einen Übergang zwischen einem tablettenpflichtigen Diabetes mellitus hin zum insulinpflichtigen Diabetes dar. Unter der BOT-Therapie ist das Risiko für Hypoglykämien geringer, soweit der Patient adäquat eingestellt und geschult wird. Treten schwere Hypoglykämien unter der BOT-Therapie trotzdem auf, handelt es sich nicht um die richtige Therapieform. In diesen Fällen wäre die Umstellung auf eine intensivierete Insulintherapie angezeigt.

Beschluss:

Keine Änderung

11. Einwand:

Beschränkung der Ausnahmeregelung bei Wirtschaftlichkeit im Einzelfall

„Die Ausnahme vom Verordnungsausschluss bei Vorliegen der Wirtschaftlichkeit im Einzelfall ist völlig unbestimmt und argumentativ ein Zirkelschluss. Auch die Begründung ist nicht schlüssig, schließlich muss es auf die Wirtschaftlichkeit im Verhältnis zu einer Behandlung mit NPH ankommen. Auch dies muss für beide untersuchten Insulinanaloge gleichermaßen gelten.

Bei den kurzwirksamen Insulinanaloge wurde ein anderer Ansatz bei der Ausnahmeregelung gewählt: „Dies gilt nicht für Patienten, bei denen aufgrund unverhältnismäßig hoher Humaninsulindosen eine Therapie mit kurzwirksamen Insulinanaloge im Einzelfall wirtschaftlicher ist.““

Bewertung:

Dem Einwand wird gefolgt. Mögliche Unterschiede in den notwendigen Dosierungen sind im ersten Absatz berücksichtigt.

Beschluss:

Im Richtlinienentwurf wird der zweite Spiegelstrich unter 1) gestrichen.

12. Einwand:

Öffnungsklausel

„Darüber hinaus widerspricht es dem auch im Erstattungsrecht zu beachtenden Risikovorsorgeprinzip, dass in dem Beschlussentwurf vorgesehen ist, Patienten, die nicht unter die restriktiv gefassten Ausnahmeregelungen fallen und derzeit mit Insulinanaloga behandelt werden, auf NPH umgestellt werden müssen. Die Rückumstellung auf Humaninsulin birgt eine bis zum Doppelten erhöhte Gefahr des Eintritts lebensbedrohlicher hypoglykämischer Störungen und damit erhöhter schwerwiegender Gesundheitsrisiken.

Daher wäre zumindest in Rückgriff auf den Wortlaut des Beschlusses zur Verordnungsfähigkeit kurzwirksamer Insulinanaloga bei Diabetes mellitus Typ 1/2 für mit Insulinanaloga stabil eingestellte Patienten eine weitere Ausnahmeregelung wie folgt vorzusehen: *„Dies gilt nicht für Patienten, bei denen trotz Intensivierung der Therapie eine stabile adäquate Stoffwechsellage mit Humaninsulin nicht erreichbar ist oder war, dies aber mit langwirksamen Insulinanaloga nachweislich gelingt.“*

Bewertung:

Langwirksame Insulinanaloga und intermediär wirkendes Humaninsulin verfügen über einen vergleichbaren therapeutischen Nutzen. Dass bei Umstellung einer

Insulintherapie generell eine Anpassung der Dosis und des Zeitpunkts der Gabe erforderlich ist sowie eine engmaschige Kontrolle, wird nicht bestritten. Dies gilt jedoch generell für die Einstellung auf Insulinpräparate und gemäß der Fachinformationen auch im umgekehrten Fall für eine Umstellung von Humaninsulin auf Insulinanaloge.

Beschluss:

Keine Änderung

13. Einwand:

Wahl des Regulierungsinstruments

„Der Zusatznutzen der langwirksamen Insulinanaloge erscheint insgesamt so hinreichend gut belegt, dass allenfalls ein Therapiehinweis – beispielsweise in Anlehnung an die Regelung des NICE – zu rechtfertigen ist. Vor allen Dingen lässt sich das Risiko für die Patienten, durch einen Verordnungsaußchluss einen zusätzlichen Schaden in Form von Hypoglykämien zu erleiden, nicht vertreten. Ein Therapiehinweis bedeutet einen geringeren Eingriff in die Rechte der Patienten und der Unternehmen und erfüllt den wirtschaftlichen Zweck in gleicher Weise.“

Bewertung:

Angesichts der Tatsache, dass der G-BA in Therapiehinweisen das Verordnungsmessen des Arztes im Sinne von restriktiven Regelausnahmetatbeständen einschränken kann (vgl. Urteil des BSG vom 31.05.2006, B 6 KA 13/05 R), erweist sich der Einwand, die Verordnungseinschränkung stelle, integriert in einen Therapiehinweis, den geringeren Eingriff in die Rechte der Patienten und Unternehmen dar, als unbegründet.

Beschluss:

Keine Änderung

3.2 Stellungnahme der Sanofi Aventis Deutschland GmbH vom 20.07.2009

14. Einwand:

Blutglukosegrenzwert von 3 mmol/l zur Definition der Hypoglykämie praxisfern

„Die EMEA guidance 2002 führt im Kapitel 2.4.2 zu Hypoglykämien bei Patienten mit Typ-2 Diabetes aus, dass es *mehrere Definitionen einer Hypoglykämie* gibt [European Medicines Agency, 2002]. In Ausführung dieser Aussage heißt es: Eine Hypoglykämie *könnte* beschrieben werden als schweres hypoglykämisches Ereignis, definiert als Fremdhilfe aufgrund schwerer Beeinträchtigung des Bewusstseins oder Verhaltens, *mit Blutglukosespiegeln unter 3 mmol/l* und schneller Besserung nach Glukose- oder Glukagongabe. Allerdings wird explizit benannt, dass diese Definition enger gefasst ist als im klinischen Alltag. Der Blutglukosegrenzwert von 3 mmol/l in Abweichungen zu anderen Definitionen einer Hypoglykämie [U.S. Food and Drug Administration, 2009; American Diabetes Association, 2005; Deutsche Diabetes Gesellschaft, 2008] wurde eingeführt, um die Spezifität der Hypoglykämiefeststellung zu erhöhen. Im Kontext einer Zulassung von Arzneimitteln erscheint diese Erhöhung der Spezifität durchaus sinnvoll.

Im Hinblick auf den normativen Charakter der Beschlussvorlage ist die Einbeziehung eines Blutglukosegrenzwerts von 3 mmol/l in die Definition der schweren Hypoglykämie allerdings problematisch. Sofortmaßnahmen bei Verdacht auf eine Hypoglykämie sind 1) Applikation von Glukagon, Verständigung von Arzt oder Rettungsdienst und intravenöse Gabe von Glukose (z.B. durch den Rettungsdienst). Erst dann wird der Blutzuckerwert kontrolliert, die Vitalzeichen überwacht und das Bewusstsein überprüft. Diese praktische Frage findet in der 2008 erschienenen „Guidance for Industry“ der FDA zum Diabetes mellitus Berücksichtigung und lehnt sich an die Ergebnisse einer Arbeitsgruppe der American Diabetes Association an [American Diabetes Association, 2005]. Im FDA Dokument heisst es auf Seite 28 unter „severe hypoglycaemia“: „*Plasma glucose measurements may not be available during such an event, but neurological recovery attributable to the restoration of plasma glucose to normal is considered sufficient evidence that the event was induced by a low plasma glucose concentration.*”

Wir begrüßen ausdrücklich die Verordnungsfähigkeit von Insulin Glargin bei Patienten mit schweren Hypoglykämien im Rahmen einer ICT. Wir möchten jedoch darauf hinweisen, dass die Kopplung einer solchen Therapieentscheidung nicht an einem in der Praxis nicht regelhaft erhobenen bzw. verfügbaren Parameter festgemacht werden darf. In der momentanen Fassung ist einer Verordnung von Insulin Glargin ohne Dokumentation eines Blutzuckerwertes unter 3 mmol/l nicht möglich. Die große Bedeutung von schweren Hypoglykämien für die Prognose des Patienten macht die Verknüpfung daher medizinisch und ethisch bedenklich.“

Bewertung:

Im Hinblick auf die in den tragenden Gründen zum Beschluss vorgenommenen Erläuterung des Begriffs „schwere Hypoglykämie“ mit dem Ziel der Abgrenzung zu leichteren Formen sind die Definitionen der EMEA und der FDA im Grundsatz vergleichbar.

Nach der Definition der FDA wird zwar die Wiederherstellung neurologischer Funktionen durch Gabe von Glukose oder Glukagon bei schweren Hypoglykämien als ausreichender Beleg dafür erachtet, dass das Ereignis durch niedrige Plasma-Glukosespiegel hervorgerufen wurde, wenn eine Blutzuckermessung im akuten Fall nicht durchgeführt werden kann, jedoch wird der Schweregrad von der FDA in vergleichbarer Form wie von der EMEA beschrieben.

Gegebenenfalls ist jedoch in einer Notfallsituation der Blutzuckerspiegelwert nicht regelhaft verfügbar.

Beschluss:

In den tragenden Gründen wird in Ergänzung zur Definition der EMEA der Hinweis aufgenommen, dass beim Auftreten einer schweren Hypoglykämie eine sofortige Blutzuckerspiegelmessung gegebenenfalls nicht möglich ist.

15. Einwand:

Berücksichtigung schwerer Hypoglykämie nur bei ICT nicht ausreichend

„Für schwere Hypoglykämien bzw. deren Konsequenzen ist es unerheblich, ob diese unter einer intensivierten Therapie (ICT, Studienpool IV und V des IQWiG Berichts) oder unter einer durch Basalinsulin unterstützten oralen Therapie (Studienpool I des IQWiG Berichts) oder auch einer konventionellen Therapie auftreten. Sie erfordern vom behandelnden Arzt immer therapeutische Konsequenzen, die den Wechsel des Insulins oder des Insulinbehandlungskonzeptes einschließen. Es erscheint daher unverständlich warum die Beschlussvorlage einen Einsatz von Insulin Glargin nur bei Patienten mit schweren Hypoglykämien unter ICT vorsieht.

Aus medizinischen und ökonomischen Gesichtspunkten ist es in der Abwägung wünschenswert, Patienten möglichst lange auf einer Basalinsulin unterstützten oralen Therapie zu führen, bevor eine ICT angewendet wird. Diese durch Basalinsulin unterstützte Therapie kann auf Basis von NPH-Insulinen (NPH/OAD) und auf Basis von Insulin Glargin (BOT) durchgeführt werden. In der vorliegenden Fassung könnte ein Arzt einen auf einer NPH/OAD Therapie fähigen Patienten nicht aufgrund schwerer Hypoglykämien auf Insulin Glargin einstellen, sondern müsste zunächst die Strategie (ICT) wechseln. Das erscheint ethisch, medizinisch und ökonomisch wenig sinnvoll.“

Bewertung:

Siehe Bewertung zu Einwand 10.

Beschluss:

Keine Änderung

16. Einwand:

Schadensereignis „schwere Hypoglykämien“ als Selektionskriterium ungeeignet

„Schwere Hypoglykämien sind Ereignisse mit gravierenden zentralnervösen und kardiovaskulären Konsequenzen und erhöhter Mortalität (ACCORD, VADT) [Bonds, 2009; Duckworth, 2009; Davies, 2009]. Sie treten unter einer intensiven Insulintherapie bei sehr niedrigen HbA1c Werten gehäuft auf. Dabei muss gerade im Hinblick auf die ACCORD und VADT Studien eine saubere Trennung einer intensiven Insulintherapie (niedrige HbA1c Zielwerte) von einer „intensivierten kontrollierten Insulin Therapie“ (ICT, Basis Bolus Prinzip) vorgenommen werden.

Eine Kohortenstudie mit mehr als 16.000 Patienten ergab, dass bei Typ 2 Diabetikern, die einmal wegen Hypoglykämie in die Klinik eingeliefert werden mussten, ein um 26 Prozent erhöhtes Demenzrisiko besteht. Bei zwei Einweisungen steigt das Risiko auf 80 Prozent, drei oder mehr schwere hypoglykämische Episoden bedeuten annähernd eine Verdopplung des Risikos [Whitmer RA, 2009; Ehgartner B, 2009].

Für schwere Hypoglykämien im Rahmen der ICT zeigt auch der IQWiG Abschlussbericht eine signifikante Reduktion durch Insulin Glargin. Von daher wäre im Hinblick auf eine Risiko-Nutzen Abwägung der Einsatz von Insulin Glargin im Rahmen der ICT insgesamt zu rechtfertigen.

Die Beschlussvorlage sieht allerdings die Identifikation einer Subgruppe mit erhöhtem Risiko für schwere Hypoglykämien vor und charakterisiert diese durch stattgefundene schwere Hypoglykämien (mehrere!) unter einer ICT in der Anamnese. Dieser kann durch eine Arbeit von Donnelly et al. [Donnelly LA, 2005] legitimiert werden, die zeigte, dass Hypoglykämien nach stattgehabten Hypoglykämien im Vormonat gehäuft auftreten. Allerdings negiert sie die Ergebnisse der oben genannten Studie, dass schon bei zwei schweren Hypoglykämien das Risiko einer Demenz auf 80% und mehr steigt [Whitmer RA, 2009; Ehgartner B, 2009].

Sanofi-Aventis regt auf der Basis der verfügbaren Evidenz an, nicht den Eintritt mehrerer gleichartiger Schadensereignisses als Selektionskriterium zu wählen, sondern das Nutzen-Risiko der Therapiealternativen im Allgemeinen oder eine durch Risikofaktoren charakterisierte Subgruppe von Patienten im Speziellen.“

Bewertung:

Der Ausnahmetatbestand des G-BA im Richtlinienentwurf, zu dem Stellung genommen wurde, bezog sich auf eine notwendige intensiviertere (nahe normoglykämische) Insulintherapie, d.h. mit dem Ziel der Erreichung niedriger normnaher Blutzucker- und HbA1c-Werte. Vorrangige therapeutische Konsequenz einer schweren Hypoglykämie ist die Prüfung der individuellen Therapieziele mit gegebenenfalls vorzunehmender Anpassung der Zielwerte.

Der G-BA hat vor dem Hintergrund, dass die Häufigkeit des Auftretens schwerer Hypoglykämien bei einer intensivierten, nahe normoglykämischen Insulintherapie deutlich höher ist einen Ausnahmetatbestand vorgesehen und damit den vom IQWiG für Insulin glargin festgestellten Hinweis auf Überlegenheit hinsichtlich schwerer Hypoglykämien aufgrund ihrer besonderen Tragweite und der Folgen für die betroffenen Patienten entsprechend berücksichtigt.

Dem Einwand des Stellungnehmers bezüglich der Formulierung, dass schwere Hypoglykämien bereits eingetreten sein müssen, wird jedoch gefolgt und der Ausnahmetatbestand auch unter Berücksichtigung der vorherigen Ausführungen dahingehend geändert, dass die Verordnungseinschränkung nicht gilt, wenn im Rahmen einer intensivierten Insulintherapie auch nach individueller Therapiezielüberprüfung und individueller Anpassung des Ausmaßes der Blutzuckersenkung in Einzelfällen ein hohes Risiko für schwere Hypoglykämien bestehen bleibt.

Zitat 14: Donnelly LA et al., Frequency and predictors of hypoglycaemia in Type 1 and insulin-treated Type 2 diabetes: a population-based study. Diabet Med 2005; 22: 749-755

Es handelt sich um eine Untersuchung aus einem bevölkerungsbezogenen Diabetes Register in Schottland. Von 691 zufällig ausgewählten Patienten mit Typ 1- oder Typ 2-Diabetes nahmen 267 an der Studie teil. Die Patienten sollten prospektiv die Anzahl milder oder schwerer Hypoglykämien in einem Beobachtungszeitraum von einem Monat dokumentieren. Ziel der Untersuchung war, potenzielle Risikofaktoren für Hypoglykämien herauszufinden. Beim Typ 2 Diabetes wurde für das Auftreten einer Hypoglykämie im vorhergehenden Monat und für die Dauer der Insulintherapie ein signifikanter Einfluss festgestellt.

Die dokumentierten Hypoglykämien in der genannten Untersuchung beruhen ausschließlich auf eigenen Angaben der Patienten, die in Tagebüchern eingetragen wurden. Folglich bestanden subjektive Einflussmöglichkeiten auf die festgestellten Ergebnisse. Eine schwere Hypoglykämie wurde ausschließlich mit dem

Erfordernis der Fremdhilfe definiert. Insgesamt wurden in erster Linie nicht schwere Hypoglykämien dokumentiert, 2% (14 Fälle) waren schwer. Insgesamt kamen fünf Fälle schwerer Hypoglykämien bei fünf Typ 2-Diabetikern vor, so dass die Fallzahl sehr gering ist. Festzustellen ist auch, dass die Beobachtungsdauer von einem Monat sehr kurz ist, was die Aussagekraft dieser Studie stark einschränkt. Auch sind weitere, in der Studie nicht untersuchte, Einflussfaktoren für das Auftreten von Hypoglykämien möglich.

Zusammenfassend besteht bei der Interpretation der Ergebnisse dieser Untersuchung eine sehr hohe Unsicherheit. Für eine valide Feststellung von Risikofaktoren für das Auftreten schwerer Hypoglykämien ist diese Arbeit daher aus methodischer Sicht nicht geeignet.

Beschluss:

Der Ausnahmetatbestand zu schweren Hypoglykämien wird wie folgt gefasst:

„Diese Regelungen gelten nicht für eine Behandlung mit Insulin glargin bei Patienten, bei denen im Rahmen einer intensivierten Insulintherapie auch nach individueller Therapiezielüberprüfung und individueller Anpassung des Ausmaßes der Blutzuckersenkung in Einzelfällen ein hohes Risiko für schwere Hypoglykämien bestehen bleibt.“

Wann ein hohes Risiko für schwere Hypoglykämien zum Beispiel bestehen kann, findet sich in den Anmerkungen zum Richtlinienentwurf.

17. Einwand:

Einschränkung auf schwere Hypoglykämien nicht sinnvoll

„Ganz grundsätzlich ist in diesem Kontext die Eingrenzung der Indikation für Insulin Glargin auf Patienten mit dem Nachweis von schweren Hypoglykämien zu diskutieren. Hypoglykämien jeglichen Schweregrades bergen klinische Risiken, beeinträchtigen die Lebensqualität und senken die Produktivität [Miller DR, 2007;

Davis S, 2004]. Auch symptomatische Hypoglykämien, die nicht der Fremdhilfe bedürfen, sind insbesondere durch ihren prädiktiven Wert für schwere Hypoglykämien in naher zeitlicher Reihenfolge [Donnelly LA, 2005] von großer klinischer Relevanz. Diese Sichtweise wurde durch den Leiter des IQWiG, Herrn Prof. Sawicki, auch auf der Tagung der Deutschen Diabetes Gesellschaft bestätigt.

Wie die Analysen des IQWiG Berichts zu Insulin Glargin und NPH Insulin gezeigt haben, vermag Insulin Glargin unabhängig vom gewählten NPH Vergleichsregime die Hypoglykämie-Häufigkeit zu senken. Lediglich der Zeitpunkt des gehäuftem Auftretens dieser Ereignisse wird durch die Spritzhäufigkeit des NPH Regimes variiert. Bei einmaliger NPH-Gabe abends ist mit mehr Hypoglykämien unter NPH-Insulin im Verlauf der Nacht zu rechnen, wohingegen die zweimalige NPH-Insulingabe zu mehr Hypoglykämien tagsüber führt. Dieser Effekt ist sowohl für basalunterstützte (Studienpool I des IQWiG-Berichts) wie Basis-Bolus-Insulinregime (intensivierte Therapie, ICT) nachweisbar (Studienpool IV,V).

Daher ist es unmittelbar verbunden mit dem Ziel der optimalen Stoffwechseleinstellung jegliche Hypoglykämie zu vermeiden (ADA, Diab Care 2005). Rechnet man die Ergebnisse der Langzeitstudie zum Vergleich von Insulin Glargin und NPH Insulin auf die Bevölkerung hoch, können bei einer Inzidenz von 3,5 Millionen Hypoglykämien pro Jahr bei Patienten mit insulinpflichtigem Typ 2-Diabetes in Deutschland pro Jahr ca. 1 Million Hypoglykämien vermieden werden.“

Bewertung:

Nicht schwere Hypoglykämien sind zwar als patientenrelevanter Endpunkt anzusehen und sollten bei der Behandlung des Diabetes mellitus nach Möglichkeit vermieden werden. Die entscheidenden Einflussfaktoren sind hier jedoch primär die individuelle Blutzuckereinstellung des Patienten (insbesondere die Zielwerte) und eine regelmäßige Patientenschulung mit Kooperation des Patienten.

Die Bewertung des IQWiG hat zu Insulin glargin für keines der verschiedenen Therapieschemata Belege für eine Überlegenheit gegenüber Humaninsulin hinsichtlich der Vermeidung nicht schwerer Hypoglykämien ergeben (IQWiG-Abschlussbericht S. 199, 282). Bezüglich nicht schwerer nächtlicher Hypoglykämien wurden vom IQWiG ein Beleg und ein Hinweis für einen Vorteil von Insulin glargin gezeigt, jedoch wurde in den Studien keine Anpassung der Injektionshäu-

figkeit von NPH-Insulin an individuelle Gegebenheiten vorgenommen, so dass die Vergleichbarkeit der Gruppen eingeschränkt war.

Das IQWiG weist in seinem Abschlussbericht bezüglich nicht schwerer Hypoglykämien auf die hohe Messunsicherheit hin. Hypoglykämie-assoziierte Symptome sind zumeist unspezifisch und werden individuell unterschiedlich in Art und Schweregrad wahrgenommen. Aber auch solche Hypoglykämien, die allein über eine Blutzuckermessung definiert sind, werden als nicht ausreichend aussagesicher angesehen (S. 170 IQWiG-Abschlussbericht). Daher hat das IQWiG bei der Auswertung der Studien nur eine Kombination aus beidem als ausreichend aussagesicher eingestuft.

Leichte Hypoglykämien sind im Hinblick auf den Schweregrad des Ereignisses deutlich von den schweren Hypoglykämien abzugrenzen. Leichte Hypoglykämien treten in der Behandlung des Diabetes mellitus insbesondere mit Insulin regelhaft bei jedem Patienten auf, bedürfen aber keiner Behandlung durch Dritte und die Häufigkeit des Auftretens kann durch die bereits genannten Maßnahmen wie der individuellen Anpassung der Blutzuckerzielwerte und der Schulung der Patienten entscheidend vermindert werden.

Der G-BA hat bezüglich schwerer Hypoglykämien einen Ausnahmetatbestand vorgesehen und damit den vom IQWiG für Insulin glargin festgestellten Hinweis auf eine mögliche Überlegenheit hinsichtlich schwerer Hypoglykämien aufgrund ihrer besonderen Tragweite und der Folgen für die Patienten entsprechend abgebildet.

Dass symptomatische Hypoglykämien einen prädiktiven Wert für schwere Hypoglykämien haben, ist zumindest durch die vorgelegte Studie von Donnelly LA, 2005 nicht ausreichend belegt (zur Studie von Donnelly LA, 2005, siehe Bewertung zu Einwand 16)

Beschluss:

Keine Änderung

18. Einwand:

Keine Übereinstimmung des G-BA Beschlusses mit den aktuellen Leitlinien

[...]

„Die Studienbasis der wissenschaftlichen Leitlinien unterscheidet sich erheblich von der zu engen Studienselektion der Nutzenbewertung des IQWiG. Damit wird die Entscheidungsbasis von vornherein in unzulässiger Weise eingengt. Der Vergleich mit anderen Behandlungskonzepten der gleichen Eskalationsstufe ist für eine ausgewogene und sachgerechte Entscheidung zu beachten. Im Vergleich zur supplementären Insulintherapie wurden deutliche Reduktionen symptomatischer und schwerer Unterzuckerungen ebenso beschrieben [Bretzel 2008; Kazda 2006] wie im Vergleich zu der Behandlung mit Mischinsulinen [Janka 2005]. In dem HTA von Health Econ ist der Nachweis über Metaanalysen der verfügbaren Studien geführt worden [Rohrbacher 2009].“

Bewertung:

ZITAT 9: Bretzel et al., Once-daily basal insulin glargine versus thrice-daily prandial insulin lispro in people with type 2 diabetes on oral hypoglycaemic agents (APOLLO): an open randomised controlled trial. Lancet 2008 Mar 29;371(9618):1073-84

Es handelt sich um eine Vergleichsstudie von Insulin glargin mit einmal täglicher Applikation und der dreimal täglichen Gabe von Insulin lispro. Die Studie ist daher nicht für die Nutzenbewertung langwirksamer Insulinanaloga gegenüber Humaninsulin geeignet.

ZITAT 28: Kazda C et al., Prandial insulin substitution with insulin lispro or insulin lispro mid mixture vs. basal therapy with insulin glargine: a randomized controlled trial in patients with type 2 diabetes beginning insulin therapy. J Diabetes Complications 2006 May-Jun;20(3):145-5

Es handelt sich um eine Vergleichsstudie mit Insulin lispro und Insulin glargin. Die Studie ist daher nicht für die Nutzenbewertung langwirksamer Insulinanaloga gegenüber Humaninsulin geeignet.

ZITAT 27: Janka et al., Comparison of basal insulin added to oral agents versus twice-daily premixed insulin as initial insulin therapy for type 2 diabetes. Diabetes Care 2005 Feb;28(2):254-9

In dieser Studie wurde eine mit Insulin glargin unterstützte orale Therapie mit einer Behandlung mit Mischinsulin verglichen. Die Studie kann nicht zur Nutzenbewertung langwirksamer Insulinanaloga im Vergleich zu Humaninsulin herangezogen, da beim Einsatz von Mischinsulinen die Vergleichbarkeit nicht gewährleistet ist. Lang wirkende Insulinanaloga können in einem adäquaten Vergleich zur Klärung der genannten Fragestellung nur mit intermediär wirkenden Humaninsulinen verglichen werden.

ZITAT 42: Rohrbacher et al., Wirksamkeit, Sicherheit, Wirtschaftlichkeit und Lebensqualitätsaspekte von Insulin glargin zur Behandlung von Typ-1 und Typ-2 Diabetespatienten in Deutschland. HTA Report 2009. Health Econ, Basel. Sanofi Aventis Deutschland GmbH: data on file

Es handelt sich um einen von der Sanofi-Aventis Deutschland GmbH in Auftrag gegebenen HTA-Bericht des privaten Auftragsforschungsinstitutes Health Econ.

Insgesamt wurden in dem HTA-Bericht 10 Studien und zwei Subgruppenvergleiche zu Insulin glargin im Vergleich zu NPH-Insulin in der Behandlung des Typ 2 Diabetes ausgewertet.

Die Ergebnisse des HTA-Berichtes decken sich im Wesentlichen mit denen des IQWiG:

- Insulin glargin und NPH-Insulin sind hinsichtlich der Absenkung des HbA1c-Wertes vergleichbar.

Dies entspricht den Ergebnissen des IQWiG.

- Bezüglich schwerer Hypoglykämien zeigen beide Wirkstoffe auf der Grundlage von sechs Studien ein vergleichbares Risiko. Die 5-Jahres-Studie 4016 zeigt einen Vorteil von Insulin glargin.

Dies entspricht im Wesentlichen den Ergebnissen des IQWiG.

- Geringeres Auftreten von nächtlichen und nächtlich schweren Hypoglykämien unter Insulin glargin

Ein Beleg und Hinweis für eine Überlegenheit wurde für nicht schwere nächtliche Hypoglykämien auch vom IQWiG festgestellt. Weiterhin zeigte sich ein Hinweis auf Überlegenheit bezüglich schwerer Hypoglykämien (nächtlich und gesamt). Jedoch wird im IQWiG-Bericht darauf hingewiesen, dass es sich bei den betreffenden Studien um eine nicht optimierte Anwendung von NPH-Insulin handelt.

- Vorteil von Insulin glargin bezüglich nicht schwerer Hypoglykämien bei einem Blutzuckergrenzwert von < 75 mg/dl.

Dies wurde auch vom IQWiG festgestellt, jedoch wurde der Effekt als zu klein eingestuft, um nicht allein durch Bias erklärt zu werden. Darüber hinaus handelt es sich um die nicht optimierte Gabe von NPH-Insulin. In der gemeinsamen Betrachtung nicht schwerer Hypoglykämien und der langfristigen Blutzuckersenkung ergaben sich keine signifikanten Unterschiede.

- In den IPD-Metaanalysen zeigte sich bei nicht schweren Hypoglykämien tagsüber sowohl bei einem Blutzucker < 36 mg/dl als auch < 70 mg/dl nur in der Studie 4016 ein statistisch signifikanter Vorteil von Insulin glargin.

Auch die IPD-Analysen des IQWiG zeigen bezüglich nicht schwerer Hypoglykämien am Tage keine Änderung gegenüber den aggregierten Daten. Die Effekte in der Studie 4016 wurden als nicht hinreichend groß genug eingestuft.

- Keine Unterschiede im Hinblick auf das Auftreten unerwünschter Arzneimittelwirkungen

Dies entspricht den Ergebnissen des IQWiG-Berichtes.

- Bezüglich der Parameter Lebensqualität und Behandlungszufriedenheit werden die Ergebnisse als nicht einheitlich beschrieben. Darüber hinaus lagen sieben der zehn identifizierten Studien nur als Abstract vor. Eine abschließende Bewertung konnte daher nicht erfolgen.

Vom IQWiG wurden weder Belege noch Hinweise auf mögliche Vorteile einer der Therapieoptionen gefunden.

- Bezüglich Insulin detemir sind keine Unterschiede bezüglich HbA1c-Wert und dem Auftreten von Hypoglykämien im Vergleich zu Humaninsulin festzustellen. Die Abnahme des Körpergewichts unter Insulin detemir ist zwar statistisch signifikant, wird allerdings absolut gesehen als gering eingestuft.

Im IQWiG-Bericht finden sich Hinweise auf Vorteile von Insulin detemir bezüglich nicht schwerer nächtlicher und nicht schwerer Hypoglykämien insgesamt.

Die Relevanz einer geringeren Gewichtszunahme unter Insulin detemir wird auch vom IQWiG als unklar bewertet.

Im vorgelegten Bericht von Health Econ wird die Schlussfolgerung gezogen, dass „diese Vorteile gemeinsam mit der Flexibilität hinsichtlich des Applikationszeitpunktes und der täglichen Einmalgabe entscheidend dazu beitragen könnten, im Rahmen einer basalunterstützten oralen Therapie Patienten mit Typ-2 Diabetes mellitus den Einstieg in eine Insulintherapie zu erleichtern“. Dieser zurückhaltenden Formulierung im Fazit ist zu entnehmen, dass die Autoren ebenfalls nur von Hinweisen auf Vorteile von Insulin glargin ausgehen.

Beschluss:

Keine Änderung

19. Einwand:

„Der Beschluss des G-BA weist erhebliche Unterschiede zu den Leitlinien und auch zum HTA in der Priorisierung der verschiedenen Insulinbehandlungsoptionen auf. Der G-BA setzt dem Einsatz von langwirksamen Insulinanaloga voraus, dass unter Humaninsulin bereits schwere Unterzuckerungen aufgetreten sind. National und international wird als Voraussetzung für den Einsatz langwirksamer Insulinanaloga das Auftreten symptomatischer Unterzuckerungen beschrieben; in keiner Leitlinie ist die schwere Unterzuckerung die Voraussetzung für einen Insulinwechsel. Alle medizinisch wissenschaftliche Fachgesellschaften sehen einen Behandlungsversuch mit langwirksamen Insulinanaloga nach dem Auftreten symptomatischer Unterzuckerungen vor.“

Bewertung:

ZITAT 2: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Empfehlungen zur antihyperglykämischen Therapie des Diabetes mellitus Typ 2, Arzneiverordnung in der Praxis, Band 36, Sonderheft 1, 2009

Folgende Ausführungen sind zu langwirksamen Insulinanaloga zu finden:

- „Klinische Studien zum Typ 2-Diabetes belegen eine dem NPH-Insulin vergleichbare blutzuckersenkende Wirkung (HbA1c) von Insulin glargin und Insulin detemir.“
- „Kontrollierte klinische Studien zu relevanten klinischen Endpunkten liegen für langwirkende Analoginsuline nicht vor.“
- „Weitgehend konsistent zeigen sich als Ergebnis in der Überzahl der Studien, Metaanalysen und Reviews weniger nächtliche Hypoglykämien mit den Insulinen Glargin oder Detemir als unter NPH-Insulin. Konsistente Unterschiede im Auftreten von schweren Hypoglykämien ließen sich anhand der vorliegenden Daten nicht sichern.“

- "Langwirkende Insulinanaloga sollten nicht primär zur Routinebehandlung bei Typ-2-Diabetikern eingesetzt werden. Ihr Einsatz empfiehlt sich jedoch bei solchen Patienten, die der Hilfe bei der Insulinapplikation bedürfen, bei Patienten, die durch symptomatische Hypoglykämien beeinträchtigt sind und bei älteren oder pflegebedürftigen Patienten, die langwirksame Insulinanaloga wie Insulin glargin nur einmal anstatt zwei- oder dreimal am Tag NPH-Insulin applizieren müssten. Ein praktischer Vorteil in der Einstellung älterer Patienten besteht zudem darin, dass die langwirkenden Analoginsuline nicht resuspendiert werden müssen."

ZITAT 12: Deutsche Diabetes Gesellschaft, Medikamentöse antihyperglykämische Therapie des Diabetes mellitus Typ 2. Update der Evidenzbasierten Leitlinie der Deutschen Diabetes-Gesellschaft, http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/redaktion/mitteilungen/leitlinien/EBL_Dm_Typ2_Update_2008.pdf [Zugriff 08.07.2009]

Folgende Ausführungen sind zu langwirksamen Insulinanaloga in dem Update der Leitlinie zu finden:

- „Es konnte kein Unterschied zwischen NPH-Insulin und Insulin glargin in der HbA1c-Senkung festgestellt werden, jedoch war unter Insulin glargin die nächtliche Hypoglykämierate reduziert. Ein Vorteil von Insulin glargin kann auch darin gesehen werden, dass es aufgrund der gleichmäßigen 24-Stundenwirkung zu jeder Tageszeit (aber immer zur gleichen Zeit) injiziert werden kann (Fritsche et al., 2003, EK Ib).“
- Bezüglich Insulin detemir „zeigte sich kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Stoffwechseleinstellung und des Auftretens von Hypoglykämien. Die Therapie mit Detemir war jedoch von einer signifikant geringeren Gewichtszunahme begleitet (1,0 kg versus 1,8 kg bei NPH). Eine weitere Studie [Raslova et al., 2004, EK IIb] zeigte eine 38% relative Risikoreduktion der nächtlichen Hypoglykämien. Auch in dieser Studie fiel die Gewichtszunahme mit Detemir um ca. 1kg geringer aus als unter NPH-Insulin.“
- „Eine kürzlich publizierte Cochrane-Metanalyse zeigte, dass bei gleichem HbA1c, die Frequenz nächtlicher Hypoglykämien bei Typ 2 Diabetikern unter langwirksamen Insulinanaloga im Vergleich zu NPH um 34% (Insulinglargin) bzw. 37% (Insulindetemir) reduziert ist [Horvath K et al., 2007, EK Ia].“
- „Endpunkt-Studien zu langwirksamen Insulinanaloga liegen bisher nicht vor.“

- Der Einsatz von langwirksamen Insulinanaloga empfiehlt sich insbesondere bei solchen Patienten, die unter NPH-Insulin Hypoglykämien haben und die einer einfachen Insulinanwendung (kein Mischen wie bei NPH-Insulinen) bedürfen.

Dem Stellungnehmer ist zwar zuzustimmen, dass die zitierten Leitlinien oder Empfehlungen nicht das Auftreten schwerer Hypoglykämien als Voraussetzung für die Anwendung von Insulinanaloga empfehlen. Jedoch unterscheidet sich auch die Datenbasis der verfügbaren Leitlinien sowohl untereinander als auch von der des IQWiG-Berichtes. Darüber hinaus ist die Methodik der Erstellung von Leitlinien von der einer IQWiG-Nutzenbewertung zu unterscheiden.

In den genannten Leitlinien/Empfehlungen wird auf Vorteile hinsichtlich nächtlicher Hypoglykämien hingewiesen. Auch im Abschlussbericht des IQWiG wird die Verminderung nächtlicher Hypoglykämien als Beleg für einen Vorteil gewertet, allerdings zeigte sich dieser Vorteil in der optimierten Anwendung von NPH-Insulin, die üblicherweise erfolgt, nicht. Dass Unterschiede in der Anwendung bzw. im Injektionszeitpunkt einen Zusatznutzen darstellen könnten, ist durch die bewerteten RCTs im Zusammenhang mit einer Erhöhung der Lebensqualität nicht belegt. Ein möglicher Vorteil einer geringeren Gewichtszunahme unter Insulin detemir wird im IQWiG-Bericht diskutiert, fraglich ist die klinische Relevanz des gefundenen Unterschieds und die Nachhaltigkeit des Effektes.

Auf das Fehlen von randomisierten, kontrollierten Studien mit klinisch relevanten Endpunkten wird in beiden Leitlinien/Empfehlungen hingewiesen. Diese Studien sind jedoch für den Nachweis eines Zusatznutzens von entscheidender Bedeutung.

ZITAT 36: National Institute for Health and Clinical Excellence Type 2 diabetes. The management of type 2 diabete. NICE clinical guideline 66, 2008

ZITAT 37: National Institute for Health and Clinical Excellence, Type 2 diabetes: newer agents. Type 2 diabetes: newer agents for blood glucose control in type 2 diabetes. NICE short clinical guideline 87, 2009

Empfehlungen der NICE clinical guideline 66 (2008):

“Preferably begin with human NPH insulin, taken at bed-time or twice daily according to need.

- Consider, as an alternative, using a long-acting insulin analogue (insulin glargine) for a person who falls into one of the following categories:
 - Those who require assistance from a carer or healthcare professional to administer their insulin injections.
 - Those whose lifestyle is significantly restricted by recurrent symptomatic hypoglycaemic episodes.
 - Those who would otherwise need twice-daily basal insulin injections in combination with oral glucose-lowering medications.”

“Offer a trial of insulin glargine if a person who has started with NPH insulin experiences significant nocturnal hypoglycaemia.”

Auf S. 144 der Guideline 66 finden sich folgende Ausführungen, in denen das NICE auch auf Probleme der Treat-to-target-Studien, in den NPH-Insulin einmal täglich abends gegeben wurde, hinweist und auch die klinische Relevanz der gefundenen Unterschiede bezüglich nächtlicher Hypoglykämien im Rahmen der Diabetesbehandlung insgesamt kritisch hinterfragt:

“The strongest of the new evidence for insulin starters appeared to relate to comparisons with NPH insulin, and of these the data on comparison with once daily (bedtime) human NPH insulin was the most novel. It was noted that these treat-to-target studies have the problem, given their limited duration, of driving control in the compared groups towards the same levels, and indeed pre-breakfast glucose levels and HbA1c were similar for insulin glargine and NPH, at similar insulin doses. The differences in nocturnal hypoglycaemia were convincing, if small in absolute terms. Despite post hoc analyses of the relationship between HbA1c and nocturnal hypoglycaemia showing convincing advantage of insulin glargine over NPH insulin, it was impossible to determine what the balance of advantage between the two measures

would be in real clinical practice, where differences in hypoglycaemia tend to drive differences in insulin dosage and thus overall blood glucose control (which would be to the advantage of the longacting analogue). Although not the subject themselves of a randomised comparison, the approaches used in the treat-to-target studies of active dose titration in the context of appropriate education, selfmonitoring and support were an important means of obtaining optimal blood glucose control whatever insulin was employed." (*Unterstreichungen ergänzt*)

In der NICE short clinical guideline 87 von Mai 2009, welche die Guideline 66 teilweise ersetzt finden sich folgende Empfehlungen:

1.7.2.4 Begin with human NPH insulin injected at bed-time or twice daily according to need.

- Consider, as an alternative, using a long-acting insulin analogue (insulin detemir, insulin glargine) if:
 - ~ the person needs assistance from a carer or healthcare professional to inject insulin, and use of a long-acting insulin analogue (insulin detemir, insulin glargine) would reduce the frequency of injections from twice to once daily, or
 - ~ the person's lifestyle is restricted by recurrent symptomatic hypoglycaemic episodes, or
 - ~ the person would otherwise need twice-daily NPH insulin injections in combination with oral glucose-lowering drugs, or
 - ~ the person cannot use the device to inject NPH insulin.

1.7.2.5 Consider switching to a long-acting insulin analogue (insulin detemir, insulin glargine) from NPH insulin in people:

- who do not reach their target HbA1c because of significant hypoglycaemia, or
- who experience significant hypoglycaemia on NPH insulin irrespective of the level of HbA1c reached, or
- who cannot use the device needed to inject NPH insulin but who could administer their own insulin safely and accurately if a switch to a long-acting insulin analogue were made, or
- who need help from a carer or healthcare professional to administer insulin injections and for whom switching to a long-acting insulin analogue would reduce the number of daily injections. [new 2009]

Im zugehörigen Technology assessment report (NICE short clinical guideline 87 appendices – Type 2 diabetes: newer agents) wird folgende Bewertung vorgenommen (S. 172-173):

Discussion:

“A significant reduction in nocturnal hypoglycaemia was associated with both glargine and detemir treatment, but the effect size is not clear from the reviews. The reduction in nocturnal hypoglycaemia both for glargine and detemir was confirmed by our meta-analysis. Some reduction in overall or symptomatic hypoglycaemia was also seen with glargine or detemir, but this was not consistent for all trials. Our meta-analysis did however show a significant reduction in overall hypoglycaemia for both glargine and detemir and for symptomatic hypoglycaemia for glargine (not reported for detemir). In many trials, severe hypoglycaemia did not occur frequently enough to allow a meaningful statistical analysis.

Glycaemic excursions were reported infrequently but where reported, no consistent differences between glargine or detemir and NPH insulin were seen. Total daily doses of insulin and health related quality of life (or patient satisfaction) were reported too infrequently to allow any conclusions.”

Conclusions:

“Glargine and detemir are equivalent to NPH in terms of glycaemic control as reflected in HbA1c, but have modest advantages in terms of hypoglycaemia, especially nocturnal.

There is little to choose between the two analogues. Detemir, when used once daily, may be associated with marginally less weight gain, but this is unlikely to be clinically significant. It requires a higher daily dose than glargine which will have cost implications.”

Sinngemäß ist diesen Ausführungen zu entnehmen, dass das NICE auch in seiner aktualisierten Leitlinie bezüglich der festgestellten Evidenz die Vorteile der Insulinanaloga zusammenfassend nur als mäßig einstuft.

Bezüglich der nächtlichen Hypoglykämien unterscheidet sich die Bewertung nicht von der des IQWiG. In der Bewertung des IQWiG wurde für nächtliche Hypoglykämien ebenfalls ein Beleg für einen Vorteil festgestellt. Das IQWiG bewertet aber die Aussagekraft der Studien mit nur einmal täglicher NPH-Gabe im Sinne einer nicht optimierten Therapie als sehr eingeschränkt, da es sich nicht um einen fairen Vergleich handelt. In der optimierten NPH-Anwendung zeigte sich kein Vorteil.

Auch das NICE weist in der Leitlinie von 2008 auf methodische Probleme der Treat-to-target-Studien mit einmal täglicher NPH-Insulin-Gabe hin und auf den Umstand, dass die Verminderung von Hypoglykämien in erster Linie durch die Form der gesamten Behandlung mit Schulung der Patienten und Selbstkontrolle als durch die Wahl eines speziellen Insulins erreicht wird. Die Größe des Effekts hinsichtlich nächtlicher Hypoglykämien wird vom NICE als unklar bewertet.

Darüber hinaus sind aufgrund nicht vorhandener Daten keine Aussagen zu Lebensqualität und Behandlungszufriedenheit möglich.

Bezüglich der Empfehlungen in der Leitlinie des NICE zur Anwendung von Insulinanaloga ist auch darauf hinzuweisen, dass es sich um Konsensusempfehlungen handelt, die sich nicht ausschließlich aus der gefundenen Evidenz herleiten. In der Bewertung der Studien findet sich, wie bereits ausgeführt, eine kritische Auseinandersetzung mit den festgestellten Ergebnissen zu möglichen Vorteilen von langwirksamen Insulinanaloga.

Beschluss:

Keine Änderung

20. Einwand:

Fairer Vergleich im Rahmen klinischer Studien

[...]

„Die DDG empfiehlt für die Initiierung der Insulintherapie: „In dieser Phase der Erkrankung ist der Stoffwechsel der Patienten zumeist durch Nüchtern-Glukosewerte charakterisiert, die oberhalb des Zielwertes von 100 mg/dl liegen, da die endogene Glukoseproduktion nicht mehr ausreichend durch endogenes Insulin supprimiert ist. Ziel der Insulintherapie ist es, diesen Mangel auszugleichen. Dazu bieten sich Basalinsuline an, die vor der Nacht injiziert werden und dadurch die endogene Glukoseproduktion hemmen. Die Dosis dieser Basalinsuline wird unter Vermeidung nächtlicher Hypoglykämien so titriert, bis ein Nüchtern-BZ von 100 mg/dl erreicht ist (Härtegrad A). Falls darunter die BZ-Werte auch tagsüber normnah sind, ergibt sich aktuell kein Bedarf für eine Insulininjektion am Tage.“

Da die Glykämie keine relevanten Unterschiede zwischen den mit NPH-Insulin behandelten Diabetikern im Vergleich zum Glargin Arm aufwies entsprach das Studiendesign sowohl dem Konsens der Fachkreise als auch der mehrheitlich in Deutschland angewendeten Insulingabe von Verzögerungsinsulinen.

[...]

Die AkdÄ-Therapieempfehlung führt zur Frage der abendlichen Gabe dazu aus: „Verzögerungsinsuline sollten in der Lage sein, die Insulin-Basalsekretion zu imitieren. NPH-Insulin ist dafür aber nur bedingt geeignet, weil es ein Wirkungsmaximum mehrere Stunden nach der Injektion aufweist. Diese Eigenschaft ist für das Risiko nächtlicher Hypoglykämien verantwortlich. Die langwirksamen Analoginsuline Glargin und Detemir weisen ein flacheres Wirkprofil als NPH-Insulin auf. Das unter NPH-Insulin beobachtete Wirkmaximum tritt nicht auf oder ist deutlich weniger ausgeprägt. Dies lässt ein geringeres Risiko nächtlicher Hypoglykämien erwarten.“

[...]

Es liegt zudem eine Langzeitstudie (4016) vor, die eine zweimal tägliche Gabe und entsprechend der Leitlinien auch den Wechsel von BOT auf eine ICT zugelassen hat. Unter diesem Studiendesign wurden die Vorteile von Insulin glargin, die Reduktion der Unterzuckerungsfrequenz bestätigt. Die Vorteile verschoben

sich im Tagesverlauf durch die zusätzliche morgendliche Gabe von NPH Insulin von der Nacht auf den Tag. Meta-Analysen weisen auf der Basis individueller Patientendaten die Vorteile von Lantus im Vergleich zu NPH-Insulin zudem klar nach [Rosenstock 2009; Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2009]

[...]

Beide Leitlinien sind zudem in wesentlichen Teilen konform zum Konsens der ADA/EASD [Nathan DM 2009] und auch der Guidance Nr.66 und der Short clinical guideline 87 der NICE [National Institute for Health and Clinical Excellence 2008 & 2009]. Jeweils wird das Auftreten symptomatischer Unterzuckerungen als Grund für einen Behandlungsversuch mit Insulin Glargin beschrieben. Die geringere Frequenz der Unterzuckerungen wird allgemein als Vorteil anerkannt:

[...]

Im Rahmen einer Versorgungsforschungsstudie [Hauner H 2009] wurde gezeigt, dass ca. 60 Prozent der mit NPH-Insulin behandelten Diabetiker einmal täglich das auf Humaninsulin basierende Verzögerungsinsulin verwenden. Die evidenzbasierte Leitlinie der DDG vom Oktober 2008 empfiehlt unter 1.2.2.7 Kombinationstherapie Insulin und orale Antidiabetika:“Üblicherweise werden langwirksame Sulfonylharnstoffe (Glibenclamid oder Glimepirid) ein- oder zweimal täglich und ein langwirksames Insulin als Bedtime-Dosis gegeben.“ [Deutsche Diabetes Gesellschaft 2008]. Somit sind die vom IQWiG vorgebrachten Gründe für die Nicht-Anerkennung der positiven Studienergebnisse nicht haltbar. Der G-BA hat entsprechend die Vermeidung symptomatischer und schwerer nächtlicher Unterzuckerungen als Vorteil einer BOT mit Insulin Glargin anzuerkennen.“

Bewertung:

Die Empfehlung der DDG schließt eine Erhöhung der Applikationsfrequenz von NPH-Insulin keinesfalls aus, sondern sieht bei nicht normnahen Blutzuckerwerten am Tage den Bedarf zusätzlicher Applikationen.

In der Empfehlung der AkdÄ heißt es im Folgesatz des in der Stellungnahme zitierten Textabschnittes: „NPH-Insulin besitzt eine relativ kurze Wirkungsdauer und muss ein- bis dreimal am Tag gespritzt werden. Die Analoga Insulin detemir und Insulin glargin wirken länger, sodass sie täglich nur ein- bis zweimal (Detemir) oder einmal (Glargin) injiziert werden müssen.“

In den vom IQWiG bewerteten Studien war eine solche Anpassung von vorneherein nicht möglich. Eine Anpassung der Dosierung (Menge des Insulins und Applikationsfrequenz) ist jedoch auch durch die entsprechenden Fachinformationen vorgegeben. Danach ist die Dosierung für NPH-Insulin individuell festzulegen.

Die Ergebnisse der genannten Langzeitstudie 4016 sind vom G-BA in Form eines Ausnahmetatbestands umgesetzt worden. Aus dieser Studie ergab sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Insulin glargin in Bezug auf die gemeinsame Betrachtung von schweren Hypoglykämien und der langfristigen Blutzuckersenkung.

ZITAT 35: Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, Zinman B American Diabetes Association; European Association for Study of Diabetes, Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetes Care 2009 Jan;32(1):193-203

Im Konsensuspapier der American Diabetes Association und der European Association for the Study of Diabetes heißt es zu langwirksamen Insulinanaloga: „Insulin analogues with longer, nonspeaking profiles decrease the risk of hypoglycemia modestly compared with NPH [...]“. Vorteile im Hinblick auf Hypoglykämien werden also als mäßig eingestuft. Weitere detaillierte Ausführungen finden sich nicht. Im Behandlungsalgorithmus sind langwirksame Insulinanaloga nicht explizit aufgeführt.

Zur NICE clinical guideline siehe Bewertung zu Einwand 19.

ZITAT 21: Hauner H, Kohlmann T, Landgraf W, Holle R, Pirk O, Scholten T

Costs of antihyperglycemic drugs and consumables and treatment satisfaction in patients with type 2 diabetes. Results of the health care research study LIVE-DE (long-acting insulin glargine compared with NPH insulin in Germany)

Dtsch Med Wochenschr 2009 Jun;134(23):1207-13

Es handelt sich um eine retrospektive, nicht-interventionelle Querschnittsstudie zur Ermittlung des diabetesbezogenen Kosten sowie Daten zur Patientenzufriedenheit von Typ 2-Diabetikern.

Als Injektionsfrequenz für Basalinsulin wird als Mittelwert bei NPH-Insulin 1,5 mit Standardabweichung 0,8 angegeben.

Die Angaben in dieser Publikation stehen nicht im Widerspruch zu den Ausführungen im IQWiG-Abschlussbericht, wonach die mehr als einmal tägliche Gabe von NPH-Insulin üblich und im Sinne einer optimierten Anwendung bei einem großen Teil der Patienten notwendig ist (IQWiG-Abschlussbericht S. 320). In den ausgewerteten Studien war eine Anpassung der Applikationsfrequenz an die individuelle Situation jedoch von vorneherein nicht vorgesehen. Insofern ist es nachvollziehbar, dass das IQWiG die Interpretation und Übertragbarkeit der Ergebnisse dieser Studien auf die deutsche Versorgungssituation kritisch bewertet.

Beschluss:

Keine Änderung

21. Einwand:

Versorgungsalltag

„Aus der Nutzenbewertung des IQWiG und dem zur Anhörung gestellten Beschluss des G-BA ist nicht erkennbar, dass die langwirksamen Insulinanaloge mit den gemäß den Leitlinien empfohlenen therapeutischen Alternativen verglichen worden sind.

[...]

Vom IQWiG Abschlussbericht wurden wegen zu eng definierter Einschlusskriterien Studien die präprandial kurzwirksames Insulin im Vergleich zu Verzögerungsinsulin zur Nacht ausgeschlossen. Zwei vergleichende Studien zu Insulin glargin versus Insulin lispro haben nachgewiesen, dass bei vergleichbarer Blutzuckerkontrolle eine deutliche Reduktion der Unterzuckerung bei gleichzeitig erhöhter Lebensqualität erreicht werden kann [Bretzel 2008; Kazda 2006]. In einem in der Schweiz verfassten HTA [Rohrbacher 2009] ist der Vorteil ausgewertet und berichtet worden.

[...]

Die Gabe von Mischinsulinen stellt ebenfalls eine verbreitete Behandlungsalternative zur Gabe von Verzögerungsinsulinen nach Versagen der oralen antidiabetischen Therapie dar.“

Bewertung:

Das Ziel der Nutzenbewertung war der Vergleich einer langfristigen Behandlung mit einem langwirksamen Insulinanalogon zu einer Behandlung mit einer Zubereitung eines auf Humaninsulin basierenden Verzögerungsinsulins und die vergleichende Nutzenbewertung langwirksamer Insulinanaloge untereinander.

Auf Basis dieser Fragestellung hat das IQWiG die Literaturrecherche durchgeführt.

Ziel der Nutzenbewertung war es nicht, verschiedene Therapieschemata untereinander zu vergleichen, sondern anhand randomisierter, kontrollierter Studien langwirksame Insulinanaloga mit auf Humaninsulin basierenden Verzögerungsinsulinen zu vergleichen.

Daraus ergibt sich auch, dass das IQWiG Studien mit der Verwendung von Mischinsulinen nicht eingeschlossen hat, da ein adäquater Vergleich zur Beantwortung der genannten Fragestellung nicht mehr möglich wäre, weil diese Präparate zusätzlich kurzwirksames Insulin enthalten. Effekte zu den untersuchten Zielgrößen können dann nicht mehr eindeutig auf die langwirksamen Insuline zurückgeführt werden.

Beschluss:

Keine Änderung

22. Einwand:

Adjustierte Entscheidungsgrenzen

[...]

„Unter Verweis auf die vermeintliche Subjektivität des Endpunktes (Kombination aus Hypoglykämie-assoziierten Symptomen und bestätigender Blutzuckermessung unterhalb eines bestimmten Wertes) und eine Arbeit zu meta-epidemiologischen Studien von Wood [Wood 2008] gibt das IQWiG an, der vorhandene Unterschied (OR 0,68) wurde „als zu klein angesehen, um nicht allein durch Bias erklärt zu werden“. Begründet wird dies mit dem subjektiven Charakter des Endpunkts und der daraufhin neu eingeführten sogenannten „adjustierten Entscheidungsgrenze“ von 0,75 die vom Konfidenzintervall (0,55 bis 0,83) überkreuzt werde.

Mit dieser weltweit erstmalig konstruierten und eingesetzten „adjustierten Entscheidungsgrenze“ ersetzt der Bericht die in der Statistik den Standard darstellende Neutrallinie, die bei einer OR von 1 angesiedelt ist und die Gleichheit beider Raten markiert. Wenn das 95% Konfidenzintervall die Neutrallinie nicht schneidet, liegt formale Signifikanz auf dem Alpha-Level von 0,05 vor. Diese Situation ist hier gegeben, der Bericht akzeptiert aber nicht die formale Signifikanz der Überlegenheit von Insulin Glargin gegenüber NPH Insulin, sondern führt eine neue Grenze ein.“

Bewertung:

Siehe auch Bewertung zu Einwand 1

Unabhängig von dem methodischen Vorgehen des IQWiG im Hinblick auf die Bewertung von Ergebnissen nicht verblindeter Studien mit subjektiv beeinflussten Parametern wie nicht schweren Hypoglykämien und damit nach den Grundsätzen der evidenzbasierten Medizin methodisch unzureichender Studien, handelt es sich bei der vom Stellungnehmer angeführten Meta-Analyse aus dem IQWiG-Abschlussbericht (S. 176) um die Zusammenfassung der Studien, in denen NPH-Insulin in einer nicht optimierten Therapieform angewendet wurde. Insofern sind die Ergebnisse dieser Studien auch aus diesem Grund nicht als belegter Zusatznutzen von Insulin glargin zu werten.

In Bezug auf die Einzelstudien ist darauf hinzuweisen, dass nur eine der vier Studien, die in die Meta-Analyse eingingen, signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen zeigte.

Beschluss:

Keine Änderung

23. Einwand:

Zusammenfassung und kritische Würdigung der zugrunde liegenden Arbeit von Wood

[...]

„Eine von mehreren Analysen der Wood-Arbeit [Wood 2008] war der Vergleich von in der Arbeit willkürlich gewählten Definitionen von objektiven bzw. subjektiven Endpunkten. Nur in solchen Studien mit subjektiven Endpunkten fand sich ein Hinweis auf günstigere Ergebnisse bei nicht-verblindeten Studien. Das Verhältnis der Odds Ratios betrug im Mittel 0,75. Mit einer Wahrscheinlichkeit von 95% liegt der wahre Wert für diesen Schätzer zwischen 0,61 und 0,82. Allerdings war die Heterogenität dieses Effektes zwischen den einzelnen Studien beträchtlich bis hin zu vollständig fehlendem Effekt, was die behauptete Validität eines solchen gemittelten Wertes weiter in Frage stellt.

[...]

Da diese Abweichung nur bei Studien mit von Wood [Wood 2008] als subjektiv eingestuftem Endpunkt nachweisbar war, wird die Definition von Subjektivität in der Arbeit von Wood relevant: „... included patient reported outcomes, physician assessed disease outcomes (such as vascular events, pyelonephritis, or respiratory distress syndrome), measures combined from several outcomes, and withdrawals or study dropouts. When different methods of outcome assessment were used in different trials in the same meta-analysis we classified the review according to the most subjective method.”

Der Teil dieser Setzung, den Gesamtcharakter eines Endpunktes durch den subjektivsten Teilaspekt bestimmen zu lassen übersieht, dass dies nur bei einer Booleschen ODER-Verknüpfung gerechtfertigt wäre. In dem hier vorliegenden Fall entspricht der Algorithmus jedoch einer UND-Verknüpfung, d.h. es sind nur solche Hypoglykämien in die Bewertung überhaupt einbezogen worden, die durch eine Blutzuckerbestimmung objektiviert worden sind. Das heißt, es sind ausschließlich solche Hypoglykämien berücksichtigt worden, die neben der subjektiven Wahrnehmung auch objektiv pathologische Laborwerte aufwiesen, der entsprechende Schwellenwert war vom IQWiG vorgegeben. Die Grundannahme der Wood-Arbeit (Subjektivität) ist hier also nicht erfüllt.

Folgerichtig hätte, selbst wenn man der Argumentation des IQWiG folgt, die adjustierte Grenze auf diese Gruppe nicht angewendet werden dürfen. Stattdessen

hätte auf die Gruppe aller subjektiven Hypoglykämien unabhängig von derer laborchemischer Bestätigung angewandt werden müssen.

Ein weiterer wesentlicher Kritikpunkt an der Verwendung von Wood et al [Wood 2008] als Grundlage einer Adjustierung auch solcher Variablen, die aus eher subjektiven und eher objektiven Komponenten zusammengesetzt sind ist die Tatsache, das die empirische Basis der Wood-Arbeit für diese von Wood et al. „combined“ genannten Endpunkte empirisch mit nur ca. 1 % der untersuchten Studien viel zu klein ist, um irgendwelche Aussage und Ableitungen zuzulassen.

Überhaupt ist die Verkürzung der „Subjektivität“ bzw. „Objektivität“ auf eine dichotome Variable eine Annahme, die derjenige, der sie vornimmt, zunächst hätte validieren müssen. Dies ist relevant für das ganze Konstrukt der adjustierten Grenze, da diese Adjustierung bei einer kontinuierlichen oder anderen nicht-dichotomen Adjustierungsvariable anders hätte erfolgen müssen. Völlig willkürlich ist auch die Annahme, der postulierte „Subjektivitätsbias“ ginge immer in dieselbe Richtung und sei unabhängig davon, ob es sich um eine Überschätzung von Wirkung oder von Nebenwirkung handele. Vielmehr ist die Annahme gut begründet, dass die Überschätzung eines positiven Effektes einer experimentellen Therapie mit der Überschätzung der Nebenwirkungen einher geht. Dann hätte die adjustierte Grenze bei einem Nebenwirkungsaspekt wie den hier zur Rede stehenden Hypoglykämien aber auf die Gegenseite verschoben werden müssen, was den positiven Effekt von Insulin Glargin gegenüber Humaninsulin sogar noch verstärkt und nicht negiert hätte. Die Annahme, auch bei Nebenwirkungen die Adjustierungsgrenze in dieselbe Richtung zu verschieben wie bei positiven Wirkungen ist willkürlich, antiintuitiv, widerspricht der Erfahrung und hätte vorab einer wissenschaftlichen Validierung bedurft.

[...]

Relevante Confounder wie etwa das Veröffentlichungsjahr der Studie wurden nicht berücksichtigt. Dies ist wichtig, da das Veröffentlichungsjahr und die methodische Qualität der Studien miteinander verknüpft sind, da die Qualitätsstandards wie auch die biometrische Qualität selbst der klinischen Studien in den letzten Jahren und Jahrzehnten sukzessive erhöht wurden, so dass das Alter der Studie hier mit dem Confounder Studienqualität assoziiert ist. Die Wood-Arbeit kann deshalb nicht eindeutig schließen, dass die gemittelte Abweichung durch die Subjektivität des Endpunktes determiniert war, alternativ kann

nämlich die ebenfalls mit dem Alter der Studie assoziierte Studienqualität die entscheidende Determinante sein.

Die Autoren selbst diskutieren ihre Ergebnisse kritisch:

- Es könnte Confounding vorliegen, da nur eine bivariate Analyse mit einer weiteren Eigenschaft durchgeführt wurde und der Einfluss anderer möglichen Eigenschaften nicht mehr untersucht werden konnten.
- Die Zuordnung der Eigenschaften einer Studie kann möglicherweise die Studienrealität aufgrund des schlechten Reporting-Standards nicht adäquat wiedergeben. Damit hat man einen Meßfehler und dieser wird im statistischen Modell nicht berücksichtigt.“

Die Verwendung von adjustierten Entscheidungsgrenzen basiert nicht auf breitem Konsens

„Das IQWiG führt eine sogenannte „adjustierte Entscheidungsgrenze“ bei der Bewertung von Behandlungseffekten erstmals im hier zu diskutierenden Abschlussbericht Langwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 vom 19. März 2009 ein. Damit betritt das IQWiG methodisches Neuland. Stärken und Schwächen des Verfahrens sind in der Fachliteratur noch nicht diskutiert und das vorgeschlagene Verfahren ist als solches in der Fachliteratur noch nicht formuliert worden.

Die methodische Grundlage zur Quantifizierung der Effekte von Studieneigenschaften auf den Effekt der Behandlung ist die Arbeit von Sterne et al. [Sterne 2002]. Sie erweiterten das Modell im Sinne von Siersma et al. [Siersma 2007] um Confounding zwischen einzelnen Eigenschaften zu analysieren. Eine weitere Arbeit von Wenton et al [Wenton 2009] war zum Zeitpunkt der Wood Publikation noch nicht veröffentlicht.

[...]

Der vom IQWiG auf Basis der Arbeit von Wood festgelegte Schwellenwert von 0,75 lässt die Heterogenität des für eine Meta-Analyse spezifischen Bias außer Acht und führt in einer nicht zu unterschätzende Reihe von Meta-Analysen zu einer Unterschätzung des Behandlungseffektes. Leider liegen für offene Studie mit subjektivem Endpunkt keine objektive Quantifizierung der Fehlklassifikation

von Meta-Analysen vor. Ein Klassifikationsverfahren, dessen Güte jedoch nicht beschrieben werden kann, kann in der Praxis nicht eingesetzt werden.

Daneben begeht das IQWiG bei der Anwendung des Verfahrens einen sachlichen Fehler. Die Definition des subjektiven Endpunktes wird naiv aus der dem Verfahren zugrunde liegenden Originalarbeit übernommen. Dabei findet durch das IQWiG anhand der vorliegenden Literatur keine kritische Diskussion der möglichen Objektivität einer durch den Patienten selbstberichteten Blutzuckermessung statt. Dabei wird die Objektivität der Blutzuckerselbstmessung durch den Patienten ignoriert. Diese wurde in verschiedenen Validierungsstudien zu den verwendeten Instrumenten belegt [Weise 2008; Larbig 2003].“

[...]

Nachträglich Einführung einer nicht standardisierten Methodik

„Weder das Methodenpapier des IQWiG in seiner gültigen Fassung noch der Berichtsplan oder Vorbericht zur Bewertung von langwirksamen Insulinanaloga zur Behandlung des Typ 2 Diabetes mellitus sehen die Verwendung von adjustierten Entscheidungsgrenzen vor noch präsentieren sie die Ergebnisse solcher Analysen bzw. Überlegungen. Dadurch wurde seitens der Autoren die Chance vergeben, dieses von ihnen entworfene und weltweit erstmals eingesetzte Instrument einer wissenschaftlichen Diskussion auszusetzen. Dies ist nicht nur wissenschaftlich inakzeptabel, faktisch wurde so auch das gesetzlich vorgegebene Anhörungsrecht ausgehebelt.“

Bewertung:

Es wird auf die Bewertung zu Einwand 1 verwiesen.

Das Verzerrungspotenzial insbesondere bei der Erfassung von nicht schweren Hypoglykämien durch Blutzuckerselbstmessung der Patienten im Rahmen einer unverblindeten Studie ist hoch. Ursachen für die Verzerrung sind zum Beispiel häufigere Messungen oder eine andere Bewertung von subjektiven Parametern in den Aktiv- und Kontrollarmen einer Studie.

Der kombinierte Endpunkt aus subjektiv empfundener Hypoglykämie und anschließender Blutzuckerbestimmung des Patienten beruht zwar auf einer „und“-Verknüpfung, jedoch ist auch die patientenbasierte Blutzucker-Messung und -Dokumentation kein studienübergreifend standardisierter und kein objektiver Endpunkt, sondern kann, wie bereits ausgeführt, weiteren individuellen Verzerrungseinflüssen unterliegen. Ob ein Blutzuckermesswert vorliegt, basiert zudem allein auf der vorherigen subjektiven Einschätzung des tatsächlichen oder vermeintlichen hypoglykämischen Ereignisses.

Auch die Annahme, dass die Überschätzung eines positiven Therapieeffekts mit einer Überschätzung der Nebenwirkungen einhergeht und damit die adjustierte Grenze auf die Gegenseite verschoben werden müsse, kann als eine generelle Annahme nicht nachvollzogen werden. Es könnte auch das Szenario eintreten, dass der in einer offenen Studie um sein „Vergleichsmedikament“ wissende Patient aus Befürchtung nicht die vermeintlich „effektivere“ Neuentwicklung zu erhalten und in Sorge um ein erhöhtes Risiko häufiger seine BZ-Werte bestimmt. Somit könnte bei diesen Patienten der Kontrollgruppe eine erhöhte Rate an Hypoglykämien beobachtet und daraus ein vermeintlicher Vorteil des Prüfinsulins resultieren. Ob die Häufigkeit des Auftretens einer Hypoglykämie dabei als Schaden oder Nutzen interpretiert wird, ist dabei unerheblich.

Aber auch unabhängig von dem methodischen Vorgehen des IQWiG im Hinblick auf die Bewertung von Ergebnissen nicht verblindeter Studien zum Endpunkt „nicht schwere Hypoglykämien“ wäre der G-BA bei seiner Ermessensentscheidung zu keinem anderen Ergebnis gekommen. Insofern kann auch bei Nichtanwendung der adjustierten Entscheidungsgrenze keinesfalls von einem Beleg für einen Zusatznutzen ausgegangen werden. Damit ergeben sich für den vorgesehenen Richtlinienentwurf keine Änderungen.

Bei subjektiv beeinflussten Parametern, wie hier „nicht schwere Hypoglykämien“, können die Ergebnisse nicht-verblindeter Studien aufgrund ihrer eingeschränkten Aussagekraft nicht als allgemein anerkannter Stand der medizinischen Erkenntnisse gewertet werden.

Die Aussage, dass eine medizinische Behandlungsweise dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im Sinne des § 2 Abs.1 Satz 2

SGB V entspricht, muss durch aussagekräftige, wissenschaftlich einwandfrei geführte Statistiken belegt werden können. Aufgrund ihrer eingeschränkten Aussagekraft und insbesondere bei subjektiv beeinflussten Endpunkten genügen nicht verblindete Studien diesen Beleganforderungen nicht.

Beschluss:

Keine Änderung

24. Einwand:

Beleg vs. Hinweis und das zwei Studien Prinzip

„Der Abschlussbericht des IQWiG trennt zwischen Beleg und Hinweis. Obwohl der Bericht dafür keine Begründung enthält, geschieht dies vermutlich unter Anwendung der vom IQWiG in seinem Methodenpapier V3 neu eingeführten „Zwei-Studien“-Vorgabe. Dies bedeutet tatsächlich, dass der Bericht ein statistisch bewiesenes Faktum lediglich zu einem „Hinweis“ abwertet. Dies ist umso bemerkenswerter, als dieses Vorgehen in diesem Fall trotz des Vorliegens mehrerer statistischer Kausalnachweise durch randomisierte Studien angewendet wird, denen der Bericht zudem gute methodische Qualität („nur leichte Mängel“) und damit eine hohe Ergebnissicherheit attestiert.

Dass es sich bei den hier betroffenen Endpunkten um patientenrelevante Schadensaspekte (symptomatische sowie schwere Hypoglykämien) handelt, macht dieses Vorgehen noch unverständlicher, da es mit dem Vorsorgeprinzip unvereinbar ist, den Beweis eines verminderten Schadens zu ignorieren, d.h. Patienten einem Schaden auszusetzen, nur weil erst eine einzige randomisierte Studie zu der betroffenen Fragestellung vorliegt.

Die aus der Zwei-Studien Vorgabe abgeleitete Unterscheidung von „Hinweis“ und „Beleg“ ist ergebnisrelevant, da der G-BA nur die Nachweise, die vom IQWiG als „Beleg“ klassifiziert werden zu akzeptieren scheint und „Hinweise“ in seinen Entscheidungen unberücksichtigt lässt.

So bewertet das IQWiG auf Basis der 5-Jahres-Studie 4016 schwere Hypoglykämien bei vergleichbarer Blutzuckersenkung und findet einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Insulin Glargin: „Daraus ergab sich ein Hinweis auf einen Vorteil von Insulin Glargin.“ [Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2009]. Die Nichtberücksichtigung dieses „Hinweises“ bzw. dieser Studie durch den vorliegenden Richtlinienentwurf des G-BA ist aus mehreren Gründen unzutreffend und die Beschlussvorlage entsprechend anzupassen.“

Bewertung:

Im Methodenpapier 3 des IQWiG wird beschrieben, dass mindestens zwei voneinander unabhängig durchgeführte Studien mit endpunktbezogen geringer Ergebnisunsicherheit und entsprechendem statistisch signifikantem Effekt vorliegen sollten, deren Ergebnis nicht durch weitere vergleichbare endpunktbezogen ergebnissichere Studien infrage gestellt wird (Konsistenz der Ergebnisse), falls eine Meta-Analyse nicht durchführbar ist.

Dieses Vorgehen stimmt mit den Anforderungen von EMEA und FDA für die Arzneimittelzulassung überein, in denen ebenfalls eine bestätigende Wiederholung positiver Studienergebnisse gefordert wird^{9,10}, und ist daher nicht zu beanstanden.

Liegt nur eine Studie vor, so müssen die Ergebnisse sehr überzeugend sein und es müssen spezielle Anforderungen an diese Studie gestellt werden.

Den Hinweis aus der 5 Jahres-Studie 4016 auf einen Vorteil von Insulin glargin hinsichtlich schwerer Hypoglykämien hat der G-BA im Übrigen in dem Richtli-

9 European Agency for the Evaluation of Medical Products, Points to Consider on Application with 1. Meta-Analyses; 2. One Pivotal Study, CPMP/EWP/2330/99 (2001). <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ewp/233099fen.pdf> (letzter Zugriff 9.11.2009)

10 Food and Drug Administration U.S.Department of Health and Human Services. Guidance for industry: Providing clinical evidence of effectiveness for human drug and biological products. 1998. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM078749.pdf> (letzter Zugriff 9.11.2009)

nienentwurf umgesetzt und einen Ausnahmetatbestand zu schweren Hypoglykämien festgelegt vor dem Hintergrund der besonderen Tragweite und Folgen für die betroffenen Patienten.

Beschluss:

Keine Änderung

25. Einwand:

Hintergründe zur Zwei Studien Vorgabe des IQWiG

„Die Zwei-RCT Vorgabe wird vom IQWiG im den Allgemeinen Methoden in der Version 3 vom 27.05.2008 erstmals erwähnt. Da es beim IQWiG gebräuchlich ist, die Methodenpapiere keinem Stellungnahmeverfahren zu unterziehen und da bei den gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmen zum Berichtplan und Vorbericht das Methodenpapier Version 3 noch nicht vorlag, ist diese „Zwei-RCT Vorgabe“ nie Gegenstand eines Stellungnahmeverfahrens und einer wissenschaftlichen Diskussion gewesen. Sie verändert das Endergebnis der Nutzenbewertung nachhaltig, da bisherige „Beweise“ der Version 2 der IQWiG Methoden zu „Belegen“ der Version 3 der IQWiG Methoden degradiert werden. Dies führt zu großer Inkonsistenz mit Bewertungsverfahren, die vollständig gemäß den vorherigen Methodenpapieren durchgeführt wurden.

Beispielhaft sei hier der Bericht A04-01A genannt, der im Fazit abschließend feststellt: „Die Langzeittherapie mit Clopidogrel (Monotherapie) hat im Vergleich zu einer Behandlung mit ASS bei Patienten mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit einen Zusatznutzen...“, obwohl die Bewertung aus einer einzigen randomisierten Studie, dem CAPRIE-Trial abgeleitet ist. Dieser vom IQWiG attestierte Beleg wurde vom G-BA in der folgenden und weiterhin gültigen Modifizierung der Arzneimittelrichtlinie entsprechend gewürdigt; unter Anwendung der neuen Zwei-Studien-Vorgabe hätte das IQWiG diesen „Beleg“ lediglich als „Hinweis“ eingestuft. Nimmt man den vorliegenden Beschlussentwurf des G-BA zum Maßstab, hätte der G-BA auf einen „Hinweis“ nicht, d.h. mit dem Ausschluss der Verordnungs-fähigkeit reagiert. Schon aus Gründen der internen Konsistenz müsste

der vorliegende Arzneimittelrichtlinienentwurf analog eine Erstattungsfähigkeit auch in den Fällen gewähren, in denen das IQWiG lediglich einen „Hinweis“ statt eines „Beleges“ eines patientenrelevanten (Sicherheits)nutzens attestiert.

Die Zwei-RCT-Regel entspricht nicht den allgemein akzeptierten Standards der evidenzbasierten Medizin. Dies wird u.a. durch die Tatsache bewiesen, dass keines der gängigen Evidenzklassifizierungssysteme das Vorliegen von zwei oder mehr randomisierten Studien voraussetzt. Dies wird auch durch die Verfahrensordnung des G-BA in der Fassung vom 18.12.2008 unterstrichen, die unter „Bewertung von Arzneimitteln und Medizinprodukten“ (Kapitel 4) für „Nutzenbewertungen des Gemeinsamen Bundesausschusses“ (§ 7) unmissverständlich festlegt:

„Dies sollen vorrangig Studien der Evidenzstufe I mit patientenrelevanten Endpunkten sein. Vorrangig sind randomisierte, kontrollierte klinische Studien, insbesondere direkte Vergleichsstudien mit anderen Arzneimittel oder Behandlungsformen, zu berücksichtigen.“ Weder hier, noch bei den „Evidenzstufen“ in §7 Absatz 4 nennt die Verfahrensordnung dabei als Voraussetzung das Vorliegen von mehr als einer Studie.

In der Nutzenbewertung bedeutet die Einführung der Zwei-Studien-Vorgabe nicht nur eine Verschärfung des Signifikanzniveaus. So ist die zwingende Forderung nach 2 Studien zur Klassifizierung als Beleg bei Megastudien und Studien mit langer Beobachtungsdauer oder harten Endpunkten auch deshalb problematisch, da sich solche Studien aus ethischen Erwägungen nicht einfach wiederholen lassen oder weil Patienten ein Risiko zugemutet wird, nur weil eine zweite Studie noch nicht vorliegt.“[...]

Bewertung:

Da die Empfehlung des IQWiG im Zeitpunkt seiner Weiterleitung an den G-BA den aktuell gültigen vom IQWiG erarbeiteten Methoden entsprechen muss, erweist sich der Einwand als unbegründet.

Dass das Methodenpapier 3 nicht zur Anhörung gestellt wurde, trifft nicht zu. Im Methodenpapier selbst heißt es dazu: „Im Jahr 2007 wurden für die „Allgemeinen Methoden“ zwei Entwürfe zur Diskussion gestellt; einmal ein interner Entwurf vom 05.07.2007, der ausführlich mit dem wissenschaftlichen Beirat des Instituts diskutiert wurde, dann ein im Internet veröffentlichter weiterer Entwurf vom 15.11.2007. Unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen zu beiden Entwürfen entstand die vorliegende dritte Version der „Allgemeinen Methoden“ des Instituts (Version 3.0) vom 27. Mai 2008.“

Auch stimmt das methodische Vorgehen des IQWiG mit den Anforderungen von EMEA und FDA in der Arzneimittelzulassung überein (siehe Bewertung zu Einwand 24).

Beschluss:

Keine Änderung

26. Einwand:

Isolierte Anwendung der 2-Studien-Vorgabe in artifiziellen Studienpools

„Der vorliegende Abschlussbericht lässt noch folgende Besonderheit der Anwendung der Zwei-Studien-Vorgabe durch das IQWiG erkennen: Der Bericht betrachtet mehrere Studien getrennt in verschiedene Studienpools und wendet die 2-RCT Vorgabe getrennt in den einzelnen Gruppen an und führt die Information nicht abschließend wieder zusammen. So werden mehrere statistische Beweise in getrennten RCTs, die das IQWiG auf verschiedene Gruppen verteilt hat, als getrennte „Hinweise“ kategorisiert. Da das IQWiG keine Zusammenschau vornimmt, werden mehrere „Hinweise“ nicht, wie es eine sinnvolle Anwendung der Vorgabe erfordern würde, zu einem „Beleg“ zusammengezogen, so dass trotz mehrerer statistisch signifikanter Beweise in mehreren Studien nur ein „Hinweis“ konstatiert wird. Dies ist um so bedenklicher, als das IQWiG die von ihm selbst akzeptierten neun RCTs zu Insulin Glargin nicht nur nach Therapieregimen unterteilt, sondern auch noch nach Timing des Komparators NPH Insulin, so dass

insgesamt fünf Studienpools entstehen, von denen alle bis auf einen jeweils nur eine Studie beinhalten, so dass durch diese Setzung definitionsgemäß maximal auf einen „Hinweis“ geschlossen wird. Dass dieses Vorgehen willkürlich und damit unwissenschaftlich ist wird deutlich durch die Tatsache, dass das IQWiG mit dieser Aufteilung nach Komparator-Regimen weltweit allein steht; alle vorliegenden Metaanalysen nehmen gar keine Aufteilung oder nur eine nach Regime, in keinem Fall aber eine zusätzliche nach Komparatoren vor [Singh 2009; Horvath 2008].“

[...]

Beispiel 5-Jahres-Studie 4016

[...]

„Dass der statistische Beleg verminderter schwerer (und auch symptomatischer) Hypoglykämien vom IQWiG lediglich in einen „Hinweis“ umgedeutet wird, ist auch angesichts der besonderen Bedeutung und Qualität dieser Studie in keiner Weise nachvollziehbar.“

Beispiel Studie 4001

„Das IQWiG wertet den „Morgenarm“ der Studie 4001 zusammen mit dem NPH Insulin-Arm separat aus und kommt trotz eines statistisch eindeutigen Ergebnisses (0% vs. 1,8% schwere nächtliche Hypoglykämien zu Gunsten von Insulin Glargin; $p=0,044$) erneut nur zu der Wertung eines „Hinweises“ auf höhere Sicherheit bezüglich schwerer nächtlicher Hypoglykämien bzw. eines „eingeschränkten Hinweises“ bezüglich schwerer Hypoglykämien [...].“

Bewertung:

Das IQWiG begründet auf S. 68-74 des Abschlussberichtes die Zusammenfassung der Studien auf Basis ihrer inhaltlichen Vergleichbarkeit. Da die Zielkriterien HbA1c-Wert und Hypoglykämien entscheidend vom angewandten Therapie-schema abhängen, ist die vom IQWiG vorgenommene Unterteilung der Studien sachgerecht.

(siehe dazu auch Bewertung zu Einwand 1)

ZITAT 49: Singh SR, Ahmad F, Lal A, Yu C, Bai Z, Bennett H, Efficacy and safety of insulin analogues for the management of diabetes mellitus: a meta-analysis. CMAJ 2009 Feb 17;180(4):385-97

Es handelt sich um eine systematische Übersichtsarbeit und Meta-Analyse von Studien mit kurz- und langwirksamen Insulinanaloga beim Diabetes mellitus Typ 1 und 2. Sie stellt eine Aktualisierung zweier HTA-Berichte der Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) dar. In dieser Bewertung werden die Studien ebenfalls nach unterschiedlichen Therapieregimen unterschieden. Insgesamt kommen die Autoren zu dem Ergebnis, dass Vorteile von Insulinanaloga gegenüber Humaninsulin minimal sind. Darüber hinaus wird auf das Fehlen von Langzeitstudien hingewiesen.

Im Hinblick auf das Auftreten von Hypoglykämien heißt es in der Publikation auf S. 393 und 394:

„We found statistically significant benefits of insulin analogues over conventional insulins in terms of hypoglycemia for some comparisons, populations and hypoglycemia types. However, we did not consistently observe a major clinical advantage in terms of hypoglycemia for either the rapid-acting or the long-acting insulin analogues over conventional insulins.”

[...]

Conclusion

Our results indicate that insulin analogues offer few clinical advantages over conventional insulins in the management of most patients with type 1, type 2 or gestational diabetes. Although the evidence supporting the benefit of insulin analogues in terms of hypoglycemia is weak, these agents may be an option for patients with problematic hypoglycemia despite optimization of conventional insulin therapy.”

Ein relevanter klinischer Vorteil im Hinblick auf das Auftreten von Hypoglykämien wird von den Autoren nicht gesehen. Trotz schwacher Evidenz könnten Insulinanaloga eine Behandlungsoption für Patienten sein, bei denen trotz optimierter Therapieeinstellung Hypoglykämien ein Problem darstellen.

Die Ergebnisse dieses Reviews zum Typ-2-Diabetes decken sich weitgehend mit denen des IQWiG-Abschlussberichtes.

Im kanadischen HTA-Bericht von 2007¹¹ wird ebenfalls das Fazit gezogen, dass die Anwendung langwirksamer Insulinanaloga nicht zur Erreichung wichtiger Outcome-Parameter führt. Qualitativ gute Langzeitstudien zur Feststellung von Nutzen und Schaden langwirksamer Insulinanaloga seien erforderlich:

“The evidence suggests that the use of long-acting insulin analogues does not result in the attainment of clinically important outcomes for all individuals with DM.[...]

Long-term comparative studies of high quality are needed to definitively determine the benefit and harm of long-acting insulin analogues compared with conventional insulins.”

ZITAT 24: Horvath K, Jeitler K, Berghold A, Ebrahim SH, Gratzner TW, Plank J, Kaiser T, Pieber TR, Siebenhofer A, Long-acting insulin analogues versus NPH insulin (human isophane insulin) for type 2 diabetes mellitus (Review). Cochrane Review, The Cochrane Library, Issue 3, 2008

Die Autoren des Cochrane Reviews kommen ebenfalls zu dem Ergebnis, dass wenn überhaupt nur marginale Unterschiede zwischen langwirksamen Insulinanaloga und Humaninsulin beim Typ 2- Diabetes im Hinblick auf eine Verminderung symptomatischer nächtlicher Hypoglykämien bestehen.

11 Tran K, Banerjee S, Li H, Cimon K, Daneman D, Simpson SH, Campbell K. Long-acting insulin analogues for diabetes mellitus: meta-analysis of clinical outcomes and assessment of cost-effectiveness [Technology Report number 92]. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2007.

Den Hinweis aus der 5 Jahres-Studie 4016 auf einen Vorteil von Insulin glargin hinsichtlich schwerer Hypoglykämien hat der G-BA im Richtlinienentwurf umgesetzt und einen Ausnahmetatbestand zu schweren Hypoglykämien festgelegt vor dem Hintergrund der besonderen Tragweite und Folgen für die betroffenen Patienten.

Bezüglich der Studie 4001 hat das IQWiG begründet, warum es die Interpretation und Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studien, in denen NPH-Insulin nur einmal täglich gegeben wurde, kritisch bewertet. Im Übrigen hat der G-BA einen Ausnahmetatbestand für schwere Hypoglykämien vorgesehen.

Beschluss:

Keine Änderung

27. Einwand:

Auswirkungen von Insulin glargin auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität und die Behandlungszufriedenheit der Patienten

[...]

„Ein aktueller systematischer Review des IGES-Institutes [Hagenmeyer 2009] fasst die Datenlage zu Lebensqualitäts- und Patientenzufriedenheitseffekten von Insulinanaloga zusammen. Es konnten insgesamt 12 Studien zur Anwendung von langwirksamen Insulinanaloga gefunden werden, die allesamt Insulin glargin als Komparator hatten. Die Schlussfolgerung der Autoren lautet: „In einzelnen Studien finden sich patientenrelevante Vorteile einer Behandlung mit Insulin glargin gegenüber anderen Therapien betreffend Behandlungszufriedenheit und Lebensqualität bei Diabetes mellitus.“

[...]

Im Rahmen der LIVE-DE Studie [...] untersuchten Hauner et al. [Hauner 2009] neben den Diabetes-bezogenen Therapiekosten und der Therapiezufriedenheit

auch die gesundheitsbezogene Lebensqualität von 1602 Patienten unter Verwendung des ebenfalls nicht-krankheitsspezifischen, validierten und anerkannten Fragebogens SF-12. Es ergaben sich statistisch signifikante Vorteile der mit Insulin glargin behandelten Patienten in der psychischen Dimension des SF-12. In der körperlichen Dimension zeigte sich ein klarer, knapp nicht signifikanter Trend ($p=0,064$) ebenfalls zugunsten von Insulin glargin.

[...]

Die Insulin glargin Gruppe zeigte eine statistisch signifikant bessere Therapiezufriedenheit hinsichtlich Freizeitaktivitäten (ITEQ), Diabeteskontrolle (ITEQ), Gewichtskontrolle (ITEQ), Abhängigkeit (ITEQ) und ITEQ Gesamtscore, sowie hinsichtlich DTSQ und PAID Gesamtscore.“

Bewertung:

ZITAT 20: Hagenmeyer EG, Schädlich PK, Köster AD, Dippel FW, Häussler B, Lebensqualität und Behandlungszufriedenheit unter Therapie mit langwirksamen Analoginsulinen. Dtsch Med Wochenschr 2009; 134:565-570

Es handelt sich um ein systematisches Review zur Untersuchung der Lebensqualität und Behandlungszufriedenheit unter Therapie mit langwirksamen Insulinanaloga. Im Gegensatz zum IQWiG-Abschlussbericht wurden jedoch auch nicht-interventionelle Studien eingeschlossen. Insofern ist die Datengrundlage nicht vergleichbar. Davon abgesehen wird in der Publikation auf Basis der eingeschlossenen RCTs bezüglich der Lebensqualität als patientenrelevantem Endpunkt nach SGB V kein Unterschied zwischen Insulin glargin und NPH-Insulin bei Typ 2- Diabetikern festgestellt.

Bezüglich der Behandlungszufriedenheit, die auch vom IQWiG untersucht wurde, war zum Typ 2- Diabetes ein RCT eingeschlossen, in dem Insulin glargin mit NPH-Insulin verglichen wurde. Hier wird ein signifikantes Ergebnis bezüglich eines möglichen Vorteils von Insulin genannt, die Effektstärke wird jedoch als klein bezeichnet. Das IQWiG hat den Effekt als zu klein angesehen, um nicht allein durch Bias erklärt werden zu können.

Für den Nachweis eines therapeutischen Zusatznutzens sind grundsätzlich randomisierte, kontrollierte Studien zu fordern. Patientenrelevante Endpunkte wie Lebensqualität können in RCTs untersucht werden. In den vom IQWiG ausgewerteten RCTs waren teilweise Daten zu dieser Zielgröße enthalten. Es konnten keine klinisch relevanten Unterschiede hinsichtlich dieses Parameters festgestellt werden. Im IQWiG-Abschlussbericht wird auch darauf hingewiesen, dass viele Studien nicht den besonderen Anforderungen an PROs entsprechen (IQWiG-Abschlussbericht S. 324)

ZITAT 21: Hauner H, Kohlmann T, Landgraf W, Holle R, Pirk O, Scholten T. Costs of antihyperglycemic drugs and consumables and treatment satisfaction in patients with type 2 diabetes. Results of the health care research study LIVE-DE (long-acting insulin glargine compared with NPH insulin in Germany). Dtsch Med Wochenschr 2009 Jun;134(23):1207-13

Es handelt sich um eine retrospektive, nicht-interventionelle Querschnittsstudie zur Ermittlung des diabetesbezogenen Kosten sowie Daten zur Patientenzufriedenheit von Typ 2-Diabetikern.

Für den Nachweis eines therapeutischen Zusatznutzens sind grundsätzlich randomisierte, kontrollierte Studien zu fordern. Patientenrelevante Endpunkte wie Lebensqualität können in RCTs untersucht werden. Die zitierte Studie ist aufgrund ihres Studiendesigns für den Vergleich von Insulinanaloga und Humaninsulin im Hinblick auf einen möglichen Zusatznutzen vom Evidenzgrad nicht ausreichend.

Beschluss:

Keine Änderung

28. Einwand:

Methodische Kritikpunkte

„Für die Messung der Therapiezufriedenheit bei Diabetes wurde in einer Reihe der von vom IQWiG auch berücksichtigten Studien der Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire (DTSQ) eingesetzt. Dieser liegt in zwei Versionen vor: DTSQs zur einmaligen Messung und DTSQc zur Messung der Veränderung zwischen einem anfänglichen Ausgangswert und der Schlussmessung.

Die Prinzipien zur Auswahl der Statistiken, mit denen das IQWiG die Meta-Analysen durchführte, sind nicht ausreichend detailliert beschrieben, um nachvollziehen zu können, welche statistischen Verfahren vom IQWiG tatsächlich verwendet wurden. Es ist jedoch anzuzweifeln, ob das IQWiG der Tatsache gerecht wird, dass zwei unterschiedliche Instrumente mit unterschiedlichen psychometrischen Eigenschaften [Bradley 2007] in einer Meta-Analyse nur nach adäquater Adjustierung zusammengefasst werden dürfen.

Vom IQWiG wird als Ergebnis der Meta-Analyse der Ergebnisse zu Patientenzufriedenheit mittels DTSQ ein statistisch signifikanter Vorteil von Lantus gegenüber NPH berichtet. Die Effektstärke wird mit $d=0,11$ angegeben, was vom IQWiG als „irrelevanter Effekt“ bezeichnet wird und als „kein Hinweis auf Unter- oder Überlegenheit“ zusammengefasst wird. Tatsächlich liegt die Effektstärke mit $0,11$ unterhalb des von Cohen als „klein“ bezeichneten Effektes, es ist jedoch ein klarer, statistisch signifikanter Effekt höchsten Evidenzgrades vorhanden. Die vom IQWiG vorgenommene Interpretation als „irrelevant“ trotz einer vorliegenden statistischen Signifikanz des Ergebnisses stellt eine dem IQWiG nicht zustehende normative Entscheidung in Form einer Abwertung des Effektes dar.

Auch Prof. Clare Bradley, die Entwicklerin des DTSQ, hält die Verwendung eines zusätzlich Kriteriums über die statistischen Signifikanz hinaus für nicht angebracht bei einem Instrument zur Messung der Patientenzufriedenheit wie dem DTSQ [Bradley 2008].“

Bewertung:

Auf S. 235 und 329 des IQWiG-Abschlussberichtes wird die Möglichkeit der Zusammenführung beider Instrumente in einer Meta-Analyse diskutiert und begründet, weshalb die Zusammenfassung aus Sicht des IQWiG in diesem Fall möglich war. Es erfolgte die Verwendung standardisierter Mittelwerte. Die Heterogenität in den Meta-Analysen war darüber hinaus gering.

Statistische Signifikanz ist grundsätzlich von klinischer Relevanz zu unterscheiden, dies gilt auch und insbesondere für Zielgrößen wie Lebensqualität und Behandlungszufriedenheit, die als abstrakte Skalenwerte anhand von Fragebögen gemessen werden. Ein statistisch signifikanter Unterschied in den Skalenwerten bedeutet nicht zwangsläufig, dass dieser eine für den Patienten spürbare Veränderung der Lebensqualität oder der Behandlungszufriedenheit darstellt, auch vor dem Hintergrund, dass mit den vorhandenen Instrumenten zur Messung dieser Zielgrößen auch sehr kleine Unterschiede festgestellt werden können.

Insofern ist die Heranziehung des statistischen Maß Cohen's d zur Bewertung der klinischen Relevanz der gemessenen Effekte sinnvoll.

Dass eine Bewertung der Relevanz von Effekten bezüglich Patient –Reported Outcome Measures sachgerecht ist, entspricht auch den Empfehlungen der FDA¹².

Darüber hinaus benennt das IQWiG bei den untersuchten Studien ein hohes Verzerrungspotenzial durch fehlende Verblindung und hohe Raten fehlender Werte, was die Einschätzung der klinischen Relevanz der gefundenen Unterschiede zusätzlich erschwert.

12 U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration

Center for Drug Evaluation and Research, Center for Biologics Evaluation and Research, Center for Devices and Radiological Health. Guidance for Industry, Patient-Reported Outcome Measures: Use in Medical Produkt Development to Support Labeling Claims; Draft Guidance, 2006.
<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm071975.pdf>

Beschluss:

Keine Änderung

29. Einwand:

Verringerung der Spritzhäufigkeit

„Ein längeres injektionsfreies Intervall und eine höhere Flexibilität der Applikation sowie eine geringere Anzahl von Injektionen stellen einen eigenen Nutzen bzw. eine Verminderung des den Patienten entstehenden Schadens dar. Dieser Zusatznutzen ist durch eine eigene Zielgröße zu berücksichtigen. Auf NPH basierendes Verzögerungsinsulin wird in einer Frequenz von ca. 1,5 mal / Patient / Tag appliziert, Insulin Glargin wird nahezu durchgängig einmal täglich gespritzt. Nach dem Arzneiverordnungsreport 2008 werden 118 Mio DDD NPH Insulin verwendet. Bei einer Applikationsfrequenz von 1,5 [Hauner 2009] bedeutet das 177 Millionen Injektionen/Jahr. Durch die Substitution durch Insulin Glargin lassen sich jährlich 59 Millionen Injektionen vermeiden. Weitere 12 Millionen Injektionen können durch die Substitution von Insulin detemir durch Insulin Glargin vermieden werden. Ein erheblicher patientenrelevanter Vorteil. Die NICE Guidance [National Institute for Health and Clinical Excellence 2008] greift diesen Vorteil ebenso wie die Leitlinie der AkdÄ auf [Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft 2009]. Die Erfordernis der Mehrfachinjektion, besonders dann, wenn Fremdhilfe bei der Injektion benötigt wird, stellen akzeptierte Gründe für die Verordnung von Insulin glargin anstatt Humaninsulin in anderen Sozialsystemen und in den nationalen Guidelines dar.“

Bewertung:

Der Stellungnehmer legt zu diesem Argument keine Studien vor, in denen ein patientenrelevanter Zusatznutzen insbesondere im Hinblick auf die Verbesserung der Lebensqualität auf Basis von Unterschieden in der Anwendung der verschiedenen Insuline festgestellt wurde. Der behauptete patientenrelevante Vorteil durch geringere Spritzhäufigkeit ist zunächst hypothetisch und wäre in randomisierten, kontrollierten Studien nachzuweisen.

Beschluss:

Keine Änderung

30. Einwand:

Flexible Wahl des Injektionszeitpunktes

„Bei der Formulierung von Arzneimittel-Richtlinien nach § 92 SGB V hat der G-BA die amtlichen Texte der Fach- und Gebrauchsinformationen besonders zu beachten.

Ein für die Versorgung spezieller Patientengruppen therapeutisch relevanter Vorteil von Insulin Glargin lässt sich aus dem flachen Wirkprofil und der Wirkung über 24 Stunden anhaltenden Wirkung ableiten. In randomisierten, klinischen Studien wurde die therapeutische Überlegenheit durch HbA1c Absenkung $> 0,4\%$ bei morgendlicher Gabe von Insulin Glargin [Fritsche 2003] bzw. vergleichbare Blutzuckersenkung bei morgendlicher und abendlicher Gabe von Insulin Glargin nachgewiesen [Standl 2005]. Auf der Basis der beiden Studien hat die EMA eine Ergänzung innerhalb des Kapitels unter Art der Anwendung der Summary of Product Characteristics vorgenommen:

„Lantus enthält Insulin glargin, ein Insulin Analogon mit einer verlängerten Wirkdauer. Es sollte einmal täglich zu einer beliebigen Zeit, jedoch jeden Tag zur gleichen Zeit, verabreicht werden.“ [Sanofi Aventis 2008].

Die flexible Wahl des Injektionszeitpunktes ist für Diabetiker mit eingeschränkter Autonomie bei der Insulinapplikation von großem Wert. Die Insulinapplikation lässt sich z.B. für ambulante Pflegedienste oder auch pflegende Angehörige einfacher in die täglichen Arbeitsabläufe integrieren.

Die evidenzbasierte Leitlinie der Deutschen Diabetesgesellschaft führt dazu aus: „Insulin Glargin kann auch zu anderen Zeitpunkten als zur Nacht verabreicht werden, bei gleich guter Stoffwechseleinstellung [Evidenzklasse 1b]“ [Fritsche 2003].“

Bewertung:

Der Stellungnehmer legt zu diesem Argument keine Studien vor, in denen ein patientenrelevanter Zusatznutzen wegen des wählbaren Applikationszeitpunktes nachgewiesen wird, insbesondere hinsichtlich der gesetzlichen Kriterien Verbesserung des Gesundheitszustandes, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung der Lebensdauer, Verringerung der Nebenwirkungen sowie Verbesserung der Lebensqualität. Der behauptete patientenrelevante Vorteil durch eine flexible Wahl des Injektionszeitpunktes ist zunächst hypothetisch und wäre in randomisierten, kontrollierten Studien nachzuweisen.

Der vom Stellungnehmer zitierte Textabschnitt zur Art der Anwendung lässt keine Aussagen hinsichtlich eines möglichen therapeutischen Zusatznutzens im Vergleich zu Humaninsulin zu.

Beschluss:

Keine Änderung

31. Einwand:

Wirtschaftlichkeit

[...]

„In den „Tragende(n) Gründe(n) zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses vom 28. Mai 2009 über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage III: „Langwirksame Insulinanaloge zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2“ wird dazu ausgeführt: „Für die Bestimmung der Mehrkosten sind die der zuständigen Krankenkasse tatsächlich entstehenden Kosten maßgeblich.“ Welche Kostenarten einbezogen werden sollen wird jedoch nicht explizit ausgeführt.

In der Arzneimittelrichtlinie § 9 „Wirtschaftliche Ordnungsweise“ heißt es dazu: „Die behandelnde Ärztin oder der behandelnde Arzt soll dem Wirtschaftlichkeits-

gebot durch kostenbewusste Verordnung insbesondere in folgender Weise entsprechen:

1. Stehen zum Erreichen eines Therapieziels mehrere gleichwertige Behandlungsstrategien zur Verfügung, soll die nach Tagestherapiekosten und Gesamtbehandlungsdauer wirtschaftlichste Alternative gewählt werden.
2. Stehen für einen Wirkstoff mehrere, für das Therapieziel gleichwertige Darreichungsformen zur Verfügung, soll die preisgünstigste Darreichungsform gewählt werden.“

Aus gesundheitsökonomisch-methodischer Sicht verstößt die alleinige Betrachtung der Tagestherapiekosten gegen die anerkannten Grundlagen der ökonomischen Wissenschaft.

Dem wird durch die aktuelle Version 1.0 (vom 09.10.2008) des vom IQWiG herausgegebenen Technischen Anhangs zur Kostenbestimmung bereits Rechnung getragen indem es dort (S. 12) heißt: „In der gesundheitsökonomischen Evaluation ist ein reiner Vergleich der Technologiekosten von neuen und bestehenden Technologien nicht hinreichend. Häufig sind neue Technologien kostenintensiver als bestehende Technologien, was insbesondere bei Medikamenten gilt.“

[...]

Ein alleiniges Abstellen auf die Tagestherapiekosten ist sowohl aus pharmakoökonomisch-methodischer Sicht als auch aus volkswirtschaftlicher Sicht unzureichend. Dies stellt einen stark eingeschränkten Kostenbewertungsansatz dar. Es sind vielmehr die Gesamtkosten der Behandlung zu berücksichtigen. Die nachfolgend aufgeführte pharmakoökonomische Evidenz ist deshalb in die abschließende Entscheidung einzubeziehen.“

Bewertung:

Der G-BA hat das IQWiG mit einer Bewertung des Nutzens langwirksamer Insulinanaloga bei Diabetes mellitus Typ 2 beauftragt.

Es handelt sich bei dem Abschlussbericht des IQWiG um eine Nutzenbewertung nach § 35 b Abs. 1 SGB V, nicht um eine Kosten-Nutzen-Bewertung. Bei dem

zitierten Textdokument handelt es sich um eine Unterlage zum Methodenvorschlag des IQWiG zur Kosten-Nutzen-Bewertung.

Nach Kapitel 4 § 10 Abs. 1 der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses sind für die Beurteilung der Wirtschaftlichkeit die Kosten, gemessen am Apothekenabgabepreis, sowie ggf. die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten maßgeblich, soweit die Nutzenbewertung ergibt, dass die miteinander zu vergleichenden Arzneimittel und Behandlungsformen über einen vergleichbaren therapeutischen Nutzen verfügen. Dies trifft für die langwirksamen Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 zu, insofern entspricht die vorgesehene Regelung den Vorgaben der Verfahrensordnung.

Beschluss:

Keine Änderung

32. Einwand:

Bewertung der Wirtschaftlichkeit von Insulin glargin

„Zum Stichtag 30.06.09 liegen insgesamt 11 Studien zur Wirtschaftlichkeit von Insulin glargin bei Patienten mit insulinpflichtigem Typ-2-Diabetes in Deutschland vor. Die pharmakoökonomischen Analysen unterstreichen übereinstimmend die Kostenneutralität bzw. die wirtschaftliche Überlegenheit von Insulin glargin gegenüber allen in der deutschen Versorgung relevanten Insulinarten und Insulin-Behandlungsregimen. Das jährliche Einsparpotential für die gesetzliche Krankenversicherung reicht von 198 – 753 € pro Patient. Dies führt in einer konservativen Hochrechnung (Budget Impact Analyse) zu Minderausgaben gegenüber einer Standardtherapie mit NPH-Insulin von 54 Mio. Euro in 10 Jahren für das GKV-System. Die methodische Qualität und die inhaltliche Relevanz der 11 pharmakoökonomischen Studien wurde von einem unabhängigen Wissenschaftsinstitut im Rahmen eines HTA bestätigt [Rohrbacher 2009].“

Bewertung:

Der G-BA hat das IQWiG mit einer Bewertung des Nutzens langwirksamer Insulinanaloga bei Diabetes mellitus Typ 2 beauftragt.

Es handelt sich beim Abschlussbericht des IQWiG zu langwirksamen Insulinanaloga beim Diabetes mellitus Typ 2 um eine Nutzenbewertung nach § 35 b Abs. 1 SGB V, nicht um eine Kosten-Nutzen-Bewertung. Das Ergebnis dieser Bewertung ist, dass langwirksame Insulinanaloga und Humaninsulin über einen vergleichbaren therapeutischen Nutzen verfügen.

Nach Kapitel 4 § 10 Abs. 1 der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses sind für die Beurteilung der Wirtschaftlichkeit die Kosten, gemessen am Apothekenabgabepreis, sowie ggf. die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten maßgeblich, soweit die Nutzenbewertung ergibt, dass die miteinander zu vergleichenden Arzneimittel und Behandlungsformen über einen vergleichbaren therapeutischen Nutzen verfügen.

Der G-BA hat im vorgesehenen Richtlinienentwurf festgelegt, dass langwirksame Insulinanaloga beim Typ 2-Diabetes nicht verordnungsfähig sind, solange sie - unter Berücksichtigung der notwendigen Dosierungen zur Erreichung des therapeutischen Zieles – mit Mehrkosten im Vergleich zu intermediär / lang wirkendem Humaninsulin verbunden sind.

Insofern sind Wirtschaftlichkeitsaspekte im Richtlinienentwurf, der sich aus einer reinen Nutzenbewertung ergibt, gemäß der Verfahrensordnung berücksichtigt.

Die vorgelegten pharmakoökonomischen Studien (retrospektive Beobachtungsstudien, Modellrechnungen) sind für eine Nutzenbewertung nicht geeignet.

Beschluss:

Keine Änderung

3.3 Medizinische Stellungnahme von Novo Nordisk vom 21.07.2009

(Auswertung der rechtlichen Stellungnahme siehe 3.13)

33. Einwand:

„[Insulindetemir] bietet für die Therapie des Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2 vielfache Vorteile:

Das Zeit-Wirkprofil von Insulindetemir ist statistisch signifikant weniger variabel und daher vorhersagbarer als das von NPH-Insulin (Fachinformation Levemir®). In klinischen Studien konnte weiterhin eine geringere Tag-zu-Tag-Variabilität gegenüber NPH-Insulin gezeigt werden (Fachinformation Levemir®). Darüber hinaus weist Insulindetemir gegenüber NPH-Insulin eine veränderte Kinetik mit verlängerter Wirkdauer auf (Plank 2005).

Aus der spezifischen Kinetik resultiert eine größere Flexibilität bezüglich des abendlichen Injektionszeitpunktes (Home 2004, Pieber 2005).

Ein in der täglichen, praktischen Anwendung außerordentlich wichtiger Aspekt ist die Tatsache, dass Insulindetemir eine klare Lösung ist, während NPH-Insulin als wässrige, trübe Suspension vorliegt und damit vor jeder Injektion sorgfältig resuspendiert werden muss.

In randomisierten klinischen Vergleichsstudien von Insulindetemir mit humanem NPH-Insulin (jeweils in Kombination mit oralen Antidiabetika) in der Behandlung des Typ 2 Diabetes kam es unter Insulindetemir zu einer deutlichen Reduktion der nächtlichen, nicht-schweren Hypoglykämien um 61-65% (Fachinformation Levemir®). Dies wurde erreicht bei einer vergleichbar guten Blutzucker-Einstellung. Dabei kam es bei den mit Insulindetemir behandelten Patienten zu einer signifikant geringeren Gewichtszunahme als unter NPH-Insulin.

Die in den Studien gezeigten Vorteile von Insulindetemir wurden auch bei der Bewertung durch das IQWiG im Abschlussbericht A05-03 bestätigt (IQWiG Abschlussbericht A05-03) [...]

Diese Ergebnisse konnten in praxisorientierten Beobachtungsstudien (PREDICTIVE, DE-LIGHT) bestätigt werden.

[...]

Eine Umsetzung des Beschlusses in der vorliegenden Form bedeutet, dass Patienten zusätzlichen Nebenwirkungen bewusst ausgesetzt werden. Die vom G-BA ausgesprochene Umstellung von Analoginsulin auf NPH-Insulin suggeriert einen unkomplizierten Vorgang ohne relevante Auswirkungen auf die Stoffwechsellage. Dies steht jedoch der klinischen Erfahrung entgegen. Alleine die in der Pharmakokinetik und pharmazeutischen Zubereitung begründeten Unterschiede zwischen Insulindetemir und NPH-Insulin lassen eine generelle Rück-Umstellung auf Humaninsulin medizinisch bedenklich erscheinen. In der Fachinformation wird unter „Umstellung von anderen Insulinprodukten“ ausgeführt (Fachinformation Levemir®): „Die Umstellung eines Patienten auf einen anderen Insulintyp oder eine andere Insulinmarke muss unter strenger medizinischer Überwachung erfolgen. Veränderungen der Stärke, Insulinmarke (Hersteller), des Insulintyps, des Ursprungs (tierisch, human oder Humaninsulin-Analogen) und/oder des Herstellungsverfahrens [...] können eine Veränderung der Dosierung erforderlich machen.“

Bewertung:

Ein stärker vorhersagbares Zeit-Wirkprofil oder eine veränderte Kinetik gegenüber Humaninsulin stellen für sich genommen keinen Zusatznutzen dar. Die Fachinformation beschreibt diese Unterschiede, jedoch kann daraus kein Beleg für einen patientenrelevanten Zusatznutzen im Sinne des SGB V abgeleitet werden. Eine solche Hypothese ist anhand patientenrelevanter Endpunkte in randomisierten, kontrollierten Studien zu belegen.

Bezüglich des angeführten flexibleren Injektionszeitpunktes legt der Stellungnehmer keine Studien vor, in denen ein patientenrelevanter Zusatznutzen insbesondere im Hinblick auf die Verbesserung der Lebensqualität auf Basis von Unterschieden in der Anwendung der verschiedenen Insuline festgestellt wurde.

Home P, Bartley P; Russell-Jones; Hanaire-BROUTIN H; Heeg J; Abrams P, Landin-Olsson M; Hylleberg B; Lang H; Draeger E. Insulin Detemir Offers Improved Glycemic Control Compared With NPH Insulin in People With Type 1 Diabetes. Diabetes Care 27;1081–1087 /2004/

Es handelt sich um ein RCT bei Patienten mit Typ 1 Diabetes. Die Fragestellung war, ob die Behandlung mit Insulin detemir zu einer besseren Blutzuckerkontrolle im Vergleich zu NPH-Insulin, unabhängig vom Applikationszeitpunkt, führt.

Die Studie ist für die Beantwortung der Frage, ob Insulin detemir einen Zusatznutzen bei der Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 hat, nicht geeignet.

Pieper TR; Draeger E; Kristensen A; Grill V. Comparison of three multiple injection regimens for Type 1 diabetes: morning plus dinner or bedtime administration of insulin detemir vs. morning plus bedtime NPH insulin. Diabetic Medicine; 22; 850–857 /2005/

Es handelt sich ebenfalls um eine Studie bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1.

Zu dem angeführten Aspekt der praktischen Anwendung von Insulin detemir hinsichtlich nicht erforderlicher Resuspendierung werden keine Studien beigefügt, die einen diesbezüglichen Vorteil hinsichtlich patientenrelevanter Vorteile belegen könnten.

Zutreffend ist in Übereinstimmung mit der Fachinformation zu Levemir®, dass im Hinblick auf die gemeinsame Betrachtung von nächtlichen, nicht schweren Hypoglykämien und der langfristigen Blutzuckersenkung vom IQWiG Hinweise auf einen Zusatznutzen festgestellt wurden. Dieser betraf die basalunterstützte orale Therapie. Jedoch liegen hierzu keine Belege für einen Zusatznutzen vor. Auch die diesbezügliche zusammenfassende Information der EMEA ist als Hinweis auf einen möglichen Vorteil zu werten (siehe auch Bewertung zu Einwand 35).

Das IQWiG findet auch einen Beleg für eine geringere Gewichtszunahme unter Insulin detemir im Vergleich zu NPH-Insulin, der jedoch nicht abschließend bewertet werden kann. Der mittlere Unterschied zwischen den Gruppen betrug 0,4-1,6 kg nach sechs Monaten Behandlungsdauer. Offen ist die Frage der Nachhaltigkeit dieses Effektes, da die Studien maximal 11 Monate dauerten. Vor diesem Hintergrund stellt das IQWiG zu Recht die klinische Relevanz des Unterschieds in Frage, auch wenn dieser rein statistisch gesehen signifikant ist. Nicht belegt und daher fraglich ist, ob der gefundene Unterschied überhaupt Auswirkungen auf Folgeerkrankungen oder die Sterblichkeit hat.

Zu der vom Stellungnehmer genannten DE-LIGHT-Studie wurden lediglich Poster eingereicht. Sowohl bei dieser als auch bei der PREDICTIVE-Studie handelt es sich jedoch um nicht-interventionelle Beobachtungsstudien, nicht um randomisierte, kontrollierte Studien, die für den Nachweis eines möglichen Zusatznutzens von langwirksamen Insulinanaloga erforderlich sind.

Insulin detemir und NPH-Insulin verfügen über einen vergleichbaren therapeutischen Nutzen. Dass bei Umstellung einer Insulintherapie generell eine Anpassung der Dosis und des Zeitpunkts der Gabe erforderlich ist, wird nicht bestritten. Dies gilt generell für die Einstellung auf Insulinpräparate und gemäß Fachinformation auch für eine Umstellung von Humaninsulin auf Insulin detemir.

Beschluss:

Keine Änderung.

34. Einwand:

Sicherheitsinformationen

„Kürzlich wurden auf der Homepage von Diabetologia seitens der EASD (European Association for the Study of Diabetes) vier Studien vorgestellt, die sich mit

einem möglichen Zusammenhang zwischen der Gabe von Insulinglargin, einem lang wirksamen Insulinanalogon, und dem Auftreten von Krebserkrankungen beschäftigen (www.diabetologia-journal.org (Zugriffsdatum 29.06.09)).

[...]

Alle auf dem Markt angebotenen Analoginsuline von Novo Nordisk wurden in zahlreichen randomisierten, kontrollierten Studien und in Beobachtungsstudien untersucht und werden darüber hinaus ständig auf sicherheitsrelevante Hinweise im Rahmen der Arzneimittelsicherheit konsequent beobachtet. Novo Nordisk hat dabei keinerlei Hinweise auf Krebs feststellen können.“

Bewertung:

Die genannten Studien sind weder Teil des IQWiG-Abschlussberichts noch des Beschlusses des G-BA zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens zu langwirksamen Insulinanaloga.

Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) hat dazu eine Information dahingehend herausgegeben, dass in den vier veröffentlichten Studien viele und komplexe Daten enthalten seien, die einer eingehenden Prüfung bedürfen. Dies gelte u.a. hinsichtlich der Dauer der bestehenden Diabetes-Erkrankung, der diagnostizierten Tumorarten sowie einiger bekannter Risikofaktoren für Tumorerkrankungen bei Diabetikern. Der Ausschuss für Humanarzneimittel (Committee on Human Medicinal Products, CHMP) bei der Europäischen Arzneimittelagentur EMA in London habe eine umfassende Bewertung dieser neuen Erkenntnisse im Juni 2009 begonnen¹³.

Die EMA sieht aktuell auf Basis dieser Studien keine Notwendigkeit für Änderungen der Anwendungsempfehlungen für Insulin glargin. Die Behörde hat auf methodische Einschränkungen der Studien hingewiesen und den Hersteller aufgefordert, weitere Untersuchungen zu diesem Thema vorzunehmen.

13 Bundesinstitut für Arzneimittel (BfArM). Insulin und Insulinanaloge: BfArM und EU-Arzneimittelbehörden bewerten Studienergebnisse zum möglichen Tumorrisiko (vom 29.06.2009).
http://www.bfarm.de/clin_028/nn_1339704/DE/Pharmakovigilanz/risikoinfo/2009/Insulin_In_sulinanaloge.html_nnn=true (letzter Zugriff am 11.02.2010)

Beschluss:

Keine Änderung

35. Einwand:

Auftreten und Relevanz leichter Hypoglykämien

„Der Beschlussentwurf des G-BA berücksichtigt nicht die Vorteile der lang wirkenden Insulinanaloga bei der Vermeidung von leichten Hypoglykämien. Dabei wird offensichtlich die Relevanz dieser Ereignisse für den Patienten unterschätzt.

Die medikamentöse Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 mit Insulin ist immer mit der Gefahr des Auftretens von Unterzuckerungen / Hypoglykämien verbunden. In den Leitlinien der Fachgesellschaften für die Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 (Matthaei 2008, Scherbaum 2008) wird daher eigens herausgestellt, dass die Therapieziele unter medizinischen Gesichtspunkten *individuell* angepasst werden müssen.

[...]

Die Bedeutung der Vermeidung von leichten Hypoglykämien wird auch von internationalen Institutionen geteilt. In ihrem Workgroup Report (ADA Workgroup Report 2005) führt die American Diabetes Association auf, wie Hypoglykämien in klinischen Studien zur Beurteilung neuer blutzuckersenkender Therapien definiert und berichtet werden sollten. [...] Im gleichen Dokument finden sich Angaben über die klinische Relevanz erreichter Senkungen der Hypoglykämieinzidenz. Eine Verringerung der Rate nicht schwerer Ereignisse um 30% oder mehr wird beurteilt als *„clinically important improvement over existing therapies“*. Vor diesem Hintergrund ist nicht nachvollziehbar, warum eine sogar in der Fachinformation von Levemir® niedergelegte, diese „Relevanzschwelle“ deutlich überschreitende Risikoreduktion unter Insulindetemir offenbar keine Berücksichtigung durch den Bundesausschuss gefunden hat: *„In Studien zur Kombinationstherapie von oralen Antidiabetika mit Insulin führte die Therapie mit Levemir® verglichen mit NPH-Insulin zu einem 61-65% niedrigeren Risiko für leichte nächtliche Hypoglykämien.“*

[...]

In seinem Abschlussbericht A05-03 (IQWiG Abschlussbericht A05-03) stellt das IQWiG unmissverständlich fest: „..., dass das IQWiG die Relevanz der nicht schweren Hypoglykämien im Vorbericht nicht infrage gestellt hat. Aus diesem Grund wurden sie auch als patientenrelevante Zielgröße im Berichtsplan aufgenommen und fanden so in der vorliegenden Nutzenbewertung Berücksichtigung.“

Dies spiegelt die Bedeutung nicht schwerer Hypoglykämien gerade auch hinsichtlich des Vergleiches unterschiedlicher blutzuckersenkender Verfahren bzw. Präparate wider. Warum der G-BA sich z.B. auf die Empfehlungen der EMEA (EMEA 2002) beruft, seine Beurteilung jedoch lediglich auf die schweren Ereignisse beschränkt, bleibt unklar.

Dies wird auch durch die evidenzbasierten Leitlinien der Deutschen Diabetes-Gesellschaft (Scherbaum 2008) gestützt, die einen Beleg für den Zusatznutzen der lang wirksamen Insulinanaloga in ihre Therapieempfehlungen aufgenommen haben: „Eine [...] Cochrane-Metaanalyse zeigte, dass bei gleichem HbA1c, die Frequenz nächtlicher Hypoglykämien bei Typ 2 Diabetikern unter lang wirksamen Insulinanaloga im Vergleich zu NPH um 34% (Insulinglargin) bzw. 37% (Insulindetemir) reduziert ist [Horvath K et al., 2007, EK Ia].“¹⁴

[...]

Bewertung:

Vom IQWiG wurden bezüglich nicht schwerer Hypoglykämien keine Belege für Vorteile langwirksamer Insulinanaloga gefunden, sondern lediglich Hinweise. Ein Hinweis auf einen Zusatznutzen wurde auch für die in der Fachinformation von Levemir® genannten nicht schweren nächtlichen Hypoglykämien in der BOT-Therapie gefunden. Diesbezüglich ist anzumerken, dass in dem entsprechenden Dokument der EMEA „Procedural steps taken and scientific information after the authorisation“¹⁴ in Bezug auf die Änderung der Fachinformation zusammenfassend ausgeführt wird:

“Data from three confirmatory and one supportive trial performed in subjects with type 2 diabetes provided adequate evidence that detemir as add-on to OADs is

¹⁴ European Medicines Agency, Levemir, Procedural steps taken and scientific information after the authorization, <http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/levemir/093604en8.pdf> (letzter Zugriff 19.01.2010)

non-inferior to NPH insulin and insulin glargine in terms of glycaemic control. It also seems that insulin detemir as-add on to OADs might be associated with a smaller weight gain than the comparator insulins. Furthermore insulin detemir as add on to OAD was in general well tolerated. Especially the safety-profile in terms of hypoglycaemic events seems to be favourable. (Unterstreichung ergänzt)

Diese zurückhaltende Formulierung kann ebenfalls nur als Hinweis gewertet werden und steht damit in Übereinstimmung mit der IQWiG-Bewertung.

Der G-BA hat für die schweren Hypoglykämien aufgrund ihrer Tragweite und der Folgen für die betroffenen Patienten den Hinweis auf einen Zusatznutzen für Insulin glargin aus einer Langzeitstudie in Form eines Ausnahmetatbestandes umgesetzt.

Dass auch die nicht schweren Hypoglykämien patientenrelevant sind und bei der Behandlung des Diabetes mellitus nach Möglichkeit vermieden werden sollten, wird nicht in Frage gestellt. Die entscheidenden Einflussfaktoren sind hier jedoch primär die individuelle Blutzuckereinstellung des Patienten (insbesondere die Zielwerte) und eine regelmäßige Patientenschulung mit Kooperation des Patienten.

Das IQWiG weist in seinem Abschlussbericht bezüglich nicht schwerer Hypoglykämien auf die hohe Messunsicherheit hin. Hypoglykämie-assoziierte Symptome sind zumeist unspezifisch und werden individuell unterschiedlich in Art und Schweregrad wahrgenommen. Aber auch solche Hypoglykämien, die allein über eine Blutzuckermessung definiert sind, werden als nicht ausreichend aussagesicher angesehen (S. 170 IQWiG-Abschlussbericht). Daher hat das IQWiG bei der Auswertung der Studien nur eine Kombination aus beidem als ausreichend aussagesicher eingestuft.

Leichte Hypoglykämien sind im Hinblick auf den Schweregrad des Ereignisses deutlich von den schweren Hypoglykämien abzugrenzen. Leichte Hypoglykämien treten in der Behandlung des Diabetes mellitus insbesondere mit Insulin regelhaft bei jedem Patienten auf, bedürfen aber keiner Behandlung durch Dritte und die Häufigkeit des Auftretens kann durch die bereits genannten Maßnahmen wie der

individuellen Anpassung der Blutzuckerzielwerte und der Schulung der Patienten entscheidend vermindert werden.

Die Autoren des in der vom Stellungnehmer zitierten Leitlinie der DDG genannten Cochrane Reviews kommen bezüglich langwirksamer Insulinanaloga zu folgendem Fazit:

„Authors' conclusions

Our analysis suggests, if at all only a minor clinical benefit of treatment with long-acting insulin analogues for patients with diabetes mellitus type 2 treated with “basal” insulin regarding symptomatic nocturnal hypoglycaemic events. Until long-term efficacy and safety data are available, we suggest a cautious approach to therapy with insulin glargine or detemir.”

Nach dieser Schlussfolgerung ist wenn überhaupt nur ein marginaler Zusatznutzen von langwirksamen Insulinanaloga gegenüber Humaninsulin vorhanden. Das vorsichtig formulierte Fazit des Cochrane Reviews kann daher auch allenfalls als Hinweis auf einen Vorteil gewertet werden und steht damit nicht im Widerspruch zum IQWiG-Abschlussbericht.

Im Übrigen wird auch in der Leitlinie der DDG auf S. 39 darauf hingewiesen, dass Endpunkt-Studien zu langwirksamen Insulinanaloga fehlen¹⁵.

Beschluss:

Keine Änderung

15 Scherbaum WA; Haak T. Evidenzbasierte Leitlinie der Deutschen Diabetes-Gesellschaft - Medikamentöse antihyperglykämische Therapie des Diabetes mellitus Typ 2. Update vom Oktober 2008

36. Einwand:

Hypoglykämieergebnisse aus Beobachtungsstudien

„Zusätzlich zu den bereits erbrachten Belegen in den randomisierten, kontrollierten klinischen Studien konnten die Vorteile von Insulindetemir in Bezug auf Hypoglykämien auch in der alltäglichen Anwendung in Beobachtungsstudien nachgewiesen werden. In einer Auswertung der deutschen Kohorte (Behandlungsdauer 3 Monate) der Beobachtungsstudie PREDICTIVE (Meneghini 2007) konnte gezeigt werden, dass es nach einer Umstellung sowohl von NPH-Insulin als auch von Insulinglargin auf Insulindetemir zu einer gegenüber der Vortherapie hochsignifikanten Reduktion der Hypoglykämieraten (gesamt und nachts) kommt. Auch in der Beobachtungsstudie DE-LIGHT (Kaiser 2009) zeigte sich unter Insulindetemir gegenüber NPH-Insulin eine hochsignifikante Reduktion der Hypoglykämieraten [...].“

Bewertung:

Meneghini LF; Rosenberg KH; Koenen C; Merilainen MJ; Lüddeke HJ. Insulin detemir improves glycaemic control with less hypoglycaemia and no weight gain in patients with type 2 diabetes who were insulin naive or treated with NPH or insulin glargine: clinical practice experience from a German subgroup of the PREDICTIVE study*. Diabetes, Obesity and Metabolism; 9; 418–427 /2007/

Es handelt sich um eine nicht-interventionelle Beobachtungsstudie über 12 Wochen. Das primäre Ziel war die Evaluierung der Sicherheit von Insulin detemir bei kurzer Anwendungsdauer unter Alltagsbedingungen. Der Hauptzielparameter war die Inzidenz schwerer unerwünschter Arzneimittelwirkungen.

Diese Studie ist aufgrund ihres Studiendesigns nicht zum Nachweis eines Zusatznutzens langwirksamer Insulinanaloga gegenüber Humaninsulin geeignet. Hierzu sind randomisierte, kontrollierte Studien adäquater Methodik erforderlich.

Zu der DE-LIGHT-Studie liegen lediglich Poster vor. Jedoch handelt es sich ebenfalls nicht um ein RCT.

Beschluss:

Keine Änderung

37. Einwand:

Klinische Auswirkungen leichter Hypoglykämien

„Neben den kurzfristigen Auswirkungen von leichten Hypoglykämien (wie z.B. Zittern, Schweißausbrüche), besteht das Risiko, dass sich dies bei Patienten zu einem psychischen Krankheitsbild in Form der Hypoglykämieangst verstärkt, die in der Folge die angestrebte normnahe Blutzuckereinstellung zur Vermeidung von Folgeerkrankungen nahezu unmöglich macht.

[...]

Häufige leichte Hypoglykämien induzieren schwere Hypoglykämien, diese Aussage wird durch eine Analyse der U.K. Hypoglycaemia Study Group bei Typ 2 Diabetikern mit unterschiedlicher Insulinbehandlungsdauer untermauert (UK Hypoglycaemia Study Group 2007). Patienten, die mehr als 5 Jahre mit Insulin behandelt wurden, zeigen im Vergleich zu Patienten mit einer Behandlungsdauer von weniger als 2 Jahren, dass die Prävalenz von leichten Hypoglykämien von 51% auf 64% anstieg und dass sich die Inzidenz (pro 100 Patientenjahre) von 410 auf 1.020 mehr als verdoppelte. Sind in der Vergangenheit wiederholt Hypoglykämien aufgetreten, so ist dies einer der wichtigsten Risikofaktoren für das Entwickeln schwerer Hypoglykämien (Cryer 2008). S.A. Amiel et al. zeigen, dass ebenso viele Typ 2 Diabetiker bei einer Diabetesdauer von mehr als 5 Jahren schwere Hypoglykämien erleiden, wie Typ 1 Diabetes Patienten (Diabetesdauer < 5 Jahre) (Amiel 2008).

Pathophysiologische Zusammenhänge erklären, warum Hypoglykämien weitere Hypoglykämien nach sich ziehen. Die Folge wiederholter Hypoglykämien ist, dass diese vom Patienten immer später, also erst bei niedrigeren Blutzucker-

spiegeln wahrgenommen werden, so dass sich das Risiko schwerer Hypoglykämien deutlich erhöht (Kovatchev 2003, Cox 2007)

Als „Hypoglykämie-assoziiertes autonomes Versagen“ bezeichnet man das klinische Syndrom, das letztendlich zu einem Teufelskreis wiederkehrender Hypoglykämien führt. Drei unabhängige Arbeitsgruppen haben gezeigt, dass die Vermeidung von Hypoglykämien dazu führt, die Hypoglykämiewahrnehmung wieder zu verbessern (Fanelli 1993, Cranston 1994, Dagogo-Jack 1994).“

Bewertung:

Die klinische Relevanz nicht schwerer Hypoglykämien wird nicht in Frage gestellt. Diese sollten bei der Behandlung des Diabetes nach Möglichkeit vermieden werden. Die entscheidenden Einflussfaktoren sind hier jedoch primär die individuelle Blutzuckereinstellung des Patienten (insbesondere die Zielwerte) und eine regelmäßige Patientenschulung mit Kooperation des Patienten.

Die im IQWiG-Bericht bewerteten Studien zeigen für den Endpunkt „nicht schwere Hypoglykämien“ keinen Beleg, sondern lediglich einen Hinweis auf einen Zusatznutzen der langwirksamen Insulinanaloga.

UK Hypoglycaemia Study Group. Risk of hypoglycaemia in types 1 and 2 diabetes: effects of treatment modalities and their duration. Diabetologia; 50; 1140–1147 /2007/

Es handelt sich um eine nicht-interventionelle Beobachtungsstudie über 9-12 Monate an insgesamt 383 Patienten mit Typ 1- oder Typ 2-Diabetes.

Ziel war die Feststellung der Häufigkeit von Hypoglykämien, wobei für die Typ 2-Diabetiker eine Einteilung in Gruppen mit kurzer (< 2 Jahre) und längerer Insulinbehandlungsdauer (> 5 Jahre) sowie der Einnahme von Sulfonylharnstoffen ohne Insulin erfolgte. Es wurde die Hypothese aufgestellt, dass Patienten mit Typ 2 – Diabetes, die mit einer Insulintherapie kürzlich begonnen haben, ein geringeres Risiko für Hypoglykämien haben als Typ 1 – Diabetiker und ein vergleichbares zu denen, die Sulfonylharnstoffe anwenden.

Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass bei kürzerer Insulinbehandlungsdauer die Häufigkeit von Hypoglykämien vergleichbar ist mit der, die bei Behand-

lung mit Sulfonylharnstoffen beobachtet wurde und niedriger als in den ersten fünf Jahren Insulinbehandlung bei Typ 1 – Diabetikern ist.

Die Häufigkeit von schweren Hypoglykämien bei Typ 2 – Diabetikern nimmt nach den Ergebnissen dieser Beobachtungsstudie bei einer Insulinbehandlungsdauer von mehr als fünf Jahren zu.

Dieser mögliche Risikofaktor sollte wie andere Faktoren auch, die die Entstehung von Hypoglykämien begünstigen, individuell im Behandlungskonzept berücksichtigt werden.

Die Zielwerte einer blutzuckersenkenden Behandlung müssen immer auch unter psychosozialen Aspekten, Auftreten von Nebenwirkungen wie zum Beispiel Hypoglykämien, Kooperativität des Patienten und Komorbiditäten patientenindividuell angepasst werden¹⁶. Bei der vom Stellungnehmer beschriebenen Hypoglykämieangst sollte der behandelnde Arzt daher die individuelle Therapie neu anpassen, dabei sollten forcierte Maßnahmen zur Blutzuckersenkung vermieden werden.

Cryer PE. The Barrier of Hypoglycemia in Diabetes. Diabetes; 57; 3169-3176 /2008/

Es handelt sich um eine Übersichtsarbeit zu Hypoglykämien beim Diabetes mellitus.

Amiel SA; Dixon T; Mann R; Jameson K. Hypoglycaemia in Type 2 diabetes. Diabet. Med.; 25; 245–254 /2008/

Es handelt sich um eine Übersichtsarbeit zum derzeitigen Kenntnisstand über Hypoglykämien allgemein beim Typ 2- Diabetes.

16 Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Empfehlungen zur antihyperglykämischen Therapie des Diabetes mellitus Typ 2, Arzneiverordnung in der Praxis, Band 36, Sonderheft 1, 2009

Kovatchev BP; Cox DJ; Kumar A; Gonder-Frederick L; Clarke WL. Algorithmic Evaluation of Metabolic Control and Risk of Severe Hypoglycemia in Type 1 and Type 2 Diabetes Using Self-Monitoring Blood Glucose Data. Diabetes Technology and Therapeutics; 5(5); 817-828 /2003/

Cox JD; Gonder-Frederick L; Ritterband L; Clarke W; Kovatchev BP. Prediction of Severe Hypoglycemia. Diabetes Care; 30; 1370–1373 /2007/

Beide Publikationen sind von der Fragestellung her nicht für die Nutzenbewertung langwirksamer Insulinanaloga geeignet.

Beschluss:

Keine Änderung

38. Einwand:

Ökonomische Auswirkungen leichter Hypoglykämien

„Die ökonomischen Auswirkungen von leichten Hypoglykämien in Hinblick auf einen erhöhten Verbrauch an Blutzuckerteststreifen, vermehrte Krankheitstage und Arbeitsunfähigkeit zeigen die folgenden Publikationen.“ [...]

Bewertung:

Es handelt sich um eine Nutzenbewertung nach § 35b SGB V, nicht um eine Kosten-Nutzen-Bewertung.

Beschluss:

Keine Änderung

39. Einwand:

Beeinträchtigung der Lebensqualität durch Hypoglykämien

[...] „In der Beobachtungsstudie DE-LIGHT war die Therapiezufriedenheit primärer Zielparame-ter. Die Therapiezufriedenheit wurde mittels des validierten und international anerkannten Instrumentes DTSQ erfasst wurde. Im Vergleich zu NPH-Insulin konnte die Therapiezufriedenheit nach Beginn einer Insulintherapie (Beobachtungszeitraum 6 Monate) unter Insulindetemir signifikant stärker verbessert werden (Zunahme um 10,7 Punkten unter Insulindetemir vs. Zunahme von 9,0 Punkten unter NPH-Insulin; $p < 0.0001$), gleiches galt für die mittels ADDQoL erfasste diabetesbezogene Lebensqualität (Hermanns 2009).

In der DAWN-Studie konnte gezeigt werden, dass 50% der Patienten sich ständig darüber Gedanken machten, dass Ihre Krankheit sich verschlimmern könnte. Ebenfalls 50% der Patienten hatten Angst vor Unterzuckerungen.

[...]

Im Mai 2009 hat beispielsweise das NICE seine Leitlinie zum Typ 2 Diabetes aktualisiert und hierbei bei der Bewertung der lang wirksamen Insulinanaloga besonderes Gewicht auf die nicht schweren Hypoglykämien, die Lebensqualität und die klinische Kontrolle gelegt:

“the Guideline Development Group accepted that episodes of hypoglycaemia have the potential to be highly detrimental to a person's health-related quality of life. This is partly because of a person's fear of symptomatic hypoglycaemic episodes. The Assessment Group attempted to take this aspect into consideration in the modelling. In addition, a person's health-related quality of life is affected by increased awareness and uncertainty of their daily blood glucose status and their recognition of the need to achieve a balance between the risk of hypoglycaemia

and the benefits of longer-term glycaemic control” (NICE clinical guideline 2009, NICE short clinical guideline 2009).“

[...]

Auch die American Diabetes Association (ADA) betrachtet das Auftreten von Hypoglykämien als relevanten Faktor für die Diabetestherapie.

[...]

Eine repräsentative deutsche Untersuchung zur Zahlungsbereitschaft von Versicherten ohne und mit Diabeteserkrankung hat sowohl die Bedeutung der Hypoglykämien als auch Aspekte der Lebensqualität hinsichtlich des Patientennutzens aufgezeigt. Dieser Patientennutzen hat sich darin gezeigt, dass die Befragten eine Zahlungsbereitschaft für die Produkteigenschaften von Insulindetemir im Vergleich zu NPH-Insulin zum Ausdruck gebracht haben (PREFERENCE-Studie) (Zweifel 2008).

[...]

In zwei betrachteten Studien zum Therapieschema intensiviertere Insulintherapie (Studien 1659 und 1336), die Eingang in die IQWiG-Bewertung gefunden haben, wurden im Bereich Lebensqualität und Behandlungszufriedenheit statistisch signifikante Unterschiede zu Gunsten von Insulindetemir festgestellt. Allerdings stellt das IQWiG die gefundenen Effekte aufgrund des angeblich zu hohen Verzerrungspotentials infrage: Das offene Studiendesign und “hohe“ Nichtberücksichtigungsraten (in den untersuchten Bereichen zwischen 8% und 17%) könnten die Validität der Ergebnisse beeinflussen.

Eine Nichtberücksichtigungsrate von 17 % wird für den Bereich der PRO als geringe Nichtberücksichtigungsrate eher positiv gewertet. Nichtberücksichtigungsraten von unter 25% sind im Bereich der PRO-Instrumente akzeptiert:

“For example, the SAP (Statistical Analysis Plan) can specify that a domain will be treated as missing if more than 25 percent of the items are missing; if less than 25 percent of the items are missing, the domain score can be taken to be the average of the nonmissing items.” (Guidance for Industry 2006)

Die im Abschlussbereich A05-03 vorgebrachte Begründung hinsichtlich hoher Nichtberücksichtigungsraten kann deshalb nicht ausschlaggebend sein, ein sta-

tistisch signifikantes Ergebnis zu negieren. Grundsätzlich ist zu beachten, dass die Nichtberücksichtigungsraten zwischen den Gruppen vergleichbar sind.

Gerade für die Dimension der Hypoglykämiewahrnehmung konnte ein statistisch signifikant besseres Ergebnis für Insulindetemir gezeigt werden (Studie 1336). Die verbesserte Wahrnehmung der Hypoglykämien stellt eine der entscheidenden Dimensionen der Therapiezufriedenheit dar und untermauert die Ergebnisse der klinischen Daten.“

Bewertung:

Zu der DE-LIGHT-Studie liegen lediglich Poster vor. Es handelt sich jedoch nicht um eine randomisierte, kontrollierte Studie, die für den Nachweis eines möglichen Zusatznutzens von langwirksamen Insulinanaloga erforderlich wäre.

Alberti G. The DAWN (Diabetes Attitudes Wishes and Needs) Study. Pract Diab Int; 19(1); 22-24a /2002/

Die Studie ist von der Fragestellung her nicht für die Nutzenbewertung von Insulinanaloga im Vergleich zu Humaninsulin geeignet.

Auch die nicht schweren Hypoglykämien sind als patientenrelevant einzustufen. Die entscheidenden Einflussfaktoren sind hier jedoch primär die individuelle Blutzuckereinstellung des Patienten (insbesondere die Zielwerte) und eine regelmäßige Patientenschulung mit Kooperation des Patienten. Vom IQWiG wurden in Bezug auf nicht schwere Hypoglykämien keine Vorteile von langwirksamen Insulinanaloga gegenüber Humaninsulin festgestellt

Bezüglich der Leitlinie des NICE siehe Bewertung zu Einwand 19.

Die zitierte PREFERENCE-Studie kann nicht zum Nachweis des therapeutischen Nutzens herangezogen werden. Es handelt sich um eine Untersuchung zur Zahlungsbereitschaft von GKV-Versicherten.

Die Kritik des IQWiG an den Studien 1659 und 1336 aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials durch fehlende Verblindung und hohe Nichtberücksichtigungsraten ist begründet.

Die fehlende Verblindung von Studien stellt einen methodischen Mangel dar. Nach den Grundsätzen der Evidenz-basierten Medizin sollten Studien mindestens einfach, nach Möglichkeit doppelt verblindet sein. Besonders relevant ist dies bei der Erhebung subjektiver Endpunkte. Es kann Fälle geben, in denen bei einer Verblindung z.B. mittels Double-Dummy-Technik der Endpunkt bezüglich Lebensqualität oder Behandlungsqualität nicht mehr valide bestimmt werden kann. Dennoch ist das Verzerrungspotenzial bei der Interpretation der Studien in jedem Fall zu berücksichtigen.

Bezüglich der hohen Nichtberücksichtigungsrate führt das IQWiG auf S. 327 des Abschlussberichts aus, dass dies in den Studien zum größten Teil auf Studienabbrecher, nicht ausgefüllte Fragebögen und fehlende Beantwortung einzelner Fragen zurückzuführen ist. Deshalb sei die Validität der Studie in hohem Maße in Frage zu stellen. Dies gelte auch dann, wenn die Nichtberücksichtigungsraten zwischen den Gruppen vergleichbar sind.

Von der FDA wird empfohlen, dass bestimmte Regeln aufgestellt werden, die eine Auswertung der zu untersuchenden Bereiche trotz fehlender einzelner Werte ermöglichen. Diese Regeln sind auf das jeweilige Instrument zur PRO-Erhebung zu spezifizieren und sollten in der statistischen Analyse im Vorhinein beschrieben werden. Dabei nennt die FDA beispielhaft zur Erläuterung einen Anteil von 25% als Angabe in der statistischen Planung. Bei fehlenden Werten unter diesem Wert könnten Durchschnittswerte gebildet werden. Dieses vom Stellungnehmer angeführte Zitat bezieht sich auf einzelne fehlende Werte innerhalb einer Domäne.

Aus dieser beispielhaften Angabe hinsichtlich eines möglichen Umgangs mit fehlenden Werten kann jedoch nicht abgeleitet werden, dass eine Nichtberücksichtigungsrate allgemein, die sich sowohl in fehlenden Einzelangaben als auch im Anteil von nicht in die Auswertung eingegangener Patienten ausdrücken kann, von weniger als 25% generell akzeptabel sei.

Das IQWiG weist im Ergebnisteil auf S. 213 auch darauf hin, dass sich zum Teil in den Studien gar keine Angaben zum Umgang mit fehlenden Werten finden. Auch wurden verschiedene von der FDA (und der EMEA¹⁷) empfohlene Strategien, um Effekte fehlender Daten auf die Ergebnisse einschätzen zu können, in keiner Studie angewandt.

Hinsichtlich der Imputation fehlender Werte bleibt letztlich ebenso unklar, wie viele Angaben bzw. Fragebögen ersetzt wurden. Aus diesen Gründen ist ein hohes Verzerrungspotenzial nicht auszuschließen.

Im Folgenden werden die Ausführungen der FDA Guidance (S. 29) wiedergegeben. Die FDA weist darüber hinaus ausdrücklich auf das Risiko auftretender Verzerrungen hin und nennt Möglichkeiten zum Umgang mit dieser Problematik:

“Missing Items Within Domains

At a specific patient visit, a domain measurement may be missing some, but not all, items. Defining rules that specify the number of items that can be missing and still consider the domain to have been measured is one approach to handling this type of missing data. Rules for handling missing data should be specific to each PRO instrument and should usually be determined during the instrument development and validation process. The FDA recommends that all rules be specified in the SAP. For example, the SAP can specify that a domain will be treated as missing if more than 25 percent of the items are missing; if less than 25 percent of the items are

17 EMEA Guideline. Points to consider on missing data (2001): <http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/ewp/177699EN.pdf>

missing, the domain score can be taken to be the average of the nonmissing items.

Missing Entire Domains or Entire Measurements

When the amount of missing data becomes large, study results can be inconclusive. As described earlier, the FDA encourages prespecified procedures in the study protocol, particularly when patients discontinue study treatment. Because missing data may be due to the treatment received or the underlying disease and can introduce bias in the analysis of treatment differences and conclusions about treatment impact, the FDA encourages sponsors to obtain data on each patient at the time of withdrawal to determine the reason for withdrawal. When available, this information can be taken into account in the analysis.

A variety of statistical strategies have been proposed in the literature and applications to the FDA to deal with missing data due to patient withdrawal from assigned treatment exposure prior to planned completion of the trial [...]”

Zusammenfassend steht die Bewertung des IQWiG in Übereinstimmung mit den Empfehlungen der FDA¹⁸.

Beschluss:

Keine Änderung

18 U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research, Center for Biologics Evaluation and Research, Center for Devices and Radiological Health. Guidance for Industry, Patient-Reported Outcome Measures: Use in Medical Produkt Development to Support Labeling Claims; Draft Guidance, 2006

40. Einwand:

Hypoglykämiegrenzwert EMEA

„Darüber hinaus ist anzumerken, dass die Festlegung des Glucosewertes für leichte / schwere Hypoglykämien auch in den internationalen Leitlinien ineinander übergeht. Die EMEA gibt beispielsweise als Grenzwert für leichte und schwere Hypoglykämien <54 mg/dl vor. Die Abgrenzung der schweren Hypoglykämien erfolgt lediglich durch das weitere Kriterium Fremdhilfe (EMEA 2002). Neben der Festlegung der Laborwerte, darf nicht außer Acht gelassen werden, dass Hypoglykämien, unabhängig vom aktuellen Blutglucosewert, von den Patienten individuell unterschiedlich wahrgenommen werden. Daher kann die Schwere einer Hypoglykämie nicht ausschließlich an einem vordefinierten Grenzwert festgemacht werden.“

Bewertung:

Der Einwand ist unbegründet. Die Definition einer Hypoglykämie richtet sich nicht ausschließlich nach einem bestimmten Blutglukosewert, sondern schließt auch anderen Kriterien ein, so dass die verschiedenen Schweregrade in ausreichender Weise zu differenzieren sind.

Die EMEA definiert schwere Hypoglykämien als symptomatische Ereignisse, die Fremdhilfe erfordern aufgrund schwerer Beeinträchtigung des Bewusstseins oder Verhaltens, mit Blutglukosespiegeln unter 3 mmol/l und schneller Besserung nach Glukose- oder Glukagongabe¹⁹.

In Abgrenzung dazu werden nicht schwere Hypoglykämien von der EMEA als entweder symptomatische Ereignisse mit Glukosewerten unter 3 mmol/l und keinem Fremdhilfeeerfordernis oder als asymptomatische Ereignisse mit Glukosewerten unter 3 mmol/l beschrieben.

Diese Definitionen finden sich in ähnlicher Form auch bei anderen Institutionen wie der FDA.

19 EMEA - Committee for Proprietary Medicinal Products , Note for Guidance on Clinical Investigation of medicinal products in the Treatment of Diabetes Mellitus, 2002

Beschluss:

Keine Änderung

41. Einwand:

Schwerwiegende Hypoglykämien

„In 50% der vom IQWiG betrachteten Studien zu Insulindetemir vs. NPH-Insulin wurde ein signifikanter Unterschied zu Gunsten von Insulindetemir hinsichtlich Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden hypoglykämischen Ereignis durch das IQWiG festgestellt: Studie 1336: $p=0,041$, Studie 1530: $p=0,025$ (Seite 141f). Bei der abschließenden Bewertung (Seite 165f) wurden die Ergebnisse der schwerwiegenden Hypoglykämien aus den aggregierten Studiendaten den vom IQWiG in der mündlichen Anhörung zum Vorbericht angefragten individuellen Patientendaten (IPD-Analysen) gegenübergestellt. In der IPD-Analyse wurden die gemessenen Hypoglykämie - Ereignisse ins Verhältnis zur HbA1c-Absenkung gesetzt. Allerdings war in der nachgelieferten IPD-Analyse keine Unterscheidung zwischen schweren und schwerwiegenden Hypoglykämien durch das IQWiG gefordert worden. Der Abgleich erfolgte daher mit folgendem Bias: schwerwiegende Hypoglykämien (Studien) versus schwere Hypoglykämien (IPD). Auf Basis der IPD-Analyse für schwere Hypoglykämien lag kein signifikanter Unterschied zu Gunsten von Insulindetemir vor. Damit wurde der Vorteil hinsichtlich der schwerwiegenden Hypoglykämien aus den aggregierten Studiendaten „überdeckt“, die Ergebnisse insgesamt als widersprüchlich angesehen und ihre Bewertung blieb unklar.“

Bewertung:

Auf S. 141 des IQWiG-Abschlussberichts finden sich zunächst Angaben zu schweren sowie schwerwiegenden Hypoglykämieereignissen in den untersuchten Studien mit Angaben zur statistischen Signifikanz. Im Bericht wird nachfolgend auf S. 156 erläutert, dass sich das Auftreten von Hypoglykämien nur unter Berücksichtigung der langfristigen Blutzuckersenkung sinnvoll beurteilen lässt. Deshalb wurde zunächst auf Basis aggregierter Daten eine gemeinsame Betrachtung von schweren/schwerwiegenden Hypoglykämien und der langfristigen

Blutzuckersenkung vorgenommen, zusätzlich erfolgte dann die Analyse individueller Patientendaten.

Für die Studie 1530 ergaben die aggregierten Daten einen Hinweis auf einen Vorteil von Insulin detemir hinsichtlich schwerer/schwerwiegender Hypoglykämien. In der IPD-Analyse zeigte sich bezüglich schwerer Hypoglykämien kein Unterschied, insofern blieb die Bewertung aufgrund widersprüchlicher Ergebnisse unklar (Abschlussbericht S. 165).

Bei schweren nächtlichen Hypoglykämien und schweren Hypoglykämien tagsüber zeigte sich in der gemeinsamen Betrachtung weder auf Basis aggregierter Daten noch auf Basis der IPD-Analyse ein Hinweis auf einen Vorteil.

Es ist darauf hinzuweisen, dass es sich auf Basis der aggregierten Daten nur um einen Hinweis auf einen möglichen Vorteil handelte. Es kann nicht nachvollzogen werden, weshalb der Hinweis, wie vom Stellungnehmer ausgeführt, in der Bewertung „überdeckt“ worden wäre. Vielmehr konnte er in den verschiedenen Bewertungsschritten nicht bestätigt werden und hat daher keinen Eingang in das Fazit des Berichtes gefunden. Da die IPD-Analysen hier eher noch genauer als die aggregierten Daten sind, hätte sich auch für die schweren Hypoglykämien der Hinweis zeigen müssen. In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse ergibt sich für die vorgesehene Regelung in der Arzneimittel-Richtlinie keine Änderung.

Für die Studie 1336 zeigten sich für schwere Hypoglykämien weder auf Basis der aggregierten Daten noch in den IPD-Analysen auffällige Unterschiede zwischen Insulin detemir und NPH-Insulin. Für schwerwiegende Hypoglykämien zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Insulin detemir, allerdings bei sehr geringen Raten. Hierdurch wurden jedoch die IPD-Analysen nicht in Frage gestellt.

Daher ergibt sich auch daraus keine Änderung.

Beschluss:

Keine Änderung

42. Einwand:

Aspekte zu Studie 4016

„Im Abschlussbericht A05-03 des IQWiG ist zu sehen, dass in fast allen untersuchten Studien tendenziell weniger Patienten schwere Hypoglykämien unter einer Therapie mit Insulinanaloga erleiden. Da schwere Hypoglykämien in den Studien selten vorkamen – weniger als 3% der Patienten hatten unter einer Therapie mit Insulinanaloga eine schwere Hypoglykämie – wurden nur in zwei Studien zugunsten von Insulinglargin statistisch signifikante Unterschiede gefunden. Die Wirkprofile von Insulindetemir und Insulinglargin sind jedoch bei Patienten mit Typ 2 Diabetes und Dosierungen von 0,4 und 0,8 U/kg als identisch anzusehen (Klein 2007). Somit führen Insulindetemir und Insulinglargin auch zu identischen Effekten hinsichtlich schwerer Hypoglykämien. Dies wird auch durch mehrere Studien zum Vergleich von Insulindetemir vs. Insulinglargin belegt. Es gibt keine signifikanten Unterschiede in der HbA1c-Senkung und dem Auftreten von leichten und schweren Hypoglykämien (IQWiG Abschlussbericht A05-03, Rosenstock 2008, Hollander 2008)

Anzumerken ist, dass der vom IQWiG vorgegebene Grenzwert für leichte Hypoglykämien für die IPD-Analyse mit 36 mg/dl im Vergleich zu dem EMEA-Wert (54 mg/dl) (EMEA 2002) sehr niedrig angesetzt ist und bei Patienten mit einer ausgeprägten Symptomatik in Richtung schwere Hypoglykämie verbunden gewesen sein dürfte. Die signifikanten Vorteile von Insulindetemir bei diesem niedrigen Grenzwert von 36 mg/dl, müssen daher Eingang in die Gesamtbetrachtung der Hypoglykämievermeidung finden. Alle 4 Vergleichsstudien zu NPH zeigen in der IPD-Analyse signifikante Vorteile im Auftreten von Hypoglykämien mit einem Grenzwert <36 mg/dl (Heise 2009).

[...]

Allerdings ist festzustellen, dass in Studie 4016 eine von der EMEA abgewandelte Definition für schwere Hypoglykämien verwendet wurde, wodurch die Gabe von Glukose oder Glukagon für die Einstufung als schwere Hypoglykämie nicht Voraussetzung war (IQWiG Abschlussbericht A05-03, Rosenstock 2009).

EMEA Definition: „... (i) major hypoglycaemic episodes, defined as symptomatic episodes requiring external assistance due to severe impairment in consciousness or behaviour, with blood glucose level below 3 mmol/L **and** prompt recovery after glucose or glucagon administration, ...“ (EMEA 2002)

Eine schwere Hypoglykämie konnte damit in Studie 4016 bereits bei Erfüllen des Kriteriums Fremdhilfe in Kombination mit einem Blutglukosewert $\leq 3,1$ mmol/l und hypoglykämie-assoziierten Symptomen nachgewiesen werden (IQWiG Abschlussbericht A05-03).

Des Weiteren wurden in Studie 4016 drei verschiedene Behandlungsschemata eingesetzt:

- Kombination aus Basalinsulin und oralem Antidiabetikum
- Kombination aus Basalinsulin und Normalinsulin
- Kombination aus Basalinsulin, oralem Antidiabetikum und Normalinsulin

Erhielten die Patienten Normalinsulin, so wurde dies als intensivierete Insulintherapie betrachtet - mit oder ohne OAD. Im Laufe der Studie konnte die Therapie angepasst bzw. optimiert werden. Die Betrachtung der schweren Hypoglykämien erfolgte bei der Bewertung durch das IQWiG auf Basis der Gesamtpopulation, nicht getrennt nach Behandlungsschema und konnte nur im Gesamtkollektiv gezeigt werden. Ob sich dieses Ergebnis auch bei der Analyse der intensiviert behandelten Patienten (ohne orales Antidiabetikum) zeigen lässt, kann der Publikation nicht entnommen werden.

Überraschenderweise war die Senkung des HbA1c unter NPH-Insulin in Studie 4016 signifikant stärker ($p=0,0053$) als unter Insulinglargin. Dies lässt vermuten, dass der Vorteil von Insulinglargin bei der Verringerung von schweren Hypoglykämien im Zusammenhang mit der geringeren HbA1c-Senkung steht (IQWiG Abschlussbericht A05-03, Rosenstock 2009).

Ingesamt ist festzuhalten, dass eine Ausnahmeregelung für Patienten mit intensivierter Insulintherapie zugunsten von Insulinglargin auf Grundlage dieser Daten nicht akzeptabel ist.“

Bewertung:

Allein aus dem pharmakologischen Wirkprofil der beiden Insulinanaloga kann ein therapeutischer Zusatznutzen von Insulin detemir gegenüber Humaninsulin nicht abgeleitet werden. Dieser ist durch randomisierte, kontrollierte Studien gegen-

über Humaninsulin nachzuweisen. Das IQWiG konnte für Insulin detemir im Hinblick auf schwere/schwerwiegende Hypoglykämien weder Belege noch Hinweise für einen Zusatznutzen finden. Aus der Tatsache, dass in direkten Vergleichsstudien zwischen Insulin detemir und Insulin glargin kein Beleg für einen Zusatznutzen einer der beiden Wirkstoffe gefunden werden konnte, kann nicht geschlossen werden, dass Insulin detemir dieselben möglichen Vorteile gegenüber Humaninsulin aufweist wie Insulin glargin. Dies wäre lediglich ein indirekter Vergleich.

Bezüglich der gewählten Grenzwerte führt das IQWiG auf S. 170 aus, dass für die Bewertung nicht schwerer Hypoglykämien primär höhere Grenzwerte von <70 mg/dl herangezogen wurden, um mehr Ereignisse zu erfassen. Für die Sensitivitätsanalysen wurden zusätzlich niedrigere Grenzwerte von <36 mg/dl herangezogen.

Im Fazit des IQWiG-Berichtes sind die festgestellten Hinweise auf einen Zusatznutzen von Insulin detemir bezüglich nicht schwerer Hypoglykämien aufgeführt.

Bezüglich der verwendeten Definition für schwere Hypoglykämien in der Studie 4016 werden in Tabelle 34 auf S. 129 des IQWiG-Abschlussberichts folgende Kriterien genannt: „Hypoglykämie-assoziierte Symptome und Fremdhilfe erforderlich und Plasmaglukose <56 mg/dl oder sofortige Erholung nach oraler Kohlenhydrataufnahme, Gabe von Glukose i.v. oder Glukagon.“

Die Definition in der Studie entsprach den Kriterien des IQWiG und steht allein aus dem Grund, dass statt der „und“-Verknüpfung eine „oder“-Verknüpfung besteht, nicht im Widerspruch zur EMEA-Definition, die im Grundsatz dieselben Kriterien aufführt.

Der Ausnahmetatbestand im Richtlinienentwurf ist auf eine notwendige intensivierte, nahe normoglykämische Therapie bezogen, d.h. auf niedrige HbA1c-Zielwerte, unter der das Risiko für schwere Hypoglykämien deutlich erhöht ist.

Zu der vom Stellungnehmer angeführten stärkeren Senkung des HbA1c-Wertes unter NPH-Insulin in Studie 4016 ist festzustellen, dass dieser Unterschied zwar statistisch signifikant, aber nicht klinisch relevant war, da das Konfidenzintervall vollständig innerhalb des Irrelevanzbereichs lag (S. 116 IQWiG-Abschlussbericht). Im Übrigen wurde eine gemeinsame Betrachtung von Hypoglykämien und der langfristigen Blutzuckersenkung vom IQWiG vorgenommen, um genau diesem Problem zu begegnen. Hier zeigt sich für die Studie 4016 eine vergleichbare Blutzuckersenkung (S. 160 IQWiG-Abschlussbericht). Der Einwand ist daher unbegründet.

Beschluss:

Keine Änderung

43. Einwand:

Auftreten schwerer Hypoglykämien

„In der UKPD-Studie konnte gezeigt werden, dass die Raten für schwere Hypoglykämien im Behandlungsarm der intensivierten Insulintherapie erst neun Jahre nach Diagnose anstiegen (UKPDS 33 1998). Da Insulindetemir erst im Herbst 2004 die Zulassung für die Kombination mit Insulin und im März 2007 für die Kombination mit oralen Antidiabetika erhielt, können für Insulindetemir keine Langzeitstudien mit entsprechenden Daten zu schweren Hypoglykämien vorliegen.“

Bei Typ 1 Patienten treten jedoch auch schon zu Beginn der Insulintherapie vermehrt schwere Hypoglykämien auf (Amiel 2008).

Analog zu der vom IQWiG angeforderten individuellen Patientenanalyse (IPD-Analyse) für Typ 2 Patienten wurden die Studien zu Typ 1 analysiert, um auch für den Einsatz von Insulindetemir in der ICT belegbare Vorteile zeigen zu können. Die Metaanalyse der Studien mit Insulindetemir vs. NPH-Insulin bei Erwachsenen Typ 1 Diabetes Patienten (die auch vom IQWiG in seinem Vorbericht A05-01 berücksichtigt wurden) zeigt, dass neben den leichten auch für schwere Hypo-

glykämien statistisch signifikante Unterschiede zu Gunsten von Insulindetemir vorliegen.“[...]

Bewertung:

Der angeführte Zeitpunkt der Zulassung des Arzneimittels ist kein Hinderungsgrund für die Durchführung von Langzeitstudien.

Darüber hinaus ist aus der genannten UKPDS 33 – Studie²⁰ nicht zu entnehmen, dass schwere Hypoglykämien unter der intensivierten Insulintherapie in den ersten 10 Jahren der Behandlung so selten vorkommen, als dass der Endpunkt nicht bewertet werden könnte. Im Text finden sich Angaben zum Patientenanteil pro Jahr in Bezug auf die ersten 10 Jahre nach Randomisierung mit durchschnittlich 2,3% bei Insulinbehandlung und in der ITT-Analyse mit 1,8%.

Es ist jedoch zutreffend, dass den Ergebnissen von Langzeitstudien eine besondere Bedeutung zukommt.

Die Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1 ist nicht Gegenstand der vorliegenden Nutzenbewertung und dieses Stellungnahmeverfahrens. Aus Studienergebnissen zum Typ 1- Diabetes können nicht mögliche Vorteile von Insulin detemir beim Typ 2- Diabetes geschlussfolgert werden.

Beschluss:

Keine Änderung

44. Einwand:

IQWiG Methodik

20 UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group, Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet; 352; 837–53 /1998/

[...]

„Im Rahmen der Erstellung des Abschlussberichts A05-03 des IQWiG wurden von Novo Nordisk zusätzliche Studienauswertungen (Meta-Analysen auf der Basis individueller Patientendaten [IPD]) zur Inzidenz von Hypoglykämien (mit bestätigender Blutzuckermessung) vorgenommen. Diese Auswertungen zeigen bei 3 von 4 Vergleichsstudien, dass im Vergleich mit NPH-Insulin signifikant weniger Patienten nicht-schwerwiegende Hypoglykämien insgesamt (tags und nachts) und tagsüber bei einer Behandlung mit Insulindetemir erleiden, nächtliche nicht-schwerwiegende Hypoglykämien sind sogar bei allen 4 Studien (bei einem Grenzwert für die bestätigende Blutzuckermessung von unter 70 mg/dl) vermindert. Somit belegen diese Ergebnisse eine Überlegenheit von Insulindetemir gegenüber NPH-Insulin bei der Vermeidung nicht-schwerwiegender hypoglykämischer Ereignisse. Die unterschiedliche Interpretation des IQWiG beruht im wesentlichen darauf, dass bei der Ergebnisinterpretation der Analysenergebnisse zur Anerkennung einer Überlegenheit von Insulindetemir gefordert wurde, dass das 95%- Konfidenzintervall der ermittelten Odds ratios komplett unterhalb von 0,75 (statt wie zur Ermittlung einer statistisch Signifikanz sonst üblich unterhalb von 1) liegen musste. Dadurch wird zwar der Einfluss einer möglichen Verzerrung der Ergebnisse durch ein offenes Studiendesign, stark reduziert. Gleichzeitig steigt aber das Risiko an, einen positiven und patientenrelevanten Effekt von Insulindetemir auf die Minderung hypoglykämischer Ereignisse im Vergleich zu NPH-Insulin nicht zu erkennen. Der Grenzwert von 0,75 wurde mit der Arbeit von Wood et al. begründet (Heise 2009). Ein solches Verfahren zur Korrektur des Verzerrungspotentials ist allerdings sehr ungewöhnlich und hat in dieser Form bisher noch keine Anwendung gefunden. Wood et al. (Wood 2009) stellen in ihrer Arbeit klar heraus, dass aufgrund der hohen Variabilität der Ergebnisse keine allgemeine, sichere Aussage über die Größe der Verzerrung getroffen werden kann. Darüber hinaus konnte der Effekt der fehlenden Verblindung allein nicht quantifiziert werden. Somit kann man die von Wood et al. vorgeschlagene Absenkung des Signifikanzniveaus auf 0,75 nicht als allgemeingültig und uneingeschränkt einsetzbar betrachten. Zudem wurde in der Arbeit von Wood et al. gezeigt, dass fehlende Verblindung die Ergebnisse objektive Studienparameter nicht beeinflussen. Der vom IQWiG untersuchte Endpunkt, die Kombination aus hypoglykämischen Symptome plus bestätigende Blutzuckermessung, ist ein objektiver Parameter. Aus den genannten Gründen ist die vom IQWiG durchgeführte Korrektur der Signifikanzgrenze als nicht gerechtfertigt an-

zusehen.

Folgende methodische Vorgehensweise des IQWiG birgt ebenfalls die Gefahr der Ergebnisverzerrung: Durch Segmentierung der Meta-Analysen (u.a. nach Therapieschemata) wurde die Power der einzelnen Tests zur Untersuchung der patientenrelevanten Endpunkte erheblich reduziert, was zu einem Mangel an Signifikanzen geführt hat (DDG, Wegscheider 2009). Eine Ausnahme bildet die Betrachtung der unerwünschten Arzneimittelwirkungen. Hier wurde das Auftreten der unerwünschten Ereignisse als nur bedingt abhängig vom jeweilig angewandten Therapieschema angesehen. Somit sah das IQWiG es als sinnvoll an, jeweils alle Studien zu einem Therapievergleich metaanalytisch zusammenzufassen (S. 256, IQWiG Abschlussbericht A05-03). Dieses Vorgehen führte zu einer ungleich gewichteten Betrachtung von Nutzen und Schaden der untersuchten Therapie.

Die fehlende Berücksichtigung nicht schwerer Hypoglykämien in der Bewertung von Insulindetemir durch den G-BA ist methodisch nicht nachvollziehbar und steht im Widerspruch zu Bewertungen nationaler und internationaler Institute bzw. Gremien.

Die implizite Umstellungsanweisung von lang wirksamen Insulinanaloga auf humanes Basalinsulin lässt befürchten, dass bereits in der Phase der (nicht medizinisch begründeten) Therapieumstellung, v.a. aber auch in der Folgezeit durch gehäuftes Auftreten hypoglykämischer Ereignisse ein neues Gefährdungspotenzial für die Patienten entsteht.“

Bewertung:

Siehe Bewertung zu Einwand 1

Beschluss:

Keine Änderung

45. Einwand:

Pharmakoökonomische Aspekte

„Auch unter pharmakoökonomischen Gesichtspunkten muss das Ergebnis einer großen longitudinalen Kohortenstudie mit 16.667 Patienten über den Einfluss von Hypoglykämien auf die kognitiven Funktionen bei Typ 2 Patienten beachtet werden. Bereits nach einer schweren Hypoglykämie steigt das Risiko um 26%, bei zwei Ereignissen bereits um 80% an Demenz zu erkranken (Whitmer 2009). Der vorliegende Beschlussentwurf des G-BA sieht vor, dass Patienten mindestens 2 schwere Hypoglykämien erleiden müssen, ehe eine Umstellung auf lang wirksame Insulinanaloga erlaubt ist.“

Bewertung:

Die Tragweite schwerer Hypoglykämien wird nicht in Frage gestellt.

Die Bewertung und Entscheidung des G-BA erfolgt auf der Grundlage der Nutzenbewertung des IQWiG, somit insbesondere unter Berücksichtigung der gesetzlichen Parameter des patientenrelevanten Nutzens von Arzneimitteln, nicht unter pharmakoökonomischen Aspekten.

Im Hinblick auf die Formulierung, dass schwere Hypoglykämien eingetreten sein müssen wird der Ausnahmetatbestand, wie bereits bei vorherigen Einwänden ausgeführt, geändert.

Beschluss:

Der Ausnahmetatbestand wird wie folgt gefasst:

„Diese Regelungen gelten nicht für eine Behandlung mit Insulin glargin bei Patienten, bei denen im Rahmen einer intensivierten Insulintherapie auch nach individueller Therapiezielüberprüfung und individueller Anpassung des Ausmaßes der Blutzuckersenkung in Einzelfällen ein hohes Risiko für schwere Hypoglykämien bestehen bleibt.“

46. Einwand:

Dosisanalyse in den Studien

„Lang wirksame Humaninsuline und Insulinanaloga werden in Deutschland, basierend auf ihrem Wirkmaximum von 2-18 Stunden (Fachinformation Protaphane[®]), üblicher Weise ein- oder zweimal täglich injiziert. Diese Option hat auch Insulindetemir. In der Fachinformation ist vermerkt, dass Insulindetemir in der Kombination mit oralen Antidiabetika einmal täglich appliziert werden kann, unter einer Basis-Bolus-Therapie jedoch basierend auf der individuellen Therapie eine zweite Gabe indiziert sein kann.

Die in der Anlage 1 der Tragenden Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses angeführten Studien bzw. die vom IQWiG übermittelten Daten lassen einen direkten Vergleich der beiden Insuline in Hinblick auf die benötigte Dosis jedoch nicht zu. In allen 3 Studien wurde Insulindetemir 1-2mal täglich, Insulinglargin aufgrund des Zulassungsstatus nur einmal täglich verabreicht. Damit ist ein sinnvoller Vergleich der unterschiedlichen Therapieregime nicht möglich.

Selbst unter Nichtbeachtung dieses Aspektes kann aus den entsprechenden Unterlagen keine generell höhere Dosis für Insulindetemir gegenüber Insulinglargin abgeleitet werden. So wurde z.B. für die Studie „2175“, einem Vergleich über 26 Wochen von Insulindetemir vs. Insulinglargin und zusätzlicher Gabe von kurz wirksamen Insulin, kein Unterschied zwischen den Gruppen in den körpergewichtbezogenen Dosen (0,8 Einheiten/Tag/kg) angegeben, eine Betrachtung der nicht auf das Körpergewicht bezogenen Dosen ist irreführend.

In Studie „1373“, einem Vergleich über 52-Wochen von Insulindetemir vs. Insulinglargin zusätzlich zu einer OAD-Therapie, (Rosenstock 2008) wurde entsprechend des Zulassungsstatus Insulinglargin einmal täglich verabreicht, während Insulindetemir ein- oder zweimal täglich verabreicht wurde. Aufgrund des verwendeten Erweiterungsalgorithmus (Erweiterung der Therapie von Insulindetemir einmal täglich auf zweimal täglich im Verlauf der Studie aufgrund des gemessenen Blutzuckers vor dem Abendessen) erhielt ein hoher Teil der Patienten Insulindetemir zweimal täglich. Die Erweiterung der Therapie im Insulindetemir-Arm um eine morgendliche Insulingabe führte zu keiner relevanten

Verbesserung der Blutzucker-Einstellung, jedoch zu einer deutlichen Dosisescalation und ausgeprägteren Gewichtszunahme.

Nachträgliche Analysen ergaben, dass bei konsequenter Anwendung des Erweiterungs-Algorithmus sowohl Insulindetemir als auch Insulinglargin zu einem offensichtlich extrem hohen Prozentsatz (81 bzw. 87 %) zweimal täglich hätten verabreicht werden müssen (Koenen 2008). Hieraus muss gefolgert werden, dass der im Studienprotokoll niedergelegte Algorithmus in keiner Weise geeignet war, die wenigen Patienten sicher zu identifizieren, die ggf. von einer zweiten Gabe eines Verzögerungsinsulins profitierten.

Daten aus dem direkten Vergleich zwischen Insulindetemir und NPH-Insulin, jeweils obligat nur einmal täglich verabreicht ergänzt um die aus den in oben erwähntem Design erhobenen Studiendaten, haben zu einer entsprechenden Änderung der Fachinformation von Levemir® durch die EMEA geführt. In der aktuellen Version wird empfohlen, dass Insulindetemir in der Kombination mit oralen Antidiabetika (OAD) einmal täglich zu verabreichen ist. Auch die Ergebnisse der klinische Studie TITRATE hat für die Einmalgabe die Effektivität von Insulindetemir bei Typ 2 Diabetikern demonstriert (Blonde 2009).

In der 3. aufgeführten Vergleichsstudie (Studie 1431) waren die Dosisunterschiede statistisch nicht signifikant (Hollander 2008).

Die 2-mal tägliche Gabe eines Basalinsulins bei Typ 2 Diabetes geht im Allgemeinen mit einer höheren Gesamtdosis ohne einen zusätzlichen „benefit“ für die Blutzuckerkontrolle einher, dies gilt weitgehend unabhängig von dem verwendeten Basalinsulin (Worms 2002). Die Limitationen der einmal täglichen Basalinsulingabe liegen weniger in dem verwendeten Insulin, als vielmehr im Charakter und Verlauf der Erkrankung selbst begründet. Mit Fortschreiten der Erkrankung kommt es zu einem Anstieg der postprandialen Blutzuckerwerte (De Vries 2007). Eine folgerichtige physiologische Therapie besteht in dieser Situation eher in der Gabe von prandialem Insulin als in der zweimal täglich erfolgenden Gabe eines Basalinsulins.

Entsprechende Studien zur Verwendung von Insulindetemir in Kombination mit OAD (Rosenstock 2008) oder im Rahmen einer Basis-Bolus-Therapie (Hollander 2008) zeigen deutlich, dass die zusätzliche zweite Gabe des Basalinsulins Insulindosis und Körpergewicht in die Höhe treiben, ohne zu einer entsprechenden Verbesserung der Blutzucker-Einstellung zu führen. Diese Effekte wären in bei-

den Therapieregimen auch unter einer entsprechenden Anwendung (zweimal täglich) von Insulinglargin zu erwarten (Koenen 2008, Hollander 2008).

Zum Vergleich zwischen Insulindetemir und Insulinglargin liegen zudem Clamp-Daten vor, die bei Typ 2 Diabetes bei identischen Dosen (pro kg Körpergewicht/ für klinisch relevante Dosierungen) vergleichbare Wirkprofile und Wirkdauer demonstrieren (Klein 2007).

Eine abschließende Beurteilung des Dosisbedarfs von Insulindetemir im Vergleich mit Insulinglargin kann also nur auf Grundlage einer klinischen Studie erfolgen, die diese Aspekte unter für beide Insulinpräparate gleichen methodischen Bedingungen untersucht.

Eine solche Studie wurde von Novo Nordisk in 2009 initiiert, mit dem Patienteneinschluss wurde bereits begonnen. Bei dieser Studie mit dem Akronym EFFICACYTM handelt es sich um eine randomisierte, offene, multizentrische Parallelgruppenstudie im Design einer treat-to-target Studie, die Wirksamkeit und Sicherheit von einmal täglich gegebenem Insulindetemir gegen Insulinglargin einmal täglich bei Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2 untersucht. Die Studie wird über 400 Patienten einschließen. Das Design dieser Studie wird es ermöglichen, allgemeingültige Aussagen zum Dosisbedarf unter beiden Insulinen zu treffen.

Ein ganz aktuelles Ergebnis zum Dosisvergleich Insulindetemir versus NPH-Insulin erbrachte die in 2008 durchgeführte DE-LIGHT-Studie. In dieser prospektiven Beobachtungsstudie DE-LIGHT mit über 8.000 insulin-naiven Typ 2 Diabetikern in über 2100 Praxen, ergab die Auswertung der durchschnittlichen Tagesinsulindosis einen Bedarf von 22,6 Einheiten für Insulindetemir gegenüber 22,8 Einheiten für NPH-Insulin bei gleichguter HbA1c Absenkung (Kaiser 2009).“

Bewertung:

Ein Vergleich der mittleren Tagesdosen ist anhand der direkten Vergleichsstudien der beiden Insulinanaloga möglich. Die festgestellten Unterschiede sind auch auf die sich unterscheidende Applikationsfrequenz zurückzuführen (gemäß Zulassungsstatus) und damit Teil der Wirtschaftlichkeitsbetrachtung. Aus der Gesamtbetrachtung der Vergleichsstudien folgt, dass die Anwendung von Insulinglargin bei einem Teil der Patienten mit niedrigeren Tagesdosen verbunden ist.

Zutreffend ist, dass in der Studie 2175 die verwendeten Dosen bezogen auf das Körpergewicht im Durchschnitt gleich waren, die beiden anderen Studien, die beide eine Dauer von 52 Wochen aufwiesen, zeigten jedoch höhere Dosen für Insulin detemir, so dass die Studien in der Mehrzahl und mit längerer Studiendauer einen Mehrverbrauch für Insulin detemir zeigten. Die Anwendung der Insulinanaloga in diesen Studien erfolgte gemäß dem zu dem Zeitpunkt geltenden Zulassungsstatus.

Der aktuellen Fachinformation für Levemir® (Stand 4/2009) ist unter Punkt 4.2 „Dosierung“ zu entnehmen, dass für die Kombination mit oralen Antidiabetika nun generell eine einmal tägliche Gabe empfohlen wird. Wird Levemir® als Bestandteil einer Basis-Bolus-Therapie angewendet, so muss Levemir® jedoch auch nach der aktuellen Fachinformation abhängig vom Bedarf des Patienten ein- oder zweimal täglich gegeben werden. Auch unter Punkt 5.1 „Pharmakodynamische Eigenschaften“ der aktuellen Version wird darauf hingewiesen, dass die Anwendung ein oder zweimal täglich erfolgen kann. Daraus folgt, dass bei einem Teil der Patienten unter einer intensivierten Therapie Dosisunterschiede im Vergleich zu Insulin glargin auch nach den Vorgaben der aktuellen Fachinformation bestehen.

Darüber hinaus zeigt die Studiauswertung des IQWiG jedoch auch gegenüber NPH-Insulin vielfach höhere Dosen von Insulin detemir, auch bei gleichem Applikationsschema.

Hollander P; Cooper J; Bregnhøj J; Pedersen CB. A 52-Week, Multi-national, Open-Label, Parallel-Group, Noninferiority, Treat-to-Target Trial Comparing Insulin Detemir with Insulin Glargine in a Basal-Bolus Regimen with Mealtime Insulin Aspart in Patients with Type 2 Diabetes. Clinical Therapeutics; 30 (11); 1976-1987 /2008/

Nach den Angaben in dieser Publikation der Studie 1431 waren die Dosisunterschiede am Ende der Studie nicht signifikant. Insulindosen über 52 Wochen waren als sekundärer Endpunkt festgelegt.

Diesbezüglich erfolgte eine schriftliche Anfrage des G-BA an das IQWiG mit der Bitte um Abgleich der in der Publikation dargestellten Ergebnisse mit der den tragenden Gründen beigefügten Übersicht der verwendeten mittleren Tagesdosen. Im Ergebnis entsprechen die Angaben in der Publikation Hollander 2008 zur

Basalinsulindosis in der Studie 1431 weder denen im Studienbericht noch denen in der im Studienregister der Firma Novo Nordisk veröffentlichten Studiensynopse. Auch fehlen in der Publikation Angaben zum Lagemaß und zur Bezugspopulation, so dass die Daten nicht verwertbar sind. Bei Verwendung der Angaben aus dem von der Firma Novo Nordisk bereit gestellten Studienbericht ergibt sich nach den Berechnungen des IQWiG mittels t-Test ein statistisch signifikant höherer Bedarf an Basalinsulin bei Verwendung von Insulin detemir im Vergleich zu Insulin glargin.

Die DE-LIGHT-Studie kann nicht näher bewertet werden, da lediglich Poster eingereicht wurden. Es handelt sich jedoch nicht um ein RCT. Die weiteren zitierten Literaturstellen führen ebenfalls zu keinem anderen Ergebnis. Es handelt sich auch nicht um klinische Studien, anhand derer ein direkter Dosisvergleich vorgenommen werden könnte.

Da mögliche Unterschiede der Basalinsuline hinsichtlich der notwendigen Dosierungen im ersten Absatz jedoch hinreichend berücksichtigt sind, ist der diesbezügliche Ausnahmetatbestand unter 1) im Richtlinienentwurf entbehrlich.

Beschluss:

Der zweite Spiegelstrich unter 1) im Richtlinienentwurf wird gestrichen.

47. Einwand:

Studien zur Kosteneffektivität

„Verschiedene Studien zur Kosteneffektivität zeigen ein positives Kostenverhältnis beim Einsatz von Insulindetemir sowohl gegenüber NPH-Insulin also auch gegenüber Insulinglargin:

- Philis-Tsimikas et al. vergleicht in seiner Arbeit die Effektivität und Verträglichkeit von Detemir vs. NPH-Insulin sowie unterschiedliche Injektionszeit-

punkte von Insulindetemir bei Typ 2 Diabetikern. Die Patienten wurden drei Gruppen randomisiert zugeordnet: Insulindetemir morgens, Insulindetemir abends, NPH-Insulin abends. Hinsichtlich durchschnittlicher Tagesdosis gibt es keine statistisch signifikanten Unterschiede in den Gruppen (Philis-Tximikas 2006). Basierend auf den Ergebnissen dieser Studie wird in der NICE Short Guideline zum Thema tägliche Tagesdosis festgehalten: "There were no statistically significant differences in mean daily insulin doses between treatment groups reported in two trials" (NICE short clinical guideline 2009)

- Valentine et al. zeigt in seiner Arbeit zu Typ 2 Diabetes, dass die Umstellung auf eine Insulindetemir-Therapie eine signifikante Reduktion im HbA1c verglichen zu den drei Vorgängertherapien (≥ 1 OAD (nur OAD), oder OAD(s) in Kombination mit NPH-Insulin oder in Kombination mit Insulinglargin) bewirkt. Ebenso geht die Hypoglykämierate zurück (über alle Gruppen 80%) und die Patienten verlieren an Gewicht (0.9 kg). Ebenso steigt die Lebenserwartung im Vergleich zu allen drei Behandlungsalternativen und es zeigt sich eine Verbesserung im Bezug auf QALYs. Es zeigt sich eine verringerte Anzahl von diabetesbezogenen Komplikationen im Laufe des Lebens des Patienten, wodurch sich Einsparungen ergeben (ebenfalls im Vergleich zu den drei Vorgängertherapien) (Valentine 2008).
- Borah et al. zeigt, dass der durchschnittliche Tagesverbrauch an Insulin bei Typ 2 Diabetikern in der Gruppe der mit Insulindetemir behandelten Patienten fast identisch ist (~ 30 Einheiten) mit dem in der Gruppe mit Insulinglargin behandelten Patienten, auch hinsichtlich der Blutzuckerkontrolle gibt es keinen signifikanten Unterschied. Unter einer Therapie mit Insulindetemir entstehen statistisch signifikant geringere diabetesbezogene Gesundheitskosten (gesamt, medizinisch) und zudem zeigt sich kein Unterschied hinsichtlich der Arzneimittelkosten. Bezogen auf die Gesamtgesundheitskosten liegt kein signifikanter Unterschied vor (Borah 2009).

Internationale Studien und Versorgungsdaten

In internationalen Studien zum Versorgungsalltag konnte gezeigt werden, dass die beiden lang wirksamen Insulinanaloga Insulindetemir und Insulinglargin in ähnlichen Therapieregimen eingesetzt werden, mit vergleichbarem Verbrauch

von Einheiten/Patient/Tag. Auch im Vergleich zu NPH im Versorgungsalltag ist unter Insulindetemir eine vergleichbare Dosis nachgewiesen.“

Bewertung:

Philis-Tsimikas A; Charpentier G; Clauson P; Ravn GM; Roberts VL; Thorsteinsson B. Comparison of Once-Daily Insulin Detemir with NPH Insulin Added to a Regimen of Oral Antidiabetic Drugs in Poorly Controlled Type 2 Diabetes. Clinical Therapeutics; 28(10); 1569-1581 /2006/

Diese Studie entsprach nicht den Einschlusskriterien des IQWiG und wurde daher in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt. Zum Dosisverhältnis zwischen Insulin glargin und detemir enthält diese Studie keine Informationen, da Insulin glargin nicht untersucht wurde. Bezüglich der Vergleichbarkeit der Tagesdosen hinsichtlich NPH-Insulin zeigt auch die Auswertung des IQWiG, dass die verwendeten Tagesdosen in einigen der Studien gleich waren, in anderen war die Tagesdosis von Insulin detemir höher. Der G-BA hat dies im Beschluss entsprechend umgesetzt.

Valentine WJ; Goodall G, Evaluating the Cost-Effectiveness of Therapy Conversion to Insulin Detemir in Patients with Type 2 Diabetes in Germany: a Modelling Study of Long-Term Clinical and Cost Outcomes. Adv Ther; 25(6);567–584 /2008/

Die Publikation bezieht sich auf ein Computer-Simulations-Modell zur Ermittlung von möglichen Langzeitprognosen zu Kosten-Nutzen-Aspekten.

Die Arbeit ist für die Nutzenbewertung ungeeignet.

Borah BJ; Darkow T; Bouchard J; Aagren M; Forma F; Alemayehu B. A Comparison of Insulin Use, Glycemic Control, and Health Care Costs With Insulin Detemir and Insulin Glargine in Insulin-Naive Pa-

**tients With Type 2 Diabetes. Clinical Therapeutics; 31(3); 623-631
/2009/**

Es handelt sich um eine retrospektive Kohortenstudie. Vom Design ist diese Studie daher für eine Nutzenbewertung nicht ausreichend. Die ermittelten Kosten sind nicht auf Deutschland übertragbar, im Übrigen handelt es sich in dem vorliegenden Stellungnahmeverfahren um eine Nutzenbewertung, nicht um eine Kosten-Nutzen-Bewertung.

Die Studie ist aufgrund verschiedener methodischer Mängel nicht für eine sichere Bewertung eines Dosisvergleichs geeignet.

Bezüglich der vom Stellungnehmer genannten Studien zum Versorgungsalltag und Anwendungsbeobachtungen ist festzustellen, dass diese für die Nutzenbewertung von Insulin detemir gegenüber Humaninsulin z.B. im Hinblick auf die genannte langfristige Blutzuckersenkung oder Vermeidung von Hypoglykämien nicht geeignet sind.

Bezüglich des Vergleichs von verwendeten Tagesdosen sind sie darüber hinaus entweder von der Fragestellung her nicht geeignet oder die Ergebnisse sind nicht ausreichend sicher zu bewerten oder die Daten wurden nicht als Literatur bzw. Volltext vorgelegt.

Dasselbe gilt für die vom Stellungnehmer genannten Analysen deutscher Sekundärdaten.

Beschluss:

Keine Änderung

48. Einwand:

Betrachtung der Studien LIVE-KK und LIVE-COM

„Dass bei der vergleichenden Auswertung von Präparaten das genaue „matching“ des betrachteten Patientenkollektivs von immenser Bedeutung ist und bei Nichtbeachtung zu falschen Schlussfolgerungen führt, zeigen die beiden von der Firma Sanofi-Aventis auf dem diesjährigen Jahreskongress der DDG präsentierten Poster. Diese sollten den Ressourcenverbrauch von Patienten gegenüberstellen, die mit lang wirksamen Insulinanaloga behandelt wurden (Schädlich 2009, Bierwirth 2009 (s.Abtractbuch)): [...]

Beide Analysen verglichen die Kosten der Diabetes-Behandlung bei Patienten, die entweder mit Insulinglargin oder mit Insulindetemir behandelt wurden. Als Verfahren wurde eine matched pair-Analyse gewählt. Dabei wurde zu jedem Probanden der einen Gruppe ein passender Partner der anderen Gruppe gesucht. Vorab definierte Kriterien (z.B. Alter, Geschlecht etc) müssen übereinstimmen. Diese möglichen Confounder (=Verzerrungsfaktoren) werden damit aus der Analyse ausgeschlossen. Faktoren, die man jedoch nicht vorab definiert hat, können das Ergebnis weiterhin verzerren (z.B. Vortherapie). Eine der Studien griff auf Daten einer Krankenkasse zurück, die andere Studie bezog sich auf Datenerhebungen in Hausarztpraxen.

In beiden Analysen wurde nicht unterschieden, ob das basale Insulin einmal oder zweimal täglich gegeben wurde. In Studie „Ergebnisse der LIVE-KK Studie“ wurde zudem die Vorbehandlung völlig außer Acht gelassen. Dadurch wurden Patienten "mathematisch gleich gemacht", die sich in der Praxis möglicherweise deutlich unterscheiden (insulinnaive vs. insulinvorbehandelte Patienten; tägliche Einmalgabe vs. Zweimalgabe).

[...]

Daher erfordert eine korrekte Berechnung der Ressourcenverbräuche die Erfassung des Therapieschemas und der Vortherapie, um künstlich geschaffene Unterschiede im Ressourcenverbrauch zu vermeiden. Dies ist jedoch nicht erfolgt.“

Bewertung:

Aus dem Einwand ergibt sich keine Änderung, da die Studien aufgrund des nicht geeigneten Studiendesigns für die Nutzenbewertung ohnehin nicht herangezogen werden können.

Beschluss:

Keine Änderung

49. Einwand:

Relevanz des Gewichtsmanagements

„Die Kontrolle des Körpergewichts bei Diabetespatienten ist klinisch relevant, um verschiedenste Risikofaktoren zu reduzieren und eine Verbesserung hinsichtlich Morbidität und Mortalität zu erzielen.[...]

Gewichtsassoziierte Probleme

[...]

Bei bereits bestehendem Typ 2 Diabetes schließlich führt Adipositas zu einer deutlichen Verschlechterung des Risikoprofils, wie Daousi et al. auf Grundlage der Daten von über 2.700 Patienten zeigen (Daousi 2006): “Obesity is associated with significantly worse cardiovascular risk factors in this patient group“.

Eine große Metaanalyse, die 57 Studien und fast 900.000 Patienten einschließt, konnte nachweisen, dass jede Zunahme des BMI um 5 kg/m² mit einer 30% höheren Mortalität verbunden ist. Dies konnte bei einer Zunahme über dem optimalen Bereich von 22.5 - 25 kg/m² festgestellt werden (Prospective Studies Collaboration 2009).

Betrachtet man eine Gewichtsreduktion von lediglich 1% des Körpergewichts, so sind mit dieser Gewichtsabnahme bereits signifikant positive Einflüsse auf das Risikoprofil von übergewichtigen Diabetikern möglich. Unter anderem wird das

Gesamtcholesterin um 1%, LDL-Cholesterin um 0.7%, Triglyceride um ca. 2% verringert und HDL um 0.2% erhöht. (Anderson 2001, Anderson 2003).

Aktuell veröffentlichte Literatur weist darauf hin, dass ein Gewichtsunterschied von 1 kg mit einem signifikantem Einfluss auf Gesundheitsrisiken und –outcomes bei Diabetespatienten verbunden ist:

Lean et al. (Lean 1989) haben gezeigt, dass eine Gewichtsreduktion mit einer verbesserten Lebenserwartung ($p < 0.001$) verbunden ist. Für den durchschnittlichen Patienten (Typ 2 Diabetes) ist jede Gewichtsreduktion um 1 kg mit einer um 3-4 Monaten erhöhten Lebenserwartung verbunden.

[...]

Eine weitere Studie (Huang 1998) zeigte, dass eine Erhöhung des BMI um 1 kg/m² mit einem 12% erhöhtem Risiko für Bluthochdruck verbunden ist (USA, Frauen, Alter 30-55). Eine Gewichtszunahme um 1 kg ist mit einem 5% erhöhtem Risiko für Bluthochdruck verbunden.

Eine Studie mit neu diagnostizierten Typ 2 Diabetikern (Feldstein 2008), die an Gewicht zunahmen, zeigte, dass diese Patienten eher HbA1c- und Blutdruckwerte über dem Zielwert hatten als die Patienten, die an Gewicht verloren.

Ein „review“ von Anderson (Anderson 2003) dokumentiert, dass jedes Kilogramm an Gewichtszunahme das Risiko für koronare Herzerkrankung (KHK) um 5.7% bei Frauen und 3.1% bei Männern erhöht. Der Review zeigte auch, dass eine Gewichtsreduktion die Hauptrisikofaktoren für KHK signifikant verringert.

Nicht nur bezüglich eines verschlechterten kardiovaskulären Risikoprofils muss eine evtl. Gewichtszunahme kritisch gewertet werden, stellt die von Patienten antizipierte Angst vor einer solchen Entwicklung doch bereits eine mögliche Therapiebarriere dar: „Weight gain is often a major concern for many patients and [...] issues of weight gain as a result of insulin therapy must be addressed.“ (Korytkowski 2002)

Die aktuellen Leitlinien der Deutschen Diabetes-Gesellschaft (DDG) tragen den oben genannten Zusammenhängen Rechnung, indem bei Auswahl der antihyperglykämischen Therapie bei Übergewicht Substanzen zu bevorzugen sind, die keine weitere Gewichtszunahme begünstigen (Scherbaum 2008). In den Praxisleitlinien der DDG wird die Gewichtsreduktion bei Übergewicht unter „Ideale Therapieziele“ aufgeführt (Matthaei 2008).“

Bewertung:

Dass ein Zusammenhang von Übergewicht und erhöhter Morbidität und Mortalität besteht, wird grundsätzlich nicht in Frage gestellt. Dies steht auch in Übereinstimmung mit zitierten Leitlinien-Empfehlungen. Jedoch ist ein diesbezüglicher Zusatznutzen von Insulin detemir gegenüber Humaninsulin, der klinisch relevant ist, nachzuweisen. Dies konnte aus den genannten Gründen anhand der untersuchten vergleichsweise kurzen Studien vom IQWiG nicht abschließend festgestellt werden.

Das IQWiG hat einen Beleg für eine geringere Gewichtszunahme unter Insulin detemir im Vergleich zu NPH-Insulin gefunden, der jedoch nicht abschließend bewertet werden konnte. Der mittlere Unterschied zwischen den Gruppen betrug 0,4-1,6 kg nach sechs Monaten Behandlungsdauer. Bezogen auf den Body Mass Index liegen die gefundenen Unterschiede im Körpergewicht deutlich unter 1 kg/m². Aufgrund dieses nur sehr geringen Unterschieds in den Behandlungsgruppen und des fehlenden Nachweises der Nachhaltigkeit stellt das IQWiG zu Recht die klinische Relevanz des Unterschieds in Frage, auch wenn dieser rein statistisch gesehen signifikant ist.

Der Langzeitnutzen hinsichtlich diabetischer Folgekomplikationen von Insulin detemir ist generell nicht ausreichend untersucht.

Keine der vom Stellungnehmer vorgelegten Studien ist im Ansatz dazu geeignet oder überhaupt darauf angelegt, einen solchen Zusatznutzen von Insulin detemir hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte zu belegen.

Beschluss:

Keine Änderung

50. Einwand:

Insulindetemir und Gewicht

„[...] Für Insulindetemir konnte in klinischen Studien überzeugend gezeigt werden [...], dass es entweder zu keiner Gewichtszunahme oder zu einer geringeren Zunahme als NPH-Insulin und, im Falle von Typ 2 Diabetes, als Insulinglargin führt (Fachinformation Levemir®).

Im aktuell veröffentlichten Vorbericht zur Nutzenbewertung der lang wirksamen Insulinanaloga bei Typ 1 Patienten, wird die Gewichtszunahme sogar als unerwünschte Nebenwirkung klassifiziert (Bericht A05-01; S200). Dies sollte im Bereich der Typ 2 Patienten umso mehr Bedeutung erhalten, da diese in der Mehrheit mit Übergewicht bis hin zur Adipositas vergesellschaftet sind.

Der aus randomisierten klinischen Studien bekannte günstige Effekt einer Insulindetemir-Therapie konnte auch in der Beobachtungsstudie DE-LIGHT festgestellt werden. [...] In einer Auswertung der deutschen Kohorte (Behandlungsdauer 3 Monate) der Beobachtungsstudie PREDICTIVE (Meneghini 2007) konnte der in klinischen Studien gezeigte Gewichtsvorteil gegenüber NPH-Insulin und Insulinglargin für Insulindetemir bestätigt werden. Eine Analyse der Gewichtsentwicklung (Hermansen, 2006) bei Typ 2 Diabetes Patienten unterschieden nach BMI-Gruppe hat gezeigt, dass der positive Effekt von Insulindetemir auf die Gewichtsentwicklung mit steigendem BMI zunimmt.“

Bewertung:

Die vorgelegten Beobachtungsstudien (teilweise nur als Poster eingereicht) sind methodisch nicht geeignet, einen Zusatznutzen von Insulin detemir im Vergleich zu Humaninsulin zu belegen.

Bei der vorgelegten Publikation Hermansen, 2006, handelt es sich um die Studie 1530, einer 26-Wochen-Studie mit einem Vergleich von Insulin detemir und NPH-Insulin. Diese Studie wurde von IQWiG in die Nutzenbewertung einbezogen. Es ergeben sich folglich keine neuen Erkenntnisse.

Beschluss:

Keine Änderung

3.4 Stellungnahme des Verbands Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa) vom 21.07.2009

51. Einwand:

Fehlerhafter Bericht des IQWiG als Grundlage der Entscheidung des G-BA

„Die Plausibilitätskontrolle der AG des Unterausschuss Arzneimittel des G-BA ist offensichtlich nicht in der Lage, Defizite des IQWiG-Abschlussberichtes zuverlässig aufzudecken. Im Gegensatz zu einer einfachen Plausibilitätskontrolle hätte eine adäquate und umfassende Qualitätskontrolle des IQWiG-Berichtes dabei u.a. die im folgenden benannten Defizite feststellen müssen: [*siehe nachfolgende Einwände*]“

Bewertung:

Der Einwand ist unbegründet. Die vom G-BA in der Verfahrensordnung festgelegten Anforderungen an die Überprüfung von IQWiG-Empfehlungen auf deren Plausibilität finden ihre Rechtfertigung in der gesetzlich vorgeschriebenen Unabhängigkeit des IQWiG einerseits und seiner Fachkompetenz andererseits. Die Verpflichtung des G-BA, die im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens nach § 92 Abs.3a SGB V gegen den IQWiG-Bericht vorgetragene Einwände zu bewerten, stellt zudem sicher, dass die nach Auffassung des Stellungnehmers im Rahmen einer Qualitätskontrolle zu prüfenden Gesichtspunkte hinreichend gewürdigt werden.

Beschluss:

Keine Änderung

52. Einwand:

Inkonsistente Arbeits- und Entscheidungsgrundlage durch unklare und inkonsistente Priorisierung des G-BA

„Das IQWiG bearbeitet die vom G-BA erteilten Aufträge im Themenfeld Diabetes teilweise parallel, teilweise nacheinander; etliche Fragestellungen werden überhaupt nicht bearbeitet. Vor allem durch das nacheinander in der Bearbeitung kommt es zu einer Verzerrung der Bewertungssituation beim IQWiG als auch der Entscheidungssituation beim G-BA, die letztlich zu falschen Wertungsgrundlagen und damit Bewertungen führen. Die Folge sind inkonsistente Festlegungen des G-BA.

[...]

Das IQWiG bezeichnet konkret in seinem für die langwirksamen Insulinanaloga erstellten Bericht z. B. Glitazone als eine Option in der Therapie des Diabetes.²¹

Gleichzeitig liegt jedoch der Beschlussentwurf des G-BA für die Arzneimittelrichtlinie für Glitazone vor, bei deren Umsetzung es zu einem Ausschluss der Glitazone käme.

Das IQWiG geht also in seinem Bericht von der im konkreten Szenario möglicherweise völlig unzutreffenden Situation aus, dass Glitazone als Therapieoption verfügbar sind. Damit stimmt aber die Grundlage nicht mehr, auf der das IQWiG seine Wertung über die Bedeutung der langwirksamen Insulinanaloga aufbaut.

Sowohl durch die vom G-BA vorgenommene Priorisierung der Aufträge selber, als auch durch die zeitliche Abfolge der Bearbeitung der IQWiG-Aufträge, als auch durch die nachzeitige Beschlussfassung des G-BA zu verschiedenen Nutzenbewertungen entsteht das Problem, dass die Entscheidungen unkoordiniert sind.

Durch den vorstehend geschilderten Sachverhalt wird überdeutlich, dass sowohl für die einzelnen Nutzenbewertungsverfahren als auch für den Bereich der Nutzenbewertung als ganzes eine Übergreifende Abstimmung über Fach- und Inte-

21 IQWiG-Abschlussbericht, S. 1

ressengruppen hinweg fehlt. Nur durch eine solche Abstimmung, die methodisch durch ein Scoping-Verfahren abgebildet werden kann, können die relevanten Faktoren identifiziert und diskutiert werden, die für konsistente und ausgewogene Entscheidungen benötigt werden.“

Bewertung:

Der Einwand ist unbegründet. Der Stellungnehmer verkennt, 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. Vor diesem Hintergrund ist es sachlich gerechtfertigt, dass das IQWiG die Aufträge nacheinander bearbeitet und die Empfehlungen des IQWiG, getrennt nach Indikationen, in die AM-RL umgesetzt werden.

Die Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung bezog sich auf den Vergleich einer langfristigen Behandlung mit einem langwirksamen Insulinanalogon (Insulin glargin oder Insulin detemir) im Vergleich zu einer Behandlung mit einer Zubereitung eines auf Humaninsulin basierenden Verzögerungsinsulins sowie auf die vergleichende Nutzenbewertung langwirksamer Insulinanaloga untereinander, jeweils bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2.

Es ist daher unerheblich, dass das IQWiG in Kapitel 1 des Abschlussberichts die Glitazone als eine von mehreren möglichen Therapieoptionen aufführt. Denn hierbei handelt es sich um allgemeine, einleitende Erläuterungen zu Behandlungsmöglichkeiten des Diabetes mellitus Typ 2. Die Zielstellung des Auftrags, in diesem Fall der Vergleich langwirksamer Insulinanaloga mit Humaninsulin, bleibt davon unberührt.

Darüber hinaus lag zum Zeitpunkt der Veröffentlichung des Abschlussberichtes ein Richtlinienentwurf des G-BA zu den Glitazonen nicht vor. Es ist auch nicht ersichtlich, inwieweit die Bewertung der langwirksamen Insulinanaloga durch die Bewertung der Glitazone beeinflusst werden sollte.

Ein Scoping-Verfahren ist gesetzlich nicht geboten.

Beschluss:

Keine Änderung

53. Einwand:

Selektive Evidenzauswahl des IQWiG steht im Widerspruch zu den Festlegungen des G-BA

„Der G-BA beschreibt in seiner Verfahrensordnung, dass er in Arzneimittelbewertungen gemäß dem Prinzip der „bestverfügbaren Evidenz“ vorgeht und so, abhängig von der Fragestellung, nicht nur sogenannte Level-I-Evidenz (u.a. randomisiert-kontrollierte Studien, RCT) in die Analysen einbeziehen will.²² Der G-BA stellt damit auf das international konsentiert Vorgehen ab, die Evidenz in Abhängigkeit vom jeweils betrachteten Outcome zu suchen (sog. PICO-Schema²³), und dabei die Suche bis zu dem Evidenzlevel auszudehnen, an dem ausreichend Evidenz für den jeweils betrachteten Outcome verfügbar ist („bestverfügbare Evidenz“). Das IQWiG hat sich gemäß der Verfahrensordnung des G-BA an die Vorgaben der VO des G-BA zu halten.²⁴

Das IQWiG missachtet jedoch dieses Prinzip und damit auch die Forderung des SGB V nach „internationalen Standards der EbM“, wenn es in seinem Abschlussbericht die folgende Festlegung trifft:

„Für alle unter 4.1.3 genannten Therapieziele und alle unter 4.1.2 genannten Interventionen ist eine Evaluation im Rahmen von RCTs möglich und praktisch

22 G-BA-VO, Kapitel 4, Abschnitt 2, Titel 2; § 7 Abs. 1-5

23 Bekkering GE, Kleijnen J. Verfahrensweisen und Methoden zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln in Deutschland. Dtsch.Med.Wochenschr. 2008 Dec;133 Suppl 7:S225-46.

24 G-BA-VO, Kapitel 1, Abschnitt 4, § 16 Abs. 2

durchführbar. In den vorliegenden Bericht gingen daher ausschließlich RCTs als relevante wissenschaftliche Literatur in die Nutzenbewertung ein.“²⁵

Auf der Basis dieser vom IQWiG willkürlich vorgenommenen Festlegung kommt es zu einem Ausschluss aller Evidenz außer bestimmter RCTs.

[...]

Die Tatsache, dass die Prüfung durch den G-BA hier zu keiner Monierung geführt hat, muss als Verfahrensfehler gewertet werden, der rechtlich zu beanstanden ist.

Die vom IQWiG durchgeführte Recherche und Quellenauswahl muss somit als hochgradig selektierend und verzerrt betrachtet werden, was zu einem methodisch bedenklichen Selektions-Bias führt. Die Aussagen des für die AMR zugrunde gelegten Berichtes sind somit ebenfalls als verzerrt einzustufen.“

Bewertung:

Es entspricht den Grundsätzen der evidenzbasierten Medizin, bei der Bewertung einer medizinischen Behandlung randomisierte, kontrollierte klinische Studien oder systematische Reviews von randomisierten Studien als „Goldstandard“ primär zu berücksichtigen. Randomisierte, kontrollierte Studien sind im Hinblick auf einen Vergleich langwirksamer Insulinanaloga und Humaninsulin durchführbar. Das methodische Vorgehen des IQWiG, ausschließlich RCTs in die Bewertung einzubeziehen, ist sachlich richtig und steht im Übrigen auch in Übereinstimmung mit der Verfahrensordnung des G-BA.

Es besteht kein Anlass, in der Nutzenbewertung von diesem für die Arzneimittelbewertung etablierten Standard abzuweichen.

²⁵ IQWiG-Abschlussbericht, S. 11

Da das IQWiG seine Bewertung auf Basis von Primärstudien durchführt, können systematische Übersichtsarbeiten nicht in die Literaturrecherche eingeschlossen werden. Jedoch sind die Ergebnisse anderer systematischer Übersichten / HTA-Berichte Teil der Diskussion und Würdigung der Stellungnahmen im IQWiG-Abschlussbericht.

Auch die Note for Guidance der EMEA ist unter Abschnitt 2.3.3.3 hier unmissverständlich: „Parallel-group, randomised, double-blind, placebo- and comparator-controlled studies are necessary.“²⁶

Beschluss:

Keine Änderung

54. Einwand:

Mängel des IQWiG-Berichtes wegen Verstoß gegen Regelungen des SGB V / Aspekte fehlender Transparenz in der Zusammenarbeit G-BA / IQWiG

„Der IQWiG-Bericht weist weitere Probleme auf. Entgegen den Anforderungen des § 35 b Abs. 1 S. 6 SGB V finden sich neben der nur holzschnittartigen Beauftragung zu dieser Nutzenbewertung keine Aufzeichnungen über die stattgefundene Auftragskonkretisierung zwischen G-BA und IQWiG gemäß der VO des G-BA.²⁷

26 European Medicines Agency (EMA), Note for Guidance on Clinical Investigation of Medical Products in the Treatment of Diabetes mellitus, CPMP/EWP/1080/00, 2002

27 G-BA-VO, Kapitel 1, Abschnitt 3, § 10 Abs. 2 in Verbindung mit Abschnitt 2, § 5 Abs. 4

Dies ist insbesondere deswegen von Bedeutung, als der Auftrag zwischen G-BA und IQWiG bereits vorab, d.h. **vor** der eigentlichen Beauftragung,²⁸ im Binnenverhältnis zwischen G-BA und IQWiG konkretisiert wurde, ohne dass entsprechende Unterlagen im Verfahrensverlauf veröffentlicht wurden. Es ist somit nicht nachvollziehbar, inwiefern und an welchen Stellen der konkretisierte Auftrag ggf. nur die Meinung des IQWiG darstellt, was deswegen eine besondere Bedeutung hat, da der G-BA zum Abschluss des Verfahrens erklärten maßten nur noch eine Plausibilitätskontrolle vorgenommen hat. Im Zweifelsfall wurde also nur noch überprüft, ob das IQWiG getan hat, was es tun wollte.

Ferner finden sich keinerlei Informationen zur Teilnahme von IQWiG-Mitarbeitern an Sitzungen des Unterausschuss Arzneimittel des G-BA, weder im IQWiG-Abschlussbericht, noch in den zur Stellungnahme versandten Dokumenten des G-BA. Da die IQWiG-Mitarbeiter im Rahmen einer „Soll“-Regelung an den Sitzungen des UA AM beteiligt werden, muss hier aber von einer regelhaften Anwesenheit ausgegangen werden.²⁹

Damit sind wichtige Vor-, Zwischen- und Binnenabsprachen sowie möglicherweise schrittweise Entscheidungen in der Erstellungsphase der Nutzenbewertung, die auf die letztliche Entscheidungen des G-BA in der AMR über den Auftrag oder den Bericht des IQWiG gewirkt haben, nicht dargelegt und somit nicht nachvollziehbar. Die o.g. Regelung der Geschäftsordnung des G-BA steht dabei möglicherweise auch in einem Zielkonflikt mit der durch die Rechtsaufsicht des G-BA zu genehmigenden Verfahrensordnung, in der auf die unabhängige Arbeit von G-BA und IQWiG hingewiesen wird.^{30 31}

Die Verflechtung der Arbeit zwischen G-BA und IQWiG lässt die in der Verfahrensordnung des G-BA festgeschriebene und ebenfalls vom Gesetzgeber inten-

28 IQWiG-Abschlussbericht, S. 7

29 G-BA-Geschäftsordnung, Abschnitt D, § 19 Abs. 4

30 G-BA-VO, Kapitel 1, Abschnitt 4, § 16 Abs. 2

31 G-BA-VO, Kapitel 1, Abschnitt 4, § 16

dierte Unabhängigkeit in der Arbeit zwischen G-BA und IQWiG vermissen.³² Diese wird auch dadurch verletzt, dass das IQWiG durch Prof. Sawicki zumeist regelmäßig an den Sitzungen des G-BA vertreten ist. Faktisch konnte es im Verfahrensablauf zu einer Vielzahl von Absprachen kommen, die entgegen den Regelungen des SGB V und der G-BA-VO nicht transparent gemacht wurden.

Der Bericht des IQWiG weist aus Sicht des vfa aufgrund der zuvor genannten Sachverhalte erhebliche Mängel auf, die in der Folge zu einer rechtlich bedenklichen Entscheidung des G-BA führen. Dokumente, die den Gang der Arbeit in diesem Verfahren nachvollziehbar machen, sollten vollständig veröffentlicht werden.“

Bewertung:

Es gibt keine inoffiziellen Absprachen zwischen IQWiG und G-BA über die Gestaltung der Nutzenbewertung zu langwirksamen Insulinanaloga.

Beschluss:

Keine Änderung

55. Einwand:

Unvollständige Darlegung der Materialien des G-BA

„Gemäß der Regelungen der VO des G-BA zum „Verfahren für die Abgabe von Stellungnahmen“ soll „Daneben [...] eine zusammenfassende Dokumentation des Beratungsverfahrens in seinem jeweiligen Stand umfassend darstellen und

³² § 139a Abs. 1 S. 1 SGB V

insbesondere eine Auseinandersetzung mit den Stellungnahmen [...] sowie eine Auswertung eingeholter Gutachten enthalten“.³³

Die gemäß VO des G-BA darzulegenden Materialien fehlen in dem an den vfa zugesandten Schriftsatz gänzlich, es wurden lediglich die „Tragenden Gründe“ mit zugesandt. Die gemäß der Regelung des G-BA darzulegenden Materialien müssen aus Sicht des vfa mindestens die für die in den Tragenden Gründen benannten Termine erstellten Protokolle der Arbeitsgruppen und des UA AM des G-BA enthalten, sowie alle zu diesen Sitzungen vorgelegten Beratungsunterlagen, und die entsprechenden Protokolle aus den öffentlichen und Nicht-öffentlichen Sitzungen, in denen diese Bewertungsverfahren beraten wurden. Nur so kann nachvollzogen werden, das Gegenstand der Diskussion war, und welche Entscheidungskriterien ggf. in Ansatz gebracht wurden.

Mögliche Gründe der Vorenthaltung dieser Unterlagen durch möglicherweise vorgebliche Vertraulichkeitsprobleme sind deswegen nicht relevant, weil der G-BA im § 10 Abs. 3 seiner VO selber auf einen entsprechenden Vertraulichkeitshinweis an die Stellungnahmeberechtigten hinweist.

Damit wurde grundsätzlich durch den G-BA selber dargestellt, dass die Weitergabe der entsprechenden Materialien im Stellungnahmeverfahren problemlos möglich ist. Für den Fall, dass entsprechende Materialien gar nicht vorlägen, wäre das Verfahren wegen erheblicher Dokumentations- und Beratungsfehler als rechtlich bedenklich einzustufen.

Das Stellungnahmeverfahren ist mangels Vorlage entsprechender Dokumente gemäß der G-BA-VO zum jetzigen Zeitpunkt als fehlerhaft zu bewerten und muss nach Vorlage aller entsprechenden Unterlagen neu eingeleitet werden.“

33 G-BA-VO, Kapitel 1, Abschnitt 3, § 10 Abs. 2 in Verbindung mit Abschnitt 2, § 5 Abs. 4

Bewertung:

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

Beschluss:

Keine Änderung

56. Einwand:

Unzutreffender Ausschluss von Studien durch das IQWiG aufgrund der Zulassungssituation

„Das IQWiG nimmt mit den Festlegungen des Abschlussberichtes im Abschnitt 4.1.2 eine Beschränkung auf Studien vor, in denen die zu betrachtenden Medikamente und ggf. notwendige Komedikationen vorgeblich nur gemäß der Zulassung für Deutschland angewendet wurden.

Für die Zulassung werden jedoch Studien gemäß den Anforderungen der Zulassungsbehörden erstellt, die das Medikament u.U. in einem weiteren Kontext betrachten, als hinterher in der Zulassung festgelegt wird. Die Zulassung kann den Kontext der Anwendung also im Vergleich zum Kontext der Anwendung in den Zulassungsstudien konkretisieren.

Die Festlegung des IQWiG bedeutet aber nun, dass nur noch die Studien betrachtet werden, die diese Situation nach Zulassung exakt abbilden. Dadurch wird alle – auch hochwertige – Evidenz negiert, aus der Informationen ableitbar

wären. Dies bedeutet auch, dass Studien, die die Forderung des IQWiG zur Nutzenbewertung erfüllen würden, ggf. vollständig neu durchgeführt werden müssten, was alleine aus ethischen Gründen nicht zu rechtfertigen wäre.

Durch die zuvor genannte Festlegung des IQWiG wird vorhandene Evidenz, aus der der Zusatznutzen der langwirksamen Insulinanaloga ermittelt werden kann, in unzulässiger Weise nur noch auf die Studien verkürzt wird, die bei ihrer Durchführung (z. B. zur Zulassung) exakt die Bedingungen der späteren Anwendung vorweggenommen haben.

Damit werden aber auch solche Studien ausgeschlossen, die z. B. eine weitere Komedikation oder eine andere Applikationsform enthielten, aber z. B. vergleichbar zu anderen Studien gewesen wären.

An anderer Stelle verwundert, dass das IQWiG für die Generierung seiner Aussagen scheinbar auf Daten der DPV-Wiss-Datenbank zurückgegriffen hat.³⁴ Da diese Daten nachweislich der Aussage des IQWiG keine Daten zur Anwendung von langwirksamen Insulinanaloga enthalten, sind die angeführten Daten zur Injektionsfrequenz von NPH-Insulin unbrauchbar, da sie in keinen adäquaten Vergleich zu den langwirksamen Insulinanaloga gesetzt werden können. Überdies sind die Daten nicht öffentlich verfügbar und können so nicht geprüft werden.

Das Vorgehen des IQWiG in Bezug auf die Ein- und Ausschlusskriterien von Studien und ergänzenden Daten ist fehlerhaft und führt in der Folge zu einer deutlich eingeschränkten Aussage des Berichtes.“

Bewertung:

34 IQWiG-Abschlussbericht, S. 319, dort Verweis auf Zitat Nr. 101 der Literaturliste des IQWiG-Abschlussberichtes

Da die Zulassung eines Arzneimittels zugleich die Grenzen seiner Verordnungsfähigkeit zu Lasten der GKV beschreibt, ist es nicht zu beanstanden, wenn das IQWiG bei der Bewertung der untersuchten Arzneimittel auch prüft, ob die Arzneimittel in den Studien gemäß ihres Zulassungsstatus eingesetzt worden sind.

§ 35b Abs. 1 SGB V bezieht sich auf eine Nutzenbewertung von Arzneimitteln im Rahmen ihrer Zulassung.

Im Übrigen wird im Methodenpapier des IQWiG beschrieben, dass sich die Empfehlung des IQWiG in der Regel auf den Gebrauch der bewerteten Arzneimittel innerhalb der bestehenden Zulassung bezieht. Projektspezifisch ist zu klären, wie mit Studien (bzw. der daraus abzuleitenden Evidenz) umgegangen wird, die nicht innerhalb der durch die Zulassung beschriebenen Anwendung eines Arzneimittels durchgeführt werden (Allgemeine Methoden Version 3.0, S. 43)

Das IQWiG schließt diese Studien nicht grundsätzlich von Vorneherein aus, sondern prüft im Einzelfall, inwieweit die Ergebnisse dieser Studien trotzdem für Patienten anwendbar sind, die innerhalb der Zulassung behandelt werden.

Zur Frage der Applikationsfrequenz von NPH-Insulin finden sich Ausführungen in der Bewertung zu Einwand 20.

Beschluss:

Keine Änderung

57. Einwand:

Unklare Interessenkonfliktlage in Bezug auf Mitarbeiter des IQWiG und als sog. „externe Gutachter“ hinzugezogene Experten

„Die externen Sachverständigen des IQWiG-Berichtes waren mit Mitarbeitern des IQWiG unter anderem an der Erstellung eines Cochrane-Reviews zum gleichen Thema beschäftigt.³⁵

Insofern bestehen hier Unklarheiten in Bezug auf die Neutralität und Unvoreingenommenheit der mit der Erstellung des Berichtes befassten Personen.

Damit stellt sich auch die Frage, auf welcher Grundlage das IQWiG ggf. zu abweichenden Einschätzungen in der Bewertung der Evidenz kommen konnte, und wie diese Unterschiede vor dem Hintergrund der vom Gesetz als berücksichtigende bzw. einzuhaltende Standards der Evidenzbasierten Medizin begründet werden können, da Berichte der Cochrane mit Sicherheit nicht als den internationalen Standard verfehlend einzustufen sind.

Dem IQWiG-Abschlussbericht fehlt eine entsprechende Darstellung dieses Sachverhaltes, dem zu Folge eine Einstufung möglicher Interessenkonflikte ist, und eine Darstellung, durch welche Maßnahmen eine Datengetriebene Analyse in Bezug auf den IQWiG-Bericht ggf. identifiziert und korrigiert hätte werden können, möglich gewesen wäre.“

Bewertung:

Der Einwand ist nicht substantiiert. Es wird nicht dargelegt, inwieweit durch die Hinzuziehung von Mitarbeitern der Cochrane-Collaboration sachfremde Erwägungen in den Abschlussbericht des IQWiG eingeflossen sein sollten.

Die Autoren des Cochrane Reviews kommen in ihrem Fazit zu dem Ergebnis, dass wenn überhaupt nur marginale Unterschiede zwischen langwirksamen Insu-

35 Cochrane Database of Systematic Reviews: Horvath K, Jeitler K, Berghold A, Ebrahim Susanne H, Gratzer Thomas W, Plank J, et al. Long-acting insulin analogues versus NPH insulin (human isophane insulin) for type 2 diabetes mellitus. 2007(2).

linanaloga und Humaninsulin beim Typ 2- Diabetes im Hinblick auf eine Verminderung symptomatischer nächtlicher Hypoglykämien bestehen. Insofern besteht im Grundsatz kein Widerspruch zum Abschlussbericht des IQWiG.

Beschluss:

Keine Änderung

58. Einwand:

Unklares Vorgehen des G-BA bei der Untersuchung der Wirtschaftlichkeit

„Die vom G-BA vorgenommene Einschätzung der Wirtschaftlichkeit wird als unzureichend und fehlerhaft angesehen. Die alleinige Angabe von Medikamentenpreisen im Vergleich mit anderen Arzneimitteln ist weder in der Lage, die real im Markt vorhandenen Preise abzubilden, geschweige denn die Kosten der Behandlung zu beschreiben.

Darüber hinaus ist nicht nachvollziehbar, inwiefern der G-BA die allein bei einer Umsetzung seines Beschlussentwurfes anfallenden Kosten für die dann ggf. nötige Umstellung der Patienten auf ein anderes Medikament erfasst und berechnet hat.

Da sich der Beschluss auf die angeblich nicht vorhandene Wirtschaftlichkeit der betreffenden Medikamente in Bezug auf ihren Zusatznutzen stützt, wäre alleine schon die Ermittlung der entsprechenden Kosten, die bei den Ärzten alleine für eine Umstellung der Therapie entstehen, allerdings von zentraler Bedeutung gewesen. Selbst bei einer Fokussierung auf die nur den Krankenkassen entstehenden Kosten müssten zwingend Kosten der Umstellung berücksichtigt werden.

Aufgrund fehlender Verfahrensregelungen zur Erstellung von Kosten-Nutzen-Bewertungen ist eine zutreffende Wirtschaftlichkeitsprüfung aus Sicht des vfa per se nicht möglich.

Diese Situation wird dadurch verschärft, dass – wie zuvor ausgeführt – der Zusatznutzen in der Bewertung des IQWiG nicht korrekt ermittelt wurde, wodurch die Einschätzung des G-BA in zweifacher Hinsicht unzureichend ist.“

Bewertung:

Nach Kapitel 4, § 10 Abs. 1 der Verfahrensordnung des G-BA sind für die Beurteilung der Wirtschaftlichkeit bei Arzneimitteln mit therapeutisch vergleichbarem Nutzen die Kosten, gemessen am Apothekenabgabepreis, sowie ggf. die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten maßgeblich.

Diese Vorgabe der Verfahrensordnung wird durch den Beschlussentwurf korrekt abgebildet.

Es handelt sich nicht um eine Kosten-Nutzen-Bewertung, sondern um eine reine Nutzenbewertung nach § 35b SGB V.

Beschluss:

Keine Änderung

3.5 Stellungnahme der Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände (ABDA) vom 17.07.2009

59. Einwand:

„Wir möchten auf einen bisher noch nicht berücksichtigten wichtigen Aspekt in der Differenzierung von Verzögerungsinsulinen aufmerksam machen und damit Erkenntnisse vortragen, die in der Nutzenbewertung durch das IQWiG bisher nicht berücksichtigt wurden und die u. E. für die Entscheidung des Gemeinsamen Bundesausschuss bei der Umsetzung der IQWiG-Empfehlungen von Bedeutung sind. Es handelt sich dabei um die Verweildauer (Persistenz) von Patienten auf einer basalen Insulintherapie anhand von eigenen, repräsentativen Daten und Analysen der ambulanten Versorgung von Menschen mit Diabetes Typ 2 im Rahmen der GKV durch das DAPI (Verein Deutsches Arzneiprüfungsinstitut e. V., www.dapi.de).“

„Diese Daten sind nach unserer Ansicht von Relevanz für die Entscheidung über die Verordnungsfähigkeit von langwirkenden Insulinanaloga, da unsere Datenbank im Rahmen eines DWH auf Basis der Daten aus Apothekenrechenzentren mehr als 80 % aller Verordnungen z. L. der GKV erfasst, die von öffentlichen Apotheken in Deutschland beliefert wurden.“

„Der Erhebungszeitraum der genannten Untersuchung (12) umfasste die Jahre 2002 bis 2008 (Beobachtungszeit 2003-2007). Hauptergebnis ist eine signifikant längere Verweildauer von Patienten auf einer Insulin glargin basierten oralen Therapie (BOT) im Vergleich zu NPH Insulin in Kombination mit oralen Antidiabetika (NPH/OAD), bevor eine intensiviertere konventionelle Therapie (ICT) für Menschen mit Diabetes notwendig wird. Dieses Ergebnis hat auch Auswirkungen auf die Gesamtkosten, da die Patienten länger auf einer kostengünstigeren Gesamtbetreuung, in der Regel beim Hausarzt, bleiben, bevor sie zum Diabetologen/Facharzt zur Therapieintensivierung (Basis-Bolus-Therapie) überwiesen werden (müssen).“

Bewertung:

Es handelt sich um eine retrospektive Analyse von Verordnungsdaten aus Apothekenrechenzentren.

Verglichen wurden die Verordnungsdaten von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, die eine Therapie mit oralen Antidiabetika kombiniert mit Insulin glargin als Basalunterstützung erhielten mit denen, die eine NPH-Insulin-basierte Kombinationstherapie erhielten. Ziel der Studie war die Ermittlung der Verweildauer (Persistenz) unter den beiden genannten Therapien bis zur Umstellung auf eine intensivierete Insulintherapie. Patientenrelevante Endpunkte wurden nicht untersucht.

Nach Kapitel 4, § 7 der Verfahrensordnung des G-BA sind, soweit möglich, Unterlagen der Evidenzstufe I mit patientenrelevanten Endpunkten heranzuziehen. Vorrangig sind randomisierte, kontrollierte, klinische Studien zu berücksichtigen. Diese Studien sind beim Diabetes mellitus Typ 2 durchführbar. Die vorgelegte Verordnungsdatenanalyse ist aufgrund der niedrigen Evidenzstufe nicht zum Nachweis des therapeutischen Nutzens geeignet.

Beschluss:

Keine Änderung

60. Einwand:

„Des Weiteren weisen wir darauf hin, dass u. E. die auch im IQWiG- Abschlussbericht dargestellte verminderte Häufigkeit von schädlichen Hypoglykämien und damit verbunden die erhöhte Arzneimitteltherapiesicherheit für Menschen mit Diabetes selbst vom IQWiG aber in seinem Fazit und in diesem Beschlussentwurf des G-BA nicht hinreichend gewürdigt wurden. Zwar gibt der Entwurf des G-BA den Hinweis, dass ein langwirkendes Insulinanalogon dann verordnet werden darf, wenn unter einem Humaninsulin bereits eine schwere Hypoglykämie aufgetreten ist. Daraus folgt aber dass solch eine, ggf. auch lebensgefährliche, Hypoglykämie erst abgewartet und dokumentiert werden muss, bevor das in dieser Hinsicht sicherere Insulin zu Lasten der GKV verordnet werden darf.“

Bewertung:

Das Argument wurde bereits bei vorherigen Einwänden bewertet.

Beschluss:

Der entsprechende Ausnahmetatbestand zu schweren Hypoglykämien wird, wie bereits dargestellt, geändert.

61. Einwand:

„Lassen Sie uns aus pharmakologischer Sicht abschließend darauf hinweisen, dass es pharmakologisch richtig generell „langwirkende“ (englisch: long-acting) und nicht „langwirksame“ Insuline heißen sollte.“

Bewertung:

Dem Einwand wird zugestimmt.

Beschluss:

Der Begriff „langwirksam“ wird gemäß der Bezeichnung in der amtlichen Fassung des ATC-Indexes in „lang wirkend“ geändert. Daraus folgt, dass auch in Nr. 33 der Anlage III der Begriff „kurzwirksam“ in „schnell wirkend“ geändert wird.

3.6 Stellungnahme des Berufsverbands Deutscher Internisten e.V. vom 21.Juli 2009

62. Einwand:

„Der Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses sieht den Einsatz von Insulin glargin, für das eine Reduktion des Risikos schwerer Hypoglykämien gegenüber Humaninsulin belegt ist, erst nach dem Auftreten von schweren Hypoglykämien unter Humaninsulin vor. Es ist ethisch und medizinisch nicht zu vertreten, dass schwere Hypoglykämien, die einerseits unmittelbar zum Tode führen können und andererseits das Sterblichkeitsrisiko erhöhen, erst eingetreten sein müssen, bevor Patienten auf eine risikoärmere Therapie umgestellt werden dürfen.“

Bewertung:

Siehe Bewertung zu vorherigen Einwänden.

Beschluss:

Der entsprechende Ausnahmetatbestand zu schweren Hypoglykämien wird, wie bereits dargestellt, geändert.

63. Einwand:

„Der Gemeinsame Bundesausschuss fordert in seinen Tragenden Gründen für das Ereignis einer schweren Hypoglykämie das Unterschreiten eines bestimmten Blutglukose-Grenzwerts (3 mmol/l) und bezieht sich hierbei auf die *note for guidance on clinical investigation of medicinal products in the treatment of diabetes mellitus* der EMEA (EMEA 2002). Das zitierte Dokument dient dem Zweck der systematischen Anleitung zur Durchführung klinischer Zulassungsstudien und verfolgt nicht das Ziel, Empfehlungen für den Versorgungsalltag zu definieren. Wie auch in der EMEA Guidance ausgeführt, sind schwere Hypoglykämien

als symptomatische Ereignisse mit der Erforderlichkeit von Fremdhilfe definiert. Alleine der Aspekt der Fremdhilfe reflektiert höchst praxisrelevant die klinische Schwere und die damit verbundenen Folgen. Das Unterschreiten eines prädefinierten Laborgrenzwerts, oberhalb dessen es ebenfalls patientenindividuell zu bedrohlichen Hypoglykämien kommen kann, ist ungeeignet. Da es während des akuten Ereignisses durch den in der Regel erstversorgenden medizinischen Laien nicht primär zu einer Blutzuckermessung kommt, sondern unmittelbar und probatorisch eine Glukose-Gabe erfolgt, kann bei Eintreffen medizinischer Hilfe mit der dann durchgeführten Blutzuckertestung bereits wieder ein erhöhter Glukosespiegel gemessen werden, der nicht mehr dem ursprünglichen niedrigen Niveau während des unmittelbaren Ereignisses entspricht. Diesen praktischen Erwägungen folgt die Guidance for Industry der FDA, indem sie keinen Blutzuckergrenzwert für die schwere Hypoglykämie einführt und zum Beispiel die Besserung der Symptome unter Glukose-Gabe als Bestätigung der Hypoglykämie ansieht (U.S. FDA 2009). Durch das geforderte Unterschreiten des definierten Grenzwerts käme es in der Patientenversorgung zu einer regelhaften Unterschätzung des Auftretens schwerer Hypoglykämien und einer Erhöhung des Risikos der damit verbundenen Folgen.“

Bewertung:

Gemäß der Definition der EMEA für schwere Hypoglykämien ist in den Anmerkungen zum Richtlinienentwurf in den tragenden Gründen neben dem Kriterium eines Blutglukosespiegels von unter 3 mmol/l das im Einwand genannte Erfordernis der Fremdhilfe aufgrund schwerer Beeinträchtigung der Bewusstseins oder des Verhaltens aufgeführt wie auch die schnelle Besserung nach Glukose- oder Glukagongabe.

In der von der FDA empfohlenen Klassifikation von Hypoglykämien heißt es zu schweren Hypoglykämien:

“**Severe hypoglycemia.** An event requiring assistance of another person to actively administer carbohydrate, glucagon, or other resuscitative actions. These episodes may be associated with sufficient neuroglycopenia to induce seizure or coma. Plasma glucose measurements may not be available during such an event, but neurological recovery attributable to the restoration of plasma glucose

to normal is considered sufficient evidence that the event was induced by a low plasma glucose concentration.”

Im Hinblick auf die in den tragenden Gründen zum Beschluss vorgenommenen Erläuterung des Begriffs „schwere Hypoglykämie“ mit dem Ziel der Abgrenzung zu leichteren Formen sind die Definitionen der EMEA und der FDA grundsätzlich vergleichbar.

Nach der Definition der FDA wird zwar die Wiederherstellung neurologischer Funktionen durch Gabe von Glukose oder Glukagon bei schweren Hypoglykämien als ausreichender Beleg dafür erachtet, dass das Ereignis durch niedrige Plasma-Glukosespiegel hervorgerufen wurde, wenn eine Blutzuckermessung im akuten Fall nicht durchgeführt werden kann, jedoch wird der Schweregrad von der FDA in vergleichbarer Form wie von der EMEA beschrieben.

Dem Einwand wird jedoch dahingehend Rechnung getragen, dass die Definition der EMEA in den tragenden Gründen in Anlehnung an die Definition der FDA ergänzt wird.

Beschluss:

In den tragenden Gründen wird in Ergänzung zur Definition der EMEA der Hinweis aufgenommen, dass beim Auftreten einer schweren Hypoglykämie eine sofortige Blutzuckerspiegelmessung gegebenenfalls nicht möglich ist.

64. Einwand:

„Hypoglykämien jeglichen Schweregrades bergen klinische Risiken, beeinträchtigen die Lebensqualität und senken die Produktivität (Miller 2007, Davis 2004). Auch symptomatischen Hypoglykämien, die nicht der Fremdhilfe bedürfen, sind insbesondere durch ihren prädiktiven Wert für schwere Hypoglykämien in naher zeitlicher Folge (Donnelly 2005) von großer klinischer Relevanz. Sie eignen sich

als bestes „Frühwarnsystem“, rechtzeitig vor Auftreten einer schweren Hypoglykämie durch eine Anpassung des Therapieregimes einzugreifen. In diesem Zusammenhang äußert die Deutsche Diabetes Gesellschaft: „Die Vermeidung von Unterzuckerungen in der Insulintherapie spielt bei der Patientenführung eine besondere Rolle und ist damit höchstgradig versorgungsrelevant.“ (Deutsche Diabetes Gesellschaft 2009). Daher ist es unmittelbar verbunden mit dem Ziel der optimalen Stoffwechseleinstellung jegliche Hypoglykämie zu vermeiden (American Diabetes Association 2005).“

Bewertung:

Siehe Bewertung zu vorherigen Einwänden.

Beschluss:

Keine Änderung.

65. Einwand:

„Wie die Analysen des IQWiG-Berichts zu Insulin glargin und NPH Insulin gezeigt haben, vermag Insulin glargin unabhängig vom gewählten NPH Vergleichsregime die Hypoglykämie-Häufigkeit zu senken. Lediglich der Zeitpunkt des gehäuften Auftretens dieser Ereignisse wird durch die Spritzhäufigkeit des NPH-Regimes variiert. Bei einmaliger NPH-Gabe abends ist mit mehr Hypoglykämien unter NPH-Insulin im Verlauf der Nacht zu rechnen, wohingegen die zweimalige NPH-Insulingabe zu mehr Hypoglykämien tagsüber führt. Dieser Effekt ist sowohl für basalunterstützte (Studienpool I des IQWiG-Berichts) wie Basis-Bolus-Insulinregime (intensivierte Insulintherapie, ICT) nachweisbar (Studienpool IV,V) (IQWiG 2009). Eine Einschränkung der Ausnahmeregel für einen Wechsel auf Insulin Glargin bei stattgehabten Hypoglykämien auf ausschließlich intensivierete Insulinregime ist daher nicht gerechtfertigt.“

Bewertung:

Siehe Bewertung zu vorherigen Einwänden.

Beschluss:

Bezüglich des Therapieregimes keine Änderung, bezüglich der Formulierung des Ausnahmetatbestandes auf bereits eingetretene schwere Hypoglykämien wird, wie bereits ausgeführt, eine Änderung vorgenommen.

3.7 Stellungnahme des Bundesverbandes der diabetologischen Schwerpunktpraxen in Nordrhein (BDSN) vom 19.06.2009

66. Einwand:

„Ärzte haben die Verpflichtung ihre Patienten sachgemäß zu behandeln und Schaden von Ihnen abzuwenden.

Unterzuckerungen sind die bedeutsamsten Nebenwirkungen einer Insulintherapie und treten in verschiedenen Stärken nicht selten auch bei Typ 2 Diabetes auf. Die schwerste Form sind die zitierten schweren Unterzuckerungen, die für den Patienten eine Gefährdung darstellen und zu einer deutlichen Verunsicherung führen.

Nach dem Beschluss des G-BA ist der Einsatz von Glargin erst zulässig, wenn eine schwere Unterzuckerung aufgetreten ist.

Wir erleben im Alltag viel öfter leichte und mittelschwere Unterzuckerungen. Von diesen sind insbesondere das nächtliche Auftreten oft ein Grund Glargin oder Detemir einzusetzen. Der alltäglichen Beobachtung nach sind so nächtliche Unterzuckerungen teilweise zu vermeiden, was aber beim einzelnen Patienten erst gewiss ist, wenn die Insuline eingesetzt wurden.

Nach dem Beschluss des G-BA sind die Patienten genötigt, beliebig viele leichte und mittelschwere Unterzuckerungen zu tolerieren oder alternativ eine Dosisreduktion, die z.B. zu höheren Morgenwerten führt.“

[...]

Bewertung:

Siehe Bewertung zu vorherigen Einwänden.

Beschluss:

Der Ausnahmetatbestand zu schweren Hypoglykämien wird, wie bereits dargestellt, geändert.

67. Einwand:

„Dazu kommt, dass der G-BA die Anwendung auf eine intensiviertere Therapie eingeschränkt hat. Das bedeutet, dass Fälle mit nur Basalinsulin zur Nacht ausgeschlossen werden.“

Bewertung:

Siehe Bewertung zu Einwand 10.

Beschluss:

Keine Änderung

68. Einwand:

Das Gutachten des IQWiG hat sich aus Gründen der sicheren Überprüfbarkeit auf schwere Unterzuckerungen in seiner Bewertung beschränkt. Dies ist, wenn Medizin in juristisch nachvollziehbare Prozeduren abgebildet wird verständlich und notwendig, zeigt aber, dass eine sachgemäße Beurteilung der Zweckmäßigkeit mit diesem Vorgehen nicht möglich ist, da ein großer Anteil der Behandlungssituationen ausgespart ist.

Aus demselben Zusammenhang heraus soll Detemir für alle Patienten der GKV mit Typ 2 Diabetes nicht mehr erstattungsfähig sein.

Der Beschluss ist ethisch nicht vertretbar und unseres Erachtens auch nicht mit dem Grundgesetz und dem SGB V vertretbar. Die Grenze für den Einsatz ist mit dem Auftreten von schweren Unterzuckerungen erheblich zu hart gezogen worden. Auch die Verhinderung leichter Unterzuckerungen muss eine Indikation sein dürfen.

Bewertung:

Der Einwand ist falsch. Das IQWiG hat sich in seiner Bewertung nicht auf die schweren Hypoglykämien beschränkt, sondern auch die nicht schweren einbezogen und als patientenrelevant eingestuft. Es wird jedoch aus methodischer Sicht auf das hohe Verzerrungspotenzial der bewerteten Studien hingewiesen.

Für Insulin detemir wurden keine Belege für einen Zusatznutzen gegenüber Humaninsulin in Bezug auf nicht schwere Hypoglykämien gefunden.

Beschluss:

Keine Änderung

3.8 Stellungnahme des Deutschen Diabetiker Bundes vom 21.07.2009

69. Einwand:

„Insulinanaloga führen bei Typ 2 Diabetikern zu weniger Hypoglykämien, z.T. weniger Injektionen, und besserer Stoffwechsellage.

[...]

Wir möchten Sie auch dringend darauf hin weisen, dass die Diskussion, die in den letzten Wochen in der Öffentlichkeit über die mögliche Krebserzeugung durch Glargin, eins der Präparate, in wissenschaftlichen Fachkreisen wegen fehlender Substanz Entsetzen ausgelöst hat.“

Bewertung:

Der Stellungnehmer führt keine Studien an, die die behaupteten Vorteile im Hinblick auf eine höhere Lebensqualität durch weniger Injektionen oder eine bessere Stoffwechsellage belegen. Die Bewertung zu Hypoglykämien findet sich bei vorhergehenden Einwänden.

Die genannten Studien zur Krebshäufigkeit unter Insulin glargin sind nicht Gegenstand dieses Stellungnahmeverfahrens.

Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) hat dazu eine Information dahingehend herausgegeben, dass in den vier veröffentlichten Studien viele und komplexe Daten enthalten seien, die einer eingehenden Prüfung bedürfen. Dies gelte u.a. hinsichtlich der Dauer der bestehenden Diabetes-Erkrankung, der diagnostizierten Tumorarten sowie einiger bekannter Risikofaktoren für Tumorerkrankungen bei Diabetikern. Der Ausschuss für Humanarzneimittel (Committee on Human Medicinal Products, CHMP) bei der Europäischen Arzneimittelagentur EMA in London habe eine umfassende Bewertung dieser neuen Erkenntnisse im Juni 2009 begonnen¹³.

Die EMEA sieht aktuell auf Basis dieser Studien keine Notwendigkeit für Änderungen der Anwendungsempfehlungen für Insulin glargin. Die Behörde hat auf methodische Einschränkungen der Studien hingewiesen und den Hersteller aufgefordert, weitere Untersuchungen zu diesem Thema vorzunehmen.

Beschluss:

Keine Änderung

3.9 Stellungnahme von diabetesDE und der Deutschen Diabetes Gesellschaft vom 10.7.2009

70. Einwand:

„Kürzlich veröffentlichte Studien weisen darauf hin, dass bei Menschen mit Typ 2 Diabetes möglicherweise ein erhöhtes Krebsrisiko unter dem lang wirksamen Analoginsulin Glargin (Lantus®) im Vergleich zu Humaninsulin besteht. Wie die European Association for Study of Diabetes (EASD) fordern auch die Deutsche Diabetes-Gesellschaft (DDG) und diabetesDE dringend weitere Analysen, um den Zusammenhang zwischen lang wirksamen Analoginsulinen und Krebsentstehung aufzuklären (siehe Presseerklärung vom 26.6.09 und weitere Information auf www.diabetesDE.org und www.ddg.info).“[...]

Bewertung:

Siehe Bewertung zu Einwand 69.

Beschluss:

Keine Änderung

71. Einwand:

Aus der beigefügten Stellungnahme von Prof. Wegscheider, Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf

„Im vorliegenden Verfahren sind [...] an zwei Stellen im Berichtsplan vorher nicht vorgesehene methodische Vorgehensweisen aufgefallen, die ergebnisrelevant

sind und die nicht oder nicht überzeugend begründet sind. Beide benachteiligen die Insulinanaloga, indem sie den Nutzenbeleg erschweren.

- Die Segmentierung der Meta-Analysen nach Therapieschemata und Tageszeit der Einnahme sowie teilweise der Studiendauer
- Die ad hoc Ex-post-Festlegung einer zuungunsten der Insulinanaloga verschobenen Entscheidungsgrenze für unverblindete Studien mit subjektiven Endpunkten auf der Basis einer einzigen Veröffentlichung.“

Zur Segmentierung:

„Selbst wenn man zu der Überzeugung gelangen sollte, dass sich die Glargin-Effekte zwischen den Therapieschemata/nach Tageszeit so stark unterscheiden, dass eine zusammenfassende Bewertung nicht vertretbar ist, wäre die richtige Auswertungsmethode nicht eine segmentierte Analyse, sondern ein Meta-Regressionsmodell. Hier besteht wiederum eine Parallele zur Auswertung einzelner randomisierter Studien: eine korrekte Subgruppenanalyse betrachtet nicht etwa die Subgruppen einzeln (dann wären die kleineren Subgruppen benachteiligt), sondern besteht aus stratifizierten Analysen bzw. Interaktionstests, die deutlich mehr Power als die segmentierten Tests haben.“

Zur adjustierten Entscheidungsgrenze:

„Hierzu ist anzumerken, dass eine solche Ad-hoc-Grenzziehung in voller Kenntnis des zu bewertenden Ergebnisses äußerst problematisch ist. Zudem ist der konkrete Grenzwert methodisch zweifelhaft. Die Arbeit von Wood et al konstatiert ausdrücklich die Heterogenität in den gefundenen Effekten. Zudem dürfte ein durch Selbstmessung untermauertes symptomatisches Ereignis wohl kaum mit der subjektiven Bewertung einer Befindlichkeit in einen Topf geworfen werden.“

„Die in Frage stehende Beschlussvorlage für den GBA basiert auf einer hinreichenden Datenbasis zur Bewertung des Zusatznutzens der Insulinanaloga im Hinblick auf die Hypoglykämien. Die methodische Herangehensweise des IQWiG ist jedoch an zwei wichtigen Stellen im internationalen Vergleich unüblich und nicht oder nicht ausreichend begründet und wohl auch nicht begründbar: Die vorgenommene Segmentierung reduziert die Power in nicht akzeptabler Weise.

Die nachträgliche Einführung einer neuen Nachweisgrenze für unverblindete Studien ist nicht zu rechtfertigen.“

Bewertung:

Siehe Bewertung zu Einwand 1.

Bezüglich der Aufteilung der Studien für die Durchführung der Meta-Analysen wäre es möglich gewesen, eine Meta-Regression durchzuführen im Hinblick darauf, ob das Therapieschema ein relevanter Faktor ist. Dies wäre aber nur ein rein statistisches Verfahren, welches nicht zwangsläufig den inhaltlich richtigen Sachverhalt widerspiegelt. Wenn wie in diesem Fall die Aufteilung inhaltlich begründet und notwendig ist, dann ist ein solches Verfahren nicht mehr weiter nützlich und angebracht. Wenn inhaltlich wichtige Gründe zu der Unterteilung der Therapieschemata vorliegen, sind diese primär zu berücksichtigen.

Beschluss:

Keine Änderung

3.10 Stellungnahme des Arbeitskreises "Diabetes" der Deutschen Gesellschaft für Geriatrie (DGG) vom 22.07.2009

72. Einwand:

In verschiedenen Studien konnte gezeigt werden, dass der Einsatz von Insulin Glargin einmal täglich beim geriatrischen Patienten mit einem geringeren Hypoglykämie-Risiko im Vergleich zu NPH-Regimes einhergeht³⁶. Dies führte in den letzten Jahren zu einem breiteren Einsatz sowohl in der ambulanten Altenpflege, als auch im stationären Bereich. Die auf dem Diabetes-Kongress in Leipzig vorgestellte LIVE-GERI-Studie³⁷ (zur Publikation bei Age&Ageing eingereicht) beschreibt die Versorgungsrealität in der ambulanten und stationären Pflege in Deutschland 2008/2009.[...]

In der LIVE-GERI-Pilotstudie wurden die Behandlungsregime ambulant und stationär versorgter pflegebedürftiger Menschen mit Diabetes erfasst. An einer Stichprobe von 166 ambulant versorgten Menschen mit Diabetes sowie 156 stationär Pflegebedürftiger mit Diabetes wurde die Behandlungsprävalenz mit Glargin im ambulanten Sektor mit 13,8 Prozent, im stationären Sektor mit 31,4 Prozent bei den insulinbehandelnden Menschen mit Diabetes ermittelt. Diese hohe Prävalenz würde einen hohen Schulungsaufwand mit einem hohen Risiko von iatrogenen Komplikationen bedingen, falls es zu einer zwangsweisen Umstellung auf andere Insuline kommen würde. Dies wäre zum Beispiel durch Unterzuckerungsrisiko bei veränderter Insulinkinetik und möglicherweise nicht ausreichender Kenntnisse durch die Pflegenden gegeben. Auch in Punkto Lebensqualität ist zu berücksichtigen, dass die einmalige Gabe eines langwirksamen Insulins, beispielsweise bei noch zu Hause lebenden durch Pflegedienste versorgten Menschen, zu mehr Autonomie im Tagesablauf und hierdurch zu einer Steigerung der Lebensqualität führt. Die zweimalige Gabe zum Beispiel von NPH oder Mischinsulin bedarf eines genaueren Mahlzeiten-bezogenen Timings und entsprechende Abstimmung der Besuchszeiten mit dem Pflegedienst - und

36 Hannele Yki-Järvinen et al. Comparison of Bedtime Insulin Regimens in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus, *Ann Int Med*, 2 March 1999 Volume 130 Issue 5 389-396

37 Hodeck K, Dippel FW, Hamann O, Zeyfang A. Ressourcenbedarf bei insulinpflichtigen Typ-2-Diabetikern in ambulanter Pflege *Diabetologie & Stoffwechsel* 2009; 4: S.85, Abstract P 245

mit entsprechendem Risiko von Hypoglykämien. Sie kostet durch den zweimaligen Besuch mehr Ressource im pflegerischen Bereich und schränkt die Lebensqualität ein.

Bewertung:

Die zitierte Studie Yki-Järvinen et al. ist für die Nutzenbewertung von langwirksamen Insulinanaloga im Vergleich zu Humaninsulin nicht geeignet.

Es handelt sich um ein RCT zum Vergleich vier verschiedener Therapieregime, jeweils mit abendlicher Insulingabe und verschiedenen oralen Antidiabetika oder einer zweiten morgendlichen Insulingabe. Es wurde ausschließlich Humaninsulin eingesetzt.

Die zitierte der LIVE-GERI-Pilotstudie liegt nicht als Volltext vor.

Bei Umstellung jeglicher Formen einer Insulintherapie ist eine Anpassung der Dosis und des Zeitpunkts der Gabe erforderlich. Dies gilt im umgekehrten Fall auch für eine Umstellung von Humaninsulin auf Insulinanaloga.

Eine Insulintherapie bei pflegebedürftigen Patienten ist darüber hinaus grundsätzlich eng zu überwachen. Die vorgebrachte Begründung nicht ausreichender Kenntnisse bei Pflegepersonal geht dabei fehl. Unzulänglichkeiten im Pflegemanagement sind nicht über die Arzneimittelversorgung zu beheben.

Unterschiede in der Lebensqualität wurden in der Bewertung des IQWiG nicht gefunden und auch vom Stellungnehmer nicht durch Literatur begründet.

Beschluss:

Keine Änderung

3.11 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Gesundheitsökonomie (dggö) vom 14.07.2009

73. Einwand:

Die bisher vorherrschende Praxis des GBA, bei der Einbeziehung und Bewertung von Kostenkomponenten bei Arzneimitteln nur auf die Kosten der Arzneimittel selbst zu fokussieren, ist nach volkswirtschaftlichen Kriterien inkonsistent. Auch ist die Wahl der „preisgünstigsten Darreichungsform“ nicht immer die kostengünstigste für die Krankenkassen. Vielmehr sind die Gesamtkosten der Behandlung zu betrachten. Hierzu schreibt z.B. das IQWiG im technischen Anhang des Kosten- Nutzen-Methodenpapiers 1.0 vom 09.10.2008 (S. 12): [...]

Bewertung:

Es handelt sich bei dem Abschlussbericht des IQWiG um eine Nutzenbewertung nach § 35 b Abs. 1 SGB V, nicht um eine Kosten-Nutzen-Bewertung. Bei dem zitierten Textdokument handelt es sich um eine Unterlage zum Methodenvorschlag des IQWiG zur Kosten-Nutzen-Bewertung.

Nach Kapitel 4 § 10 Abs. 1 der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses sind für die Beurteilung der Wirtschaftlichkeit die Kosten, gemessen am Apothekenabgabepreis, sowie ggf. die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten maßgeblich, soweit die Nutzenbewertung ergibt, dass die miteinander zu vergleichenden Arzneimittel und Behandlungsformen über einen vergleichbaren therapeutischen Nutzen verfügen. Dieses trifft für die langwirksamen Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 zu, insofern entspricht die vorgesehene Regelung den Vorgaben der Verfahrensordnung.

Beschluss:

Keine Änderung

3.12 Stellungnahme des Profil Instituts für Stoffwechselforschung GmbH vom 19.07.2009

74. Einwand:

Vorteil der langwirkenden Insulinanaloga in Bezug auf die Vermeidung nicht schwerwiegender Hypoglykämien

„Vorteile beider langwirkenden Insulinanaloga bei der Reduktion der Inzidenz nichtschwerwiegender Hypoglykämien wurden beim Beschluß des GBA nicht berücksichtigt, obwohl nicht-schwerwiegende Hypoglykämien wesentlich häufiger auftreten als schwere bzw. schwerwiegende Hypoglykämien und das Erreichen einer guten Stoffwechselkontrolle erschweren[...].“

Bewertung:

Alle dazu vom Stellungnehmer vorgebrachten Argumente wurden bereits bei den vorherigen Einwänden bewertet.

Beschluss:

Keine Änderung

75. Einwand:

Keine signifikanten Vorteile von Insulinglargin gegenüber Humaninsulin bezüglich der Inzidenz schwerer Hypoglykämien

„Eine Ausnahmeregelung alleine für Insulinglargin für Patienten, die im Rahmen einer intensivierten Insulintherapie mit intermediär/lang wirkendem Humaninsulin schwere Hypoglykämien erlitten haben, lässt außer acht, dass beide langwirkenden Insulinanaloga (Insulin Detemir und Insulinglargin) identische Effekte bei Pa-

tienten mit Diabetes mellitus Typ 2 aufweisen. Die Wirkprofile von Insulin Detemir und Insulinglargin sind in dieser Patientenpopulation bei Dosierungen von 0,4 und 0,8 U/kg identisch³⁸.

[...]

Die Inzidenz schwerer Hypoglykämien ist in Studie 4016 deutlich höher als in allen anderen Studien, da diese Studie mit 5 Jahren eine sehr lange Laufzeit aufweist. Diese Langzeit-Studie wurde auf Verlangen der amerikanischen Gesundheitsbehörde FDA aufgrund einer signifikant häufigeren Progression der diabetischen Retinopathie unter Insulinglargin in zwei von vier Vergleichsstudien mit NPH-Insulin durchgeführt [...]. Da es vergleichbare Befunde mit Insulin Detemir in keiner der Studien gegeben hat, wurde eine Studie mit so einer langen Laufdauer auch nicht durchgeführt.

[...]

In Studie 4016 wurde unter NPH-Insulin eine signifikant stärkere Absenkung des HbA1c-Wertes beobachtet als unter Insulinglargin (Differenz zwischen den Behandlungsarmen 0,21%, $p=0,0053$). Damit ist der Vorteil von Insulinglargin bei den schweren Hypoglykämien zumindest teilweise auf einen geringeren Effekt auf die HbA1c-Senkung zu begründen.“

Bewertung:

Den Ergebnissen von Langzeitstudien kommt generell eine höhere Bedeutung zu, insbesondere im Hinblick auf seltenerere Ereignisse. Aufgrund der besonderen Tragweite schwerer Hypoglykämien hat der G-BA den Hinweis auf einen Vorteil von Insulin glargin in einen entsprechenden Ausnahmetatbestand umgesetzt. Dieser Vorteil wurde für Insulin detemir nicht gezeigt.

Der beobachtete Unterschied hinsichtlich der Absenkung des HbA1c-Wertes von 0,21% in der Studie 4016 war zwar statistisch signifikant, aber nicht klinisch rele-

38 Klein O, Lyng J, Endahl L, Damholt B, Nosek L, Heise T. Albumin-bound basal insulin analogues (insulin detemir and NN344): comparable time-action profiles but less variability than insulin glargine in type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2007; 9: 290–9.

vant. Das 95%-Konfidenzintervall lag vollständig innerhalb des Irrelevanzbereichs (IQWiG-Abschlussbericht S. 116)

Die Betrachtung von pharmakologischen Wirkprofilen ist für eine Nutzenbewertung nicht geeignet.

Die weiteren vorgebrachten Argumente wurden bereits bei vorhergehenden Einwänden bewertet.

Beschluss:

Keine Änderung

76. Einwand:

Keine Evidenz für signifikante wirtschaftliche Vorteile für Insulinglargin gegenüber Humaninsulin oder Insulindetemir

„In einer zweiten Ausnahmeregelung kann die Behandlung mit Insulinglargin bei Patienten weiter- bzw. durchgeführt werden, bei denen im Einzelfall die Anwendung von Insulinglargin unter Berücksichtigung von Menge und Preis wirtschaftlicher ist. Dies wird damit begründet, dass eine Auswertung der Studien durch das IQWiG im Hinblick auf die verwendeten mittleren Tagesdosen ergeben habe, dass bei Insulin Detemir zur Erreichung der therapeutisch angestrebten Zielwerte generell höhere Dosierungen notwendig seien als bei Insulinglargin[...]. Diese Begründung ist, wie unten ausgeführt, haltlos, sie ist aber vor allem auch für die Ausnahmeregelung irrelevant. Für die Ausnahmeregelung wäre eine wirtschaftlichere Anwendung von Insulinglargin gegenüber Humaninsulin unter Berücksichtigung von Menge und Preis wichtig, nicht gegenüber Insulin Detemir.

Es ist auch verfahrenstechnisch unklar, was den GBA dazu bewogen hat, nach Erhalt des fast 400 Seiten starken IQWiG-Abschlussberichtes noch zusätzliche Analysen anzufordern. Die den tragenden Gründen zum GBA-Beschluss [...] beigefügte Anlage ist jedenfalls nicht geeignet, solide Aussagen zur Wirtschaft-

lichkeit der Verordnung von langwirkenden Insulinanaloga bzw. Humaninsulin zu treffen. Es fehlen Angaben dazu, ob die gefundenen Unterschiede in den Insulindosierungen statistisch signifikant sind. Die Wirtschaftlichkeit der Verordnung von langwirkenden Insulinanaloga ist nicht allein von der Dosis des langwirkenden Analogons abhängig, sondern von der Dosis aller blutzuckersenkenden Medikamente. Angaben zur Dosierung oraler Antidiabetika fehlen in der Anlage völlig, bei den Studien mit Insulinglargin fehlen auch gewichtskorrigierte Angaben zur Dosis des kurzwirksamen Insulins. Darüber hinaus fehlen weitere, für eine Wirtschaftlichkeitsanalyse unabdingbare Daten wie Kosten für die Behandlung von Hypoglykämien und von mikro- und makrovaskulären Komplikationen, Neueinstellungskosten, etc.

Somit ist die vom GBA angestellte Wirtschaftlichkeitsbetrachtung unsolide und nicht für eine so weitreichende Ausnahmeregelung geeignet. Nur am Rande sei hier erwähnt, dass auch die Aussage, dass bei Insulin Detemir zur Erreichung der therapeutisch angestrebten Zielwerte generell höhere Dosierungen notwendig seien als bei Insulinglargin, unbewiesen ist.“[...]

Bewertung:

Siehe Bewertung zu Einwand 46.

Hinsichtlich der Dosierungen der oralen Antidiabetika in den RCTs ist anzumerken, dass diese zwischen in den Behandlungsarmen hinsichtlich der Blutzuckersenkenden Wirkung vergleichbar sein müssen.

Bezüglich der genannten Einbeziehung weiterer Behandlungskosten ist darauf hinzuweisen, dass es sich um eine Nutzenbewertung, nicht um eine Kosten-Nutzen-Bewertung handelt.

Beschluss:

Der zweite Ausnahmetatbestand unter 1) im Richtlinienentwurf wird gestrichen.

3.13 Rechtliche Stellungnahme der Novo Nordisk Pharma GmbH vom 21.07.2009

77. Einwand:

Der G-BA kann Arzneimittel auf der Grundlage des § 92 Abs. 1 S. 1 Halbs. 3 SGB V nur dann in ihrer Verordnungsfähigkeit einschränken, wenn ein therapeutischer Nutzen nicht nachgewiesen ist. Da das IQWiG in Bezug auf lang wirkende Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ II unstreitig einen Nutzen und einen Zusatznutzen festgestellt habe, ist eine wesentliche Tatbestandvoraussetzung, um eine Verordnungseinschränkung zu rechtfertigen, nicht gegeben.

Bewertung:

Der Einwand ist unbegründet. Der G-BA kann auf der Grundlage des § 92 Abs. 1 S. 1 Halbs. 3 SGB V die Verordnungsfähigkeit von Arzneimitteln einschränken oder ausschließen, wenn zwei Arzneimittel über einen im Wesentlichen vergleichbaren therapeutischen Nutzen verfügen, sich aber im Preis unterscheiden. In diesem Fall – d. h. bei vergleichbarem therapeutischen Nutzen – kann der G-BA das teurere Arzneimittel von der Versorgung ausschließen oder in seiner Verordnungsfähigkeit einschränken. Dies ergibt sich aus folgender Formulierung:

„Er kann dabei die [...] Verordnung von Leistungen einschließlich Arzneimitteln [...] einschränken oder ausschließen, [...] wenn eine andere, wirtschaftlichere Behandlungsmöglichkeit mit vergleichbarem diagnostischen oder therapeutischen Nutzen verfügbar ist.“

Beschluss:

Keine Änderung.

78. Einwand:

Der G-BA ist nicht befugt, Arzneimittel unter dem Gesichtspunkt der medizinischen Notwendigkeit auszuschließen. Dem steht die Rechtsprechung des BSG entgegen. Danach komme dem Kriterium der medizinischen Notwendigkeit bei der Bewertung von zugelassenen Wirkstoffen und Fertigarzneimitteln regelmäßig ebenfalls keine eigenständige Bedeutung zu (vgl. Urt. v. 31.05.2006, Az.: B 6 KA 13/05 R Rn. 71).

Bewertung:

Der Einwand ist unbegründet. Ausweislich der tragenden Gründe zum Beschluss vom 28.05.2009 hat der G-BA die Einschränkung der Verordnungsfähigkeit von lang wirkenden Insulinanaloga nicht damit begründet, dass diese nicht medizinisch notwendig seien. Der tragende rechtliche Grund, auf dem der Beschluss beruht, besteht einzig und allein darin, dass lang wirkende Insulinanaloga im Vergleich zu Humaninsulin – von Ausnahmen abgesehen – ebenso zweckmäßig, aber teurer sind. Humaninsulin stellt somit eine wirtschaftlichere Behandlungsmöglichkeit i. S. d. § 92 Abs. 1 S. 1 Halbs. 3 SGB V dar.

Beschluss:

Keine Änderung.

79. Einwand:

Festzustellen ist, dass im SGB V an keiner Stelle dem G-BA eine Verordnungseinschränkung mit der Begründung gestattet wird, dass unbeschadet der Feststellung eines Nutzens oder sogar eines Zusatznutzens von Arzneimitteln eine Verordnungseinschränkung bei bestehender Zulassung vorgenommen werden kann, ohne dass hier weitere Aspekte hinzutreten würden.

Bewertung:

Wie bereits zu Einwand 77 ausgeführt, ist der G-BA berechtigt, von zwei gleichermaßen zur Behandlung einer Erkrankung geeigneten Arzneimitteln das teurere von der Versorgung auszuschließen oder in seiner Verordnungsfähigkeit einzuschränken (vgl. § 92 Abs. 1 S. 1 Halbs. 3 a. E. SGB V).

Beschluss:

Keine Änderung.

80. Einwand:

Der Beschluss des G-BA vom 28.05.2009 verstößt gegen die wesentlichen Grundsätze der Verordnung 726/2004/EG. Nach Art. 12 dieser Verordnung wird eine Genehmigung von der Europäischen Kommission nur versagt, sofern der Antragsteller die Qualität, die Sicherheit oder die Wirksamkeit des Arzneimittels nicht angemessen oder ausreichend nachgewiesen hat. Im Rahmen dieser Zulassungsentscheidung berücksichtigt die Europäische Kommission nach Ziff. 13 der Präambel der Verordnung 726/2004/EG dabei die Gesichtspunkte „Qualität“, „Sicherheit“ und „Wirksamkeit“.

Der Nutzen eines Arzneimittels sowie seine Sicherheit ist damit eine wesentliche Entscheidungsgrundlage für die Zulassung.

Bewertung:

Der Einwand ist unbegründet. Entgegen der Auffassung des Stellungnehmers entfaltet weder eine durch die EMA noch des BfArM erteilte Zulassung eines Arzneimittels für den G-BA eine Sperrwirkung dergestalt, dass er durch die Zulassung daran gehindert wäre, ein Arzneimittel unter dem Gesichtspunkt eines nicht nachgewiesenen therapeutischen Nutzens von der Versorgung auszuschließen.

Denn mit einer Zulassung werden lediglich die „*Mindeststandards*“ einer wirtschaftlichen und zweckmäßigen Arzneimittelversorgung im Sinne des Krankenversicherungsrechts erfüllt (vgl. BSGE 89, 184, 185). Das maßgebliche Leitkriterium der Prüfung nach den arzneimittelrechtlichen Zulassungsvoraussetzungen sowohl nach europäischem als auch nach deutschem Arzneimittelrecht (AMG) ist die Arzneimittelsicherheit, die in den Dimensionen der pharmazeutischen Qualität, der (therapeutischen) Wirksamkeit und der Unbedenklichkeit geprüft wird (vgl. Ziff. 13 der Präambel der Verordnung 726/2004/EG sowie § 1 AMG). Das SGB V bestimmt jedoch mit dem Wirtschaftlichkeitsgebot nach § 12 Abs.1 SGB V, insbesondere mit den Leistungskriterien der therapeutischen Zweckmäßigkeit/Nutzen und dem Wirtschaftlichkeitsgebot i. e. S. einen Maßstab, der in der arzneimittelrechtlichen Zulassung keine Beachtung findet. Bezieht man die unterschiedlichen Zwecksetzungen des AMG und des Versorgungsrechts des SGB V in die Auslegung der §§ 2 Abs.1 Satz 3, 12 Abs.1 i. V. m. 92 Abs.1 Satz 1 3.H.S. SGB V mit ein, wird deutlich, dass die Begriffe „therapeutische Wirksamkeit“ (§ 1 AMG) und „therapeutischer Nutzen“ (§§ 12 i. V. m. 92 Abs.1 S.1 3.H.S. SGB V) nicht deckungsgleich sind (Francke/Hart, SGB 2003, 653, (660)).

Das europäische wie nationale Arzneimittelrecht (im Folgenden: Arzneimittelrecht) einerseits und die Vorschriften des SGB V andererseits dienen nicht denselben Zwecken und machen demgemäß die Zulassung von Arzneimitteln zum Verkehr und die Verordnungsfähigkeit von Arzneimitteln zu Lasten der GKV von verschiedenen Voraussetzungen abhängig. Die Vorschriften des SGB V sind auf die Gewährleistung einer therapeutischen und wirtschaftlich möglichst effizienten Verordnung von Arzneimitteln gerichtet. Das Arzneimittelrecht verfolgt dagegen den Zweck, im Interesse einer ordnungsgemäßen Arzneimittelversorgung von Mensch und Tier für die Sicherheit im Verkehr zu sorgen, insbesondere für deren Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit (vgl. BVerfG, NJW 1997, 3085; BSG, Urteil vom 22.07.2004, B 3 KR 21/03 R; Francke VSSR 4/2002, S.299, 300)

Während so das Vertragsarztrecht gewissermaßen positiv auf die Gewährleistung einer dem Zweck der vertragsärztlichen Versorgung optimal entsprechenden effektiven und effizienten Verschreibung von Arzneimitteln zielt, richtet sich das Arzneimittelgesetz gewissermaßen negativ abwehrend auf die Gewährleistung der Sicherheit im Verkehr mit Arzneimitteln. Diese gegenüber der Zweck-

richtung des Vertragsarztrechts deutlich abgeschwächte Zweckrichtung des Arzneimittelgesetzes kommt klar in den Vorschriften zum Ausdruck, die zur Gewährleistung der Sicherheit im Arzneimittelverkehr die Anforderungen regeln, die an die Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit der Arzneimittel zu stellen sind.

Im Zulassungsverfahren nach dem AMG geht es um den Nachweis der therapeutischen Wirksamkeit, der Unbedenklichkeit und der pharmazeutischen Qualität eines Arzneimittels. Die therapeutische Wirksamkeit nach dem AMG betrifft die Wirkungen eines Arzneimittels in Bezug auf eine medizinische Indikation. Die arzneimittelrechtliche Prüfung lässt es zu, dass die medizinischen Wirkungen an dem Patienten, worauf es sozialrechtlich ankommt, relativ weitgehend zurückgestellt werden können (als Beispiel: Beeinflussung von Surrogatparametern statt klinisch relevanter Endpunkte wie z.B. Mortalität; vgl. Francke/Hart, SGB 2003, 653, (660))

Für eine Arzneimittelprüfung reicht es demgemäß etwa aus, dass die Wirksamkeit einer Blutdrucksenkung nachgewiesen ist. 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 vergleichend bewertet, weder in der Zulassung noch – in der Regel – in der Nachmarktkontrolle. 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 (vgl. Francke/Hart, SGB 2003, 653, (660))

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 Relation zu anderen verfügbaren Mitteln und Möglichkeiten bewertet werden. Diese relative Nutzenbetrachtung aus therapeutischer Sicht wird im Rahmen einer Zulassung nicht geprüft (Francke VSSR 4/2002, S.299, 301).

Beschluss:

Keine Änderung.

81. Einwand:

Die formelle Rechtmäßigkeit sowohl der IQWiG-Empfehlung als auch des Beschlusses des G-BA ist am Maßstab der Verfahrensgarantien des SGB X zu messen.

Bewertung:

Entgegen der Auffassung des Stellungnehmers ist die Anwendung der Vorschriften des SGB X über das Verwaltungsverfahren und dem Verwaltungsakt, insbesondere die §§ 20 und 24 SGB X, ausgeschlossen. Dies folgt bereits daraus, dass es sich beim Verfahren des G-BA um ein Verfahren zum Erlass einer untergesetzlichen Norm und nicht um ein Verwaltungsverfahren (vgl. §§ 1, 8 SGB X) handelt (vgl. LSG Berlin-Brandenburg, Urt. v. 22.05.2008 – L 24 KR 1227/05, S. 10, zitiert nach www.sozialgerichtsbarkeit.de).

Entsprechendes gilt für die Anwendbarkeit des SGB X auf das Verfahren des IQWiG. Wie sich dem Regelungsauftrag des § 35b Abs. 1 SGB X in Bezug auf die Bewertung von Arzneimitteln entnehmen lässt, ist das Verfahren weder auf die Vorbereitung noch den Erlass eines Verwaltungsaktes, geschweige denn auf den Abschluss eines öffentlich-rechtlichen Vertrages gerichtet (vgl. § 8 SGB X). In Bezug auf die Bewertung von Arzneimitteln erschöpft sich der gesetzliche Auftrag des IQWiG darin, deren Nutzen zu bewerten (§ 35b Abs. 1 S. 1 SGB V). Nutzenbewertungen können für jedes erstmals verordnungsfähige Arzneimittel mit patentgeschützten Wirkstoffen sowie für andere Arzneimittel, die von Bedeutung sind, erstellt werden (§ 35b Abs. 1 S. 2 SGB V). Das Institut bestimmt einheitliche Methoden für die Erarbeitung der Bewertungen und veröffentlicht diese abruffähig im Internet (§ 35b Abs. 1 S. 3 SGB V).

Daraus wird deutlich, dass sich der Auftrag des IQWiG darauf beschränkt, nach wissenschaftlichen Kriterien den Nutzen von Arzneimitteln zu bewerten, ohne dass dies irgendwelche Auswirkungen auf die Verordnungsfähigkeit der zu be-

wertenden Arzneimittel im Rahmen der vertragsärztlichen Versorgung hat. Dies ergibt sich zum Einen daraus, dass der Gesetzgeber durch die Regelung in § 35b Abs. 4 SGB V gesonderte Klagen gegen Bewertungen des IQWiG ausgeschlossen hat, demzufolge Nutzenbewertungen des Instituts unmittelbar keine rechtlichen Wirkungen entfalten. Diese treten erst durch die Umsetzung der Bewertung durch den G-BA in die AM-RL ein. Dies wiederum ergibt sich aus § 35b Abs. 2 S. 1 SGB V, der bestimmt, dass das IQWiG seine Nutzenbewertungen dem G-BA als Empfehlung zur Beschlussfassung nach § 92 Abs. 1 S. 2 Nr. 6 SGB V zuleiten soll. Danach liegt es im pflichtgemäßen Ermessen des G-BA, in welcher Weise er von der Empfehlung des IQWiG Gebrauch macht. Aus dieser Regelungssystematik wird deutlich, dass sich die Aufgabenstellung des IQWiG allein auf die wissenschaftliche Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln beschränkt.

Aufgrund der Zweckbestimmung der Empfehlungen und ihrer fehlenden Rechtsverbindlichkeit berühren die Empfehlungen des IQWiG Arzneimittelhersteller damit noch nicht in ihren Rechten. Vor diesem Hintergrund kommt auch eine sinn-gemäße Anwendung der Bestimmungen des SGB X nicht in Betracht.

Dem Begehren nach ausreichender Beteiligung von Arzneimittelherstellern an dem Zustandekommen von Empfehlungen hat der Gesetzgeber durch die spezialgesetzlichen Vorschriften in § 35b Abs. 1 S. 6 SGB V ausreichend Rechnung getragen.

Beschluss:

Keine Änderung.

82. Einwand:

Der willkürliche Ausschluss von Studienergebnissen und die Nichtberücksichtigung relevanter Faktoren für die Bestimmung des Nutzens legen den Verdacht nahe, dass der G-BA gerade nicht seiner ihm rechtlich auferlegten Untersuchungspflicht nachgekommen ist.

Bewertung:

Der Einwand ist unbegründet. Der G-BA ist der ihm nach der Rechtsprechung des BSG obliegenden Verpflichtung, den für Entscheidungen über die AM-RL nach § 92 Abs. 1 S. 2 Nr. 6 SGB V maßgeblichen medizinisch-pharmakologischen Sachverhalt umfassend und vollständig zu ermitteln dadurch nachgekommen, dass er das IQWiG mit der Bewertung des therapeutischen Nutzens von lang wirkenden Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ II beauftragt hat. Das IQWiG hat in seinem Abschlussbericht in für den G-BA nachvollziehbarer Weise dargelegt, nach welchen Ein- und Ausschlusskriterien es die für seine Bewertung relevante Literatur recherchiert hat. Es hat sowohl im Abschlussbericht als auch in der im Internet verfügbaren Dokumentation und Würdigung der Stellungnahmen nach § 35b Abs. 1 S. 6 SGB V sowohl zum Vorbericht als auch zum Berichtsplan in nachvollziehbarer Weise dargelegt, aus welchen Gründen es bestimmte Literatur bei seiner Bewertung nicht berücksichtigen kann. Die Argumentation des IQWiG war jeweils frei von sachfremden Erwägungen.

Darüber hinaus ist der G-BA, wie der Dokumentation über die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens nach § 92 Abs. 3a SGB V entnommen werden kann, den Einwänden von Arzneimittelherstellern und deren Verbänden im Hinblick auf nicht berücksichtigte Literatur noch einmal nachgegangen und konnte dabei jedoch nicht feststellen, dass das IQWiG zu Unrecht wissenschaftliches Erkenntnismaterial nicht berücksichtigt habe. Zusammengenommen erweist sich der Vorwurf des willkürlichen Ausschlusses von Studienergebnissen und Nichtberücksichtigung relevanter Faktoren für die Bestimmung des Nutzens von lang wirkenden Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ II auch im Vergleich zu Humaninsulin als unsubstanziert.

Beschluss:

Keine Änderung.

83. Einwand:

Der Stellungnehmer sieht einen Verfahrensfehler darin begründet, dass während des Verfahrens zur Erstellung des Abschlussberichts das Methodenpapier 2.0, auf dessen Grundlage das Bewertungsverfahren eingeleitet wurde, durch eine aktualisierte Version 3.0 abgelöst worden ist. Dies habe zum Einen Auswirkungen auf die Frage der Vorgehensweise im Rahmen der primären Analyse (Random Effect Model) als auch im Hinblick auf die der Auswertung zugrundeliegenden Definitionen, namentlich im Hinblick auf die Frage des Nutzens bzw. des Schadens. Da die Umstellung auf ein neues Methodenpapier eine wesentliche Änderung der Bewertungsgrundlagen darstellt, wäre das IQWiG verpflichtet gewesen, das Verfahren auf der Grundlage des aktualisierten Methodenpapiers neu zu beginnen.

Bewertung:

Der Einwand des Schadens ist unbegründet. Bereits im Stellungnahmeverfahren zur Erstellung des Abschlussberichts haben verschiedene Arzneimittelhersteller eingewandt, dass die Umstellung des Methodenpapiers eine wesentliche Änderung darstelle. Konkret gerügt wurde dies unter dem Gesichtspunkt, dass die Verwendung des Random Effects Models (REM) als primäre Analyse in den Metaanalysen eine Änderung der projektspezifischen Methodik darstelle, die im Vorbericht als solche hätte spezifiziert werden müssen. Darüber hinaus wurde kritisiert, dass dieses Vorgehen nicht im Einklang mit dem zum Zeitpunkt der Veröffentlichung des gültigen Methodenpapiers 2.0 stehe und nicht den in der Literatur genannten Empfehlungen entspreche.

Zu diesem Einwand führt das IQWiG Folgendes aus:

„Zunächst ist zu sagen, dass die Vorgehensweise im Vorbericht eine Operationalisierung der im Berichtsplan vorab definierten Methodik darstellt und nicht im Widerspruch dazu steht. Die Frage nach dem geeigneten Modell – Fixed-Effects-Modell (FEM) oder REM – zur Berechnung eines gepoolten Schätzers im Rahmen einer Meta-Analyse wird zudem nach wie vor kontrovers diskutiert und es gibt in der Literatur keine eindeutige Empfehlung [89]. Im vorliegenden Bericht wurde primär das REM verwendet, da dieses Modell – im Gegensatz zum FEM – die Berücksichtigung von möglicherweise heterogenen Studienergebnissen ermöglicht. Dieses Vorgehen wird im Methodenpapier 3.0 des IQWiG beschrieben [90]. Die Vorgehensweise im Vorbericht steht auch durchaus im Einklang mit dem Methodenpapier 2.0. Demnach werden lediglich dann beide

Modelle gerechnet, wenn keine eindeutige Begründung für die Wahl eines der beiden Modelle vorliegt. Bei heterogener Studienlage ist das Modell mit zufälligen Effekten das Modell der Wahl, da dann die Voraussetzungen des FEM nicht erfüllt sind. Simulationsstudien haben gezeigt, dass schon bei geringer Heterogenität das FEM das Signifikanzniveau nicht einhält [91]. Mit sinkender Heterogenität der Einzelstudienresultate konvergiert das REM gegen das FEM, und bei Homogenität der Studien ($I^2 = 0\%$) fallen beide Modelle zusammen. Aufgrund dieser Tatsache erübrigt sich bei homogener Studienlage die zusätzliche Berechnung eines Modells mit festen Effekten.

Insgesamt hält das IQWiG das im Vorbericht beschriebene Vorgehen für sinnvoll und geeignet. Ein Änderungsbedarf bez. der Methodik des Vorberichts ergibt sich also nicht“.

Daraus wird deutlich, dass sich das IQWiG mit dem Einwand einer wesentlichen Änderung des Methodenpapiers auseinandergesetzt und nachvollziehbar dargestellt hat, weshalb es den Einwand nicht für begründet hält. Da von dem Stellungnehmer weitergehende konkrete Einwände, die aus der Umstellung des Methodenpapiers resultieren könnten, nicht rügt, erweist sich der Vorwurf eines Verfahrensfehlers als unbegründet.

Beschluss:

Keine Änderung.

84. Einwand:

Das IQWiG überschreitet den ihm obliegenden Beurteilungsspielraum bei der Festlegung einer ausreichenden Stellungnahmefrist nach § 35b Abs. 1 S. 6 SGB V, wenn es die Stellungnahmefrist regelmäßig auf vier Wochen beschränkt und später eingehende Stellungnahmen nicht berücksichtigt. Gleiches gilt für den G-BA.

Bewertung:

Die Frist von vier Wochen, die das IQWiG für die Durchführung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens gesetzt hat, stellt keinen Verfahrensfehler dar. Bei der Vierwochenfrist handelt es sich um eine Zeitspanne, wie sie üblicherweise zur Durchführung von Stellungnahmeverfahren im Bereich der untergesetzlichen Normsetzung in der vertragsärztlichen Versorgung verwendet wird, bei denen es entweder um die Rezeption wissenschaftlichen Erkenntnisgewinns oder um die Anhörung Betroffener geht. So legt beispielsweise die Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA für die Durchführung von gesetzlich angeordneten schriftlichen Anhörungen in § 10 Abs. 1 S. 3 1. VerfO fest, dass diese i. d. R. vier Wochen nicht unterschreiten sollten. Demzufolge beträgt die Frist für die Durchführung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens des G-BA zur Bildung von Festbetragsgruppen gem. § 35 Abs. 2 SGB V i. d. R. vier Wochen, ohne dass dies bisher von pharmazeutischen Unternehmen als unzumutbare Einschränkung ihrer Beteiligungsrechte gerügt worden wäre. Darüber hinaus hat das Sozialgericht Berlin in einem Beschluss vom 18.11.2008 – Az.: S 79 KA 1907/06 ER den Einwand eines Arzneimittelherstellers, dass IQWiG habe bei der Erstellung des Abschlussberichts zur Nutzenbewertung der kurz wirkenden Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes Mellitus Typ II die Stellungnahmefrist in fehlerhafter Weise auf vier Wochen beschränkt, als unbegründet zurückgewiesen. Das SG Berlin hat in seinem Urteil vom 13.01.2010 Az.: S83 KA 221/08 diese Entscheidung bestätigt.

Beschluss:

Keine Änderung.

85. Einwand:

Der Stellungnehmer wendet ein, dass der Beschlussentwurf zur Einschränkung der Verordnungsfähigkeit von lang wirkenden Insulinanaloga zu unbestimmt sei. Wann von einer wirtschaftlicheren Anwendung von lang wirkenden Insulinanaloga ausgegangen werden könne, wird in den Ausnahmetatbeständen nicht festgelegt, obwohl dies gerade Zweck der AM-RL wäre, hierfür verbindliche Kriterien festzulegen. Insofern werde es dem einzelnen Arzt überantwortet, die Frage der Wirtschaftlichkeit anhand von Kriterien zu beurteilen, die er gerade in Zusam-

menhang mit der vorliegenden Situation noch nicht einmal kennt. Mit den Grundsätzen einer hinreichend Bestimmtheit aber ist eine derartige Formulierung grundsätzlich nicht vereinbar.

Bewertung:

Dem Einwand wird durch die Neufassung der Regelungen zur ausnahmsweisen Verordnungsfähigkeit von lang wirkenden Insulinanaloga Rechnung getragen.

Beschluss:

Keine Änderung.

86. Einwand:

Entgegen der Auffassung des G-BA im Rahmen der Prüfung der Plausibilitätskontrolle ist das IQWiG im Verfahren zur Bewertung der lang wirkenden Insulinanaloga nicht von einem zutreffenden und vollständig ermittelten Sachverhalt ausgegangen. Dies habe seinen Grund darin, dass das IQWiG die Grundsätze der evidenzbasierten Medizin (EbM) falsch angewendet habe. EbM ist der gewissenhafte, ausdrückliche und vernünftige Gebrauch der gegenwärtig besten externen wissenschaftlichen Evidenz für Entscheidungen in der medizinischen Versorgung individueller Patienten. Der Ausschluss der zahlreichen Studien ist mit den zwingend zu beachtenden Grundsätzen der EbM nicht vereinbar, da Ergebnisse der Studien für die Nutzenbewertung zum Einen verwendbar waren und zum Anderen eine Überlegenheit von Insulin Detimir gegenüber Vergleichssubstanzen zeigte, die andere Studien auf Grund ihrer Endpunkte nicht zeigen konnten. Nach den Grundsätzen der evidenzbasierten Medizin aber ist die gesamte verfügbare Evidenz vollständig zu berücksichtigen, ansonsten kann die Bewertung nur fehlerhaft sein. Das bedeutet, dass schon die Grundlage des zu bewertenden Standes der medizinischen Erkenntnisse unrichtig war.

Bewertung:

Entgegen der Auffassung des Stellungnehmers erfolgte die Nutzenbewertung des IQWiG auf der Grundlage der Methodik evidenzbasierter Medizin; die Entscheidung des G-BA steht im Einklang mit dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse gemäß § 2 Abs. 1 S. 3 SGB V.

Um die Frage nach dem Nutzen medizinischer Maßnahmen einschließlich Arzneimittel beantworten zu können, sind valide Studiendesigns erforderlich. Aufgrund der geringeren Wahrscheinlichkeit einer systematischen Verzerrung der Ergebnisse haben randomisierte, kontrollierte Studien (RCT) hierbei einen hohen Stellenwert und werden international als Goldstandard angesehen³⁹. Mögliche Fehlerquellen in anderen Studientypen wirken bevorzugt in Richtung fälschlich günstiger Ergebnisse, sodass die Gefahr der Überschätzung des Nutzens einer Intervention besteht. Da jede Intervention auch ein Schadenspotential besitzt, ist das damit verbundene Risiko einer Fehleinschätzung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses umso höher, je deutlicher sich das Studiensetting vom dem einer randomisierten, kontrollierten Studie unterscheidet.

Eine Möglichkeit der Hierarchisierung bezüglich der Validität (Glaubwürdigkeit) der Ergebnisse/des Wissens findet sich in verschiedenen Klassifikationssystemen zur Einordnung von Studientypen. Die Klassifizierung in der Verfo lehnt sich an eine Einstufung an, die zunächst im Oxford Centre for Evidence-based Medicine entwickelt wurde und international weite Verbreitung gefunden hat⁴⁰. Dabei werden Studientypen, die aufgrund ihres Designs als weniger „fehleranfällig“ gelten, höher eingestuft als beispielsweise Studientypen mit fehlender Kontrollgruppe. Eine gemäß internationaler Standards durchgeführte und berichtete Studie auf dem Evidenzlevel 1b wird daher als Studie mit hoher Aussagekraft angesehen.

39 Bertelsmann H, Roters D, Bronner D. Vom Nutzen der Nutzenbewertung: Die Prinzipien der evidenzbasierten Medizin und des Health Technology assessments als Entscheidungsgrundlage des Gemeinsamen Bundesausschusses. Z. Ärztl. Fortbild. Qualitätssich. 2007; 101 (7): 455-62; Antes G, Jöckel KH, Kohlmann T, Raspe H, Wasem J. Kommentierte Synopse der Fachpositionen zur KostenNutzenbewertung für Arzneimittel. BMG. 2007; Windeler J, Antes G, Behrens J, Donner-Banzhoff N, Lelgemann M. Randomisierte kontrollierte Studien: Kritische Evaluation ist ein Wesensmerkmal ärztlichen Handelns. Dtsch Arztebl 2008; 105 (11): A 565–70

40 aktuelle Version der Oxford-Klassifizierung, siehe www.cebm.net

Der Unterausschuss Arzneimittel des G-BA prüft die Unterlagen hinsichtlich ihrer Planungs-, Durchführungs- und Auswertungsqualität und bewertet ihre Aussagekraft, die Konsistenz der Ergebnisse und die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den Versorgungskontext. Dies sollen, soweit möglich, Unterlagen der Evidenzstufe I mit patientenrelevanten Endpunkten sein. Vorrangig sind randomisierte, kontrollierte, klinische Studien, insbesondere direkte Vergleichsstudien mit anderen Arzneimitteln oder Behandlungsformen, zu berücksichtigen.

Soweit das IQWiG bei der Bewertung des therapeutischen Nutzens von Arzneimitteln in erster Linie randomisierte klinische Prüfungen auswertet, entspricht diese Vorgehensweise zum einen den methodischen Grundsätzen der evidenzbasierten Medizin und zum anderen auch den Anforderungen, die nach den Vorschriften des SGB V, insbesondere des § 2 Abs. 1 S. 3 SGB V, an die Methodik des wissenschaftlichen Erkenntnisgewinns zu stellen sind. Mit der Festlegung auf die Methode der evidenzbasierten Medizin greift das IQWiG auf eine Systematisierung zurück, die sich in der medizinischen Wissenschaft als geeignetes Verfahren zur Überprüfung der Wirksamkeit und des Nutzens medizinischer Verfahren durchgesetzt hat. Auch das SGB V fordert in verschiedenen Zusammenhängen, die Evidenz der Qualität ärztlicher Behandlungen zu prüfen und zu berücksichtigen (vgl. §§ 139a Abs. 3 Nr. 4; 137 f. Abs. 2 S. 2 Nr. 1; 139a Abs. 3 Nr. 3 SGB V). Es stellt damit selbst auf die Systematik der evidenzbasierten Medizin ab. Die genannten Vorschriften belegen, dass das SGB V die Methode der evidenzbasierten Medizin als sachgerechte Grundlage für die Bewertung der Qualität medizinischer Leistungen und Maßnahmen ansieht und damit diese Methode ein geeignetes Instrument zur Feststellung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse darstellt (Vgl. *Engelmann*, MedR 2006, 245, (252)).

Ausgehend von diesen Grundsätzen hatte bereits der G-BA in seinen Entscheidungsgrundlagen zur Bildung von Festbetragsgruppen von Arzneimitteln die Anforderung aufgestellt, dass der im Rahmen einer vergleichenden Nutzenbewertung von Arzneimitteln zu erbringende Nachweis für eine therapeutische Verbesserung i. S. e. therapierelevanten höheren (Zusatz-)Nutzens anhand von randomisierten klinischen direkten Vergleichsstudien zu führen ist (vgl. Entscheidungs-

grundlagen des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Bildung von Festbetragsgruppen i. d. F. vom 15. November 2005, S. 6 ff.). Zur Sachgerechtigkeit dieser Vorgehensweise und ihrer Vereinbarkeit mit höherrangigem Recht nahm das Sozialgericht Berlin in einem Urteil vom 22. November 2005 wie folgt Stellung:

*„Nicht gefolgt werden kann den Klägerinnen schließlich in der Auffassung, dass das IQWiG - und der Beigeladene zu 1) - an den Nachweis einer therapeutischen Verbesserung zu hohe Anforderungen stelle (vgl. auch: Dierks/Nitz, PharmR 2004, S. 260 [263]; Reese/Posser, NZS 2005, S. 244 [247]). **Denn selbst das Gesetz verlangt, dass nach den Grundsätzen der evidenzbasierten Medizin zu verfahren ist (vgl. §§ 92 Abs. 3 S. 2, 136f Abs. 1 S. 2 Nr. 3, Abs. 2 S. 2 Nr. 1, 139a Abs. 3 Nr. 3 SGB V). Diese Grundsätze indes verlangen, dass ärztliche Entscheidungen nicht nach Intuition und Erfahrung, sondern kraft des vernünftigen Gebrauchs der gegenwärtig besten externen, wissenschaftlichen Evidenz, also mithilfe randomisierter, doppelblinder Studien, zu treffen sind (vgl. Weiss, Basiswissen Medizinische Statistik, 3. Aufl. 2005, S. 299.)“***

Wenige Monate nach dieser Entscheidung hat der Gesetzgeber der Bewertungsmethodik des G-BA zur Beurteilung von therapeutischen Verbesserungen im Rahmen von Festbetragsgruppenbildungen nach § 35 Abs. 1 SGB V Gesetzesrang verschafft, indem er durch die Änderungen des AVWG in § 35 Abs. 1b S. 5 SGB V ausdrücklich festlegte, dass bei der Beurteilung einer therapeutischen Verbesserung

„vorrangig [...] klinische Studien, insbesondere direkte Vergleichsstudien mit anderen Arzneimitteln dieser Wirkstoffgruppe mit patientenrelevanten Endpunkten, insbesondere Mortalität, Morbidität und Lebensqualität, zu berücksichtigen [sind].“

Wie der Gesetzesbegründung zum AVWG entnommen werden kann, leitet der Gesetzgeber diese Anforderung unmittelbar aus § 2 Abs. 1 S. 3 SGB V unter

Berücksichtigung der hierzu entwickelten Rechtsprechung des BSG ab. Wörtlich heißt es:

„Maßstab für die Beurteilung einer therapeutischen Verbesserung ist der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse gemäß § 2 Abs. 1 S. 3 SGB V. Unter Berücksichtigung der Rechtsprechung des Bundessozialgerichts zum Versorgungsstandard des § 2 Abs. 1 S. 3 SGB V setzt das im Regelfall voraus, dass über die Therapierelevanz der therapeutischen Verbesserung zuverlässige, wissenschaftlich nachprüfbare Aussagen gemacht werden können. Die therapeutische Verbesserung muss in einer für die sichere Beurteilung ausreichenden Zahl von Behandlungsfällen erfolgreich gewesen sein. Der Erfolg muss sich aus wissenschaftlich einwandfrei geführten Statistiken über die Zahl der behandelten Fälle und die Therapierelevanz der therapeutischen Verbesserung ableiten lassen. Dabei genießen solche klinischen Studien den Vorrang, die Wirkstoffe einer Festbetragsgruppe direkt miteinander vergleichen. Denn vor allem aus solchen vergleichenden Studien lassen sich im Regelfall aussagekräftige Schlussfolgerungen über das Verhältnis der Arzneimittel untereinander ableiten.“

Vgl. BT-Drucks. 16/194, Seite 8

Im Einklang mit diesen Grundsätzen legt auch die Verfahrensordnung des G-BA gemäß § 91 Abs. 3 Nr. 1 SGB V für die Bewertung neuer medizinischer Behandlungsmethoden in § 13 Abs. 2, 2.Kapitel VerFO (G-BA) fest, dass der Nutzen einer Methode durch qualitativ angemessene Unterlagen zu belegen ist. Diese sollen, soweit möglich, Unterlagen der Evidenzstufe I mit patientenbezogenen Endpunkten sein (z. B. Mortalität, Morbidität, Lebensqualität). Hierbei handelt es um randomisierte, kontrollierte Studien.

Diese Anforderungen an den Nachweis des therapeutischen Nutzens bzw. eines therapierelevanten höheren Zusatznutzens im Rahmen vergleichender Nutzenbewertungen sowohl bei medikamentösen als auch bei nicht medikamentösen Maßnahmen stehen auch im Einklang mit der Judikatur des BSG zum sozialrechtlichen Bewertungsmaßstab des § 2 Abs. 1 S. 3 SGB V. Nach der ständigen Rechtsprechung des BSG setzt der Nachweis, dass der therapeutischen Nutzen einer medizinischen Behandlungsweise dem allgemein anerkannten Stand der

medizinischen Erkenntnisse entspricht, voraus, dass - so wörtlich - „über Qualität und Wirksamkeit der neuen Methode zuverlässige, wissenschaftlich nachprüfbare Aussagen gemacht werden können. Die Therapie muss in einer für die sichere Beurteilung ausreichenden Zahl von Behandlungsfällen erfolgreich gewesen sein. Der Erfolg muss sich aus wissenschaftlich einwandfrei geführten Statistiken über die Zahl der behandelten Fälle und die Wirksamkeit der Methode ablesen lassen.“ (Vgl. BSG, Urteil v. 16. Juni 1999 - B 1 KR 4/98 R, Seite 4, zitiert nach www.sozialgerichtsbarkeit.de)

Soweit das BSG den objektivierbaren Nachweis eines therapeutischen Nutzens durch wissenschaftliche Studien verlangt, hat es damit in erster Linie den Nachweis durch klinische Studien der Phase III gemeint, d. h. randomisierte klinische Studien. Dies ergibt sich aus der Edelfosin-Entscheidung des BSG v. 8. März 1995, Az.: 1 RK 8/94, die den Ausgangspunkt für die nachfolgende Rechtsprechung zum Versorgungsstandard des § 2 Abs. 1 S. 3 SGB V darstellt. In jener Entscheidung hatte das BSG zum Bedeutungsgehalt dieser Norm Folgendes festgestellt:

„Zwar schreibt § 2 Abs. 1 S. 3 SGB V vor, dass Qualität und Wirksamkeit der Leistungen dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zu entsprechen und den medizinischen Fortschritt zu berücksichtigen haben. Dies setzt jedoch voraus, dass die neue Methode oder das neue Medikament in jedem Fall eine ausreichende Phase der wissenschaftlichen Erprobung bereits abgeschlossen haben muss. Denn neue Verfahren, die nicht ausreichend erprobt sind, sollen nach der Zielsetzung des Gesetzgebers gerade keine Leistungspflicht der Krankenkassen auslösen (BT-Drucks 11/2237 S. 157 zu § 2 Abs. 1; Schirmer in von Maydell, GKV-SGB V § 2 Rdnr 32). Erst nach der Phase der klinischen Erprobung steht fest, dass das neue Arzneimittel den Anforderungen an Unbedenklichkeit, Qualität und Wirksamkeit gerecht wird, so dass der Versicherte erst dann Anspruch auf diese Leistung hat.“

Die klinische Erprobung eines Arzneimittels ist in der Regel erst mit dem Abschluss einer Phase III-Studie abgeschlossen. Demzufolge schreiben auch die Arzneimittelprüfrichtlinien vor, dass der von einem Zulassungsbewerber zu erbringende Nachweis der therapeutischen Wirksamkeit eines neuen Stoffes regelmäßig u. a. durch eine klinische Prüfung in Form der kontrollierten, randomisierten Phase III-Studie zu erbringen ist. Erst dann lassen sich über Qualität und

Wirksamkeit des Arzneimittels zuverlässige, wissenschaftlich nachprüfbare Aussagen zum allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse machen. Dies hat das BSG erst jüngst unter Bezugnahme auf die verwaltungsgerichtliche Rechtsprechung zum Arzneimittelzulassungsrecht noch einmal ausdrücklich festgestellt. Danach dient die Phase III-Studie dem eigentlichen Nachweis der therapeutischen Wirksamkeit und der Unbedenklichkeit der neuen Substanz, der Bestätigung der in der Phase II-Studie gefundenen Hinweise. Diese konfirmatorische, d. h. bestätigende, Studie erfordert Versuche an einer großen Zahl von Patienten (in der Regel mehr als 200). Es sind Verum- und Kontrollkollektiv (Vergleichsgruppen mit und ohne Therapie mit der Testsubstanz) hinreichender Größe sowie eine randomisierte (nach dem Zufallsprinzip erfolgte) Zuteilung der Patienten zu den Behandlungsgruppen unverzichtbar. Der Vergleich dient der Unterscheidung der echten pharmakodynamischen Wirkungen von arzneistoffunabhängigen Effekten. (Vgl. BSG, Urteil v. 26. September 2006, Az.: B 1 KR 14/06 R, Rn. 14 f, zitiert nach www.bsg.bund.de.)

Daraus ist zu schließen, dass das BSG, wenn es den objektivierbaren Nachweis durch wissenschaftlich einwandfrei geführte Statistiken verlangt, in erster Linie klinische Studien der Phase III meint. Denn im Regelfall liefern solche Studien aus den vorgenannten Gründen die größte Ergebnissicherheit und sind daher „zuverlässig“ im Sinne seiner Rechtsprechung. Der Anwendbarkeit der Rechtsprechung des BSG zum Versorgungsstandard des § 2 Abs. 1 S. 3 SGB V auf die methodischen Anforderungen im Rahmen vergleichender Nutzenbewertungen von Arzneimitteln steht nicht entgegen, dass jene Phase an die Arzneimittelzulassung anknüpft. Insoweit hat der Gesetzgeber des AVWG durch die Regelungen in § 35 Abs. 1b S. 5 SGB V klargestellt, dass auch bei der in der Nachzulassungsphase stattfindenden vergleichenden Bewertung des therapeutischen Nutzens von Arzneimitteln der von der BSG-Rechtsprechung entwickelte Bewertungsmaßstab des § 2 Abs. 1 S. 3 SGB V zu beachten ist.

Schließlich steht der auf der Auswertung wissenschaftlicher Studien basierenden Bewertungsmethodik sowohl des IQWiG als auch des Beklagten nicht entgegen, dass nach der Rechtsprechung des BSG ein Konsens in den einschlägigen Fachkreisen über die Zweckmäßigkeit der Therapie bestehen muss:

„Denn die Rechtsprechung wertet den Begriff „Konsens“ nicht als Gegensatz zur Evidenz; vielmehr sieht sie den geforderten Konsens dann als erfüllt an, wenn er durch Evidenz belegt ist. Das zeigt sich zunächst darin, dass sie für die Annahme eines Konsenses evidenzbasierte Kriterien heranzieht, wenn sie formuliert, dass sich der Erfolg aus wissenschaftlich einwandfrei geführten Statistiken über die Zahl der behandelten Fälle und die Wirksamkeit der Methode ablesen lassen muss. Besonders deutlich wird dieses Verständnis des Zusammenhangs von Konsens und Evidenz, wenn das Gericht darauf hinweist, dass der Gemeinsame Bundesausschuss nicht selbst über den medizinischen zu urteilen habe. Seine Aufgabe ist es vielmehr, sich einen Überblick über die veröffentlichte Literatur und die Meinung der einschlägigen Fachkreise zu verschaffen und danach festzustellen, ob ein durch wissenschaftliche Studien hinreichend untermauerter Konsens über die Qualität und Wirksamkeit der in Rede stehenden Behandlungsweise besteht. Diese Wendungen zeigen, dass nach der Rechtsprechung des BSG keine Antinomie zwischen Konsens und Evidenz besteht, Evidenz vielmehr als Voraussetzung von Konsens verstanden wird.“(Vgl. Engelmann, MedR 2006, 245, (253))

Folgerichtig kommt das BSG in einem Urteil vom 4. April 2006 zu dem Schluss, dass die BUB-Richtlinien und die dazu ergangene Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses der Aufgabenstellung zur Feststellung eines durch wissenschaftliche Studien hinreichend untermauerten Konsens in den einschlägigen Fachkreisen Rechnung tragen, indem sie im Einzelnen regeln, welche Unterlagen für die Überprüfung heranzuziehen sind, nach welchen Kriterien die Bewertung zu erfolgen hat und welche Voraussetzungen für eine Anerkennung der Methode erfüllt sein müssen.

Zusammenfassend ist somit festzuhalten, dass soweit der G-BA als auch das IQWiG für den Nachweis eines therapeutischen Nutzens von Arzneimitteln in Bezug auf patientenrelevante Endpunkte, wie z. B. Morbidität, Mortalität und Lebensqualität fordern, dass dieser in objektivierbarer Weise grundsätzlich durch die Vorlage von randomisierten kontrollierten klinischen Studien zu erbringen ist, diese Vorgehensweise dem sozialrechtlichen Bewertungsmaßstab des § 2 Abs. 1 S. 3 SGB V entspricht. Der G-BA sah im konkreten Fall keine besonderen

Erschwernisgründe, die die praktische Durchführung wissenschaftlicher Untersuchungen hoher methodischer Qualität einschränken könnten.

Der Vorwurf einer Verkennung der Methodik der evidenzbasierten Medizin erweist sich somit als unbegründet.

Soweit der Stellungnehmer rügt, dass sowohl das IQWiG als auch der G-BA unter Missachtung der Grundsätze der EbM folgende therapeutische Gesichtspunkte fehlerhaft bewertet haben:

- Leichte und schwere Hypoglykämien,
- positive Wirkungen von lang wirkenden Insulinanaloga im Hinblick auf die Verringerung von schwerwiegenden Hypoglykämien,
- Auswirkungen von Insulin detimir auf die Frage der Gewichtszunahme unter Verabreichung des Präparats sowie auf die Verbesserung der Lebensqualität

wird auf die ausführliche medizinische Auswertung der Stellungnahmen einschließlich derjenigen des Hersteller von Insulin detimir verwiesen.

Beschluss:

Keine Änderung.

87. Einwand:

Unter Berücksichtigung der Rechtsprechung des BSG kommt der Stellungnehmer zu dem Schluss, dass der Begriff des „allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse“ nur abstrakt bestimmt werden könne. Es genüge nicht, wenn sich die Wirksamkeit einer Leistung in einem konkreten Fall erwiesen habe, sie muss für eine unbestimmte Vielzahl von Fällen erwiesen sein. Der

Stand der Wissenschaft ist nach der Entscheidung des BSG vom 05.07.1995 – Az.: 1 RK 6/95 – objektiv zu bestimmen, das Gericht stellt hier nicht auf die Überzeugung von Wissenschaftlern zu einer bestimmten Therapie ab, sondern auf „einwandfrei geführte Statistiken“.

Damit aber begegnet die Beurteilung des IQWiG nicht zuletzt auch im Hinblick auf leichte Hypoglykämien, die Frage der Gewichtszunahme sowie die Berücksichtigung eines hypothetischen Schadens durchgreifenden Bedenken, indem es beabsichtigt, die Verordnung von lang wirkenden Insulinanaloga einzuschränken, obwohl sie sich in der medizinischen Praxis bewährt haben und in Fachkreisen sehr wohl als Stand der Wissenschaft gesehen werden.

Bewertung:

Der Einwand ist unbegründet, weil bereits die Argumentation des Stellungnehmers in sich widersprüchlich ist. Zum Einen stellt er – zutreffenderweise – darauf ab, dass der Stand der Wissenschaft objektiv zu bestimmen ist; maßgeblich sei nicht die Überzeugung von Wissenschaftlern, sondern das Ergebnis einwandfrei geführter Statistiken.

Mit diesen von dem Stellungnehmer selbst gesetzten Anforderungen lässt sich die von ihm vorgetragene Argumentation zum Nachweis eines therapeutischen Zusatznutzens nicht in Einklang bringen, wonach sich die lang wirkenden Insulinanaloga „in der medizinischen Praxis bewährt haben und in Fachkreisen sehr wohl als Stand der Wissenschaft gesehen werden.“

Ein Widerspruch besteht deshalb, weil der Nachweis eines therapeutischen Zusatznutzens von lang wirkenden Insulinanaloga anhand von „einwandfrei geführten Statistiken“ nicht mit der Begründung geführt werden kann, die Anwendung dieser Arzneimittel habe sich in der Praxis bewährt und sei in Fachkreisen anerkannt. Genau dies widerspricht der von dem BSG aufgestellten Anforderung, die selbst vom Stellungnehmer eingeräumt wird, dass es weder auf den Verbreitungsgrad einer medizinischen Behandlungsweise noch auf die Überzeugung von Wissenschaftlern zu einer bestimmten Therapie ankommt, sondern auf einwandfrei geführte Statistiken, d. h. auf Studien. Dem entspricht die Feststellung des BSG, dass grundsätzlich nämlich nicht Leitlinien der medizinischen Fachgesellschaften den Umfang der Leistungsansprüche der Versicherten der GKV bestimmen. Das Leistungsrecht ist vielmehr insbesondere vor den Vorgaben des §

2 Abs. 1 S. 1 und 3, § 12 SGB V geprägt, wonach Qualität und Wirksamkeit der Leistungen dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und dem Wirtschaftlichkeitsgebot entsprechen müssen (vgl. BSG, Urt. v. 30.06.2009, B1 KR 5/09 R).

Beschluss:

Keine Änderung.

88. Einwand

Gemäß § 139 Abs. 4 SGB V hat der G-BA die Empfehlung des IQWiG zu berücksichtigen. Eine echte Berücksichtigung der Empfehlung des IQWiG liegt jedoch nur dann vor, wenn sowohl die positiven als auch negativen Aspekte, die vom IQWiG in seinem Abschlussbericht herausgearbeitet worden sind, vollumfänglich berücksichtigt, zueinander ins Verhältnis gesetzt und auch mit der entsprechenden Gewichtung versehen werden. Eine solche Auseinandersetzung aber ist vorliegend nicht erkennbar. Gerade die positiven Aspekte, die das IQWiG im Hinblick auf die Aspekte der Gewichtszunahme bzw. der leichten Hypoglykämien durchaus erkannt hat, werden vom G-BA in der aktuellen Beschlussvorlage nicht aufgegriffen. Insofern findet hier ein vollkommener Abwägungsausfall statt, der eine negative Entscheidung des G-BA letztlich rechtswidrig machen würde.

Bewertung:

Ungeachtet der Frage, ob und in welchem Umfang den G-BA eine Berücksichtigungspflicht bei der Umsetzung von Empfehlungen des IQWiG in die AM-RL trifft, hat der G-BA den von dem Stellungnehmer postulierten Anforderungen an eine umfassende Würdigung des Abschlussberichts des IQWiG zur Nutzenbewertung von lang wirkenden Insulinanaloga durch die Auswertung der Stellungnahmen der betroffenen Arzneimittelhersteller aus dem Anhörungsverfahren nach § 92 Abs. 3a SGB V Rechnung getragen. § 92 Abs. 3a SGB V verpflichtet den G-BA, die im Rahmen der durchgeführten Anhörung eingegangenen Stellungnahmen der pharmazeutischen Unternehmen und Verbände in seine Ent-

scheidung über eine Änderung der AM-RL einzubeziehen. Dabei hat sich der G-BA mit den vorgetragenen Argumenten auseinanderzusetzen. Aus seiner Entscheidung muss erkennbar sein, dass dies geschehen ist und warum der G-BA ihnen ggf. nicht gefolgt ist. Da Letztentscheidungsrecht verbleibt aber beim G-BA, der durch seine Richtlinien das Leistungsrecht der Versicherten und auch die Leistungsverpflichtung der Ärzte konkretisiert (vgl. BT-Drucks. 13/7264, S. 64).

Wie der ausführlichen Dokumentation über die Auswertung der von den am Stellungnahmeverfahren beteiligten pharmazeutischen Unternehmen und Verbänden eingereichten Stellungnahmen entnommen werden kann, hat sich der G-BA mit allen vorgetragenen Einwänden, auch soweit sie die nach Auffassung des Stellungnehmers vermeintlich positiven Feststellungen des IQWiG zu lang wirkenden Insulinanaloga bezgl. der Gewichtszunahme und leichten Hypoglykämien angehen, ausführlich auseinandergesetzt und dargelegt, weshalb er auch unter Berücksichtigung der Bewertung des IQWiG in der Beeinflussung dieser Gesichtspunkte durch das Arzneimittel des Stellungnehmers keinen therapie relevanten Zusatznutzen gegenüber Humaninsulin oder anderen lang wirkenden Insulinanaloga. Damit ist der G-BA der ihm nach Auffassung des Stellungnehmers obliegenden Verpflichtung, die IQWiG-Empfehlung zu „berücksichtigen“ in vollem Umfang nachgekommen.

Beschluss:

Keine Änderung.

89. Einwand:

Gemäß § 35 Abs. 1 S. 6 SGB V hat das IQWiG seine Nutzenbewertungen auftragsbezogen zu erstellen. Grundlage des vorliegenden Bewertungsvorhabens ist der Auftrag des Gemeinsamen Bundesausschusses vom 18.01.2005 gewesen. Dieser lautete:

Behandlungsfelder: Diabetes mellitus Typ 1, Diabetes mellitus Typ 2, Bluthochdruck, Asthmabronchiales, chronisch obstruktive Lungenerkrankungen, Demenz, Depression.

Letztlich aber vergleicht der Abschlussbericht des IQWiG lediglich verschiedene Insulintherapien und wird somit in Ermangelung der beauftragten Gesamtbewertung dem Auftrag des G-BA vom 22.02.2005 nicht mehr gerecht. Dies hat zugleich zur Folge, dass das Bewertungsvorhaben nicht in Übereinstimmung zu den gesetzlichen Anforderungen steht, wonach die Bewertung durch Vergleich mit anderen Arzneimitteln und Behandlungsformen zu erfolgen hat, § 35 Abs. 1 S. 3 SGB V.

Bewertung:

Der Einwand ist unbegründet. Wie dem Beschluss über die Beauftragung des IQWiG vom 18.01.2005 unter Punkt 2.1 entnommen werden kann, erschöpfte sich der Auftrag des IQWiG nicht allein in der abstrakten Bewertung von verschiedenen Behandlungsfeldern. Vielmehr wurde das IQWiG konkret damit beauftragt zu prüfen, ob es Belege dafür gibt, dass die Behandlung mit lang wirkenden Insulinanaloga im Vergleich zu einer Behandlung mit einem verzögert wirkenden Humaninsulinen zu einer klinisch relevanten Beeinflussung patientenrelevanter Endpunkte führt. Im Übrigen wird auf das Nichtbeanstandungsschreiben des BMG vom 08.09.2006 hinsichtlich des Beschlusses über die Verordnungseinschränkung von kurz wirkenden Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 verwiesen, in dem das BMG folgendes feststellte:

„Ein sachlich tragfähiger Grund für den Verzicht auf eine Entscheidung über eine Festbetragsgruppenbildung ergibt sich daraus, dass der Gemeinsame Bundesausschuss bereits bei der Vergabe der Aufträge zur Nutzenbewertung der Insulinanaloga nach Wirkdauer (kurz- und langwirksam) sowie nach 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 eine nach Indikation und Wirkdauer bzw. Anwendungsschema differenzierte Bewertung der Insulinanaloga erwarten, die die Möglichkeit zur Festbetragsgruppenbildung zumindest in Frage stellen.“

Der vorbeschriebenen differenzierten Auftragserteilung durch den G-BA hat das IQWiG dadurch Rechnung getragen, dass es in dem in Rede stehenden Abschlussbericht den therapeutischen Nutzen von lang wirkenden Insulinanaloga und verzögert wirkendem Humaninsulin vergleichend bewertet hat. Daraus wird deutlich, dass es in Übereinstimmung mit den gesetzlichen Anforderungen den therapeutischen Nutzen von lang wirkenden Insulinanaloga mit anderen Arzneimitteln – namentlich Humaninsulin – verglichen hat.

Beschluss:

Keine Änderung.

90. Einwand:

Auf den Seiten 36 bis 45 der rechtlichen Stellungnahme wendet der Stellungnehmer ein, dass der G-BA bei der Umsetzung des Abschlussberichts des IQWiG in die Arzneimittel-Richtlinie die vom IQWiG vermeintlich festgestellten Vorteile einer medikamentösen Therapie mit Insulin detemir gegenüber Humaninsulin nicht berücksichtigt habe. Dies sind im Einzelnen:

- Verminderung leichter, nächtlicher Hypoglykämien um 65 %
- Statistisch signifikante Vorteile bei schwerwiegenden Hypoglykämien
- Belege für eine geringere Gewichtszunahme gegenüber NPH und Insulin glargin
- Statistisch signifikante Vorteile für Lebensqualität und Therapiezufriedenheit

Bewertung:

Wie bereits in der Bewertung zu Einwand 88 ausgeführt worden ist, ist der G-BA durch die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens nach § 92 Abs.3a SGB V der ihm nach Auffassung des Stellungnehmers obliegenden Berücksichtigungspflicht des Abschlussberichts des IQWiG in vollem Umfang nachgekommen.

Er hat sich dabei ausführlich – unter Berücksichtigung der medizinisch-wissenschaftlichen Stellungnahmen des pharmazeutischen Herstellers von Insulin detemir – mit den Feststellungen des IQWiG zu den vorbeschriebenen medizinischen Gesichtspunkten einer medikamentösen Therapie mit Insulin detemir ausführlich auseinandergesetzt. Dabei hat er in nachvollziehbarer Weise dargelegt, weshalb er in den Feststellungen des IQWiG keinen Beleg für einen therapierelevanten Zusatznutzen von Insulin detemir gegenüber Humaninsulin im Hinblick auf die Gesichtspunkte

- Verminderung leichter, nächtlicher Hypoglykämien um 65 %
- Statistisch signifikante Vorteile bei schwerwiegenden Hypoglykämien
- Belege für eine geringere Gewichtszunahme gegenüber NPH und Insulin glargin
- Statistisch signifikante Vorteile für Lebensqualität und Therapiezufriedenheit

erblickt. Zur Vermeidung von Wiederholungen wird auf die medizinisch-wissenschaftliche Bewertung des G-BA in der zusammenfassenden Dokumentation verwiesen.

Beschluss:

Keine Änderung.

91. Einwand:

Die Beurteilung des Nutzens eines Arzneimittels hat sich auch an den Auswirkungen zu orientieren, die eintreten, wenn nicht dieses Arzneimittel, sondern ein anderes verabreicht wird. Der Richtlinienentwurf lässt eine solchermaßen vorgenommene Nutzen-Schaden-Abwägung im Hinblick auf das Auftreten von schweren bzw. schwerwiegenden Hypoglykämien und leichten Hypoglykämien vermischen.

Bewertung:

Der Einwand ist unbegründet. Dies ergibt sich aus der differenzierten Beurteilung des G-BA im Hinblick auf die Umsetzung der vom IQWiG dokumentierten Bewertungsergebnisse zur Verringerung des Auftretens von schweren und leichten Hypoglykämien unter einer medikamentösen Therapie von lang wirkenden Insulinanaloga im Vergleich zu intermediär wirkendem Humaninsulin. Was die Verringerung des Auftretens von schweren Hypoglykämien angeht, hat der G-BA dem Hinweis des IQWiG auf das Bestehen eines Zusatznutzens von Insulin glargin gegenüber intermediär wirkendem Humaninsulin durch die Ausnahmeregelung Rechnung getragen. Was die Verringerung von leichten Hypoglykämien angeht, hat der G-BA in der medizinisch-fachlichen Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen dargelegt, aus welchen Gründen er den Hinweis des IQWiG auf einen möglichen Zusatznutzen von lang wirkenden Insulinanaloga nicht in die Arzneimittel-Richtlinie umsetzt. Eine Befassung mit diesen Gesichtspunkten hat somit – entgegen der Auffassung des Stellungnehmers – stattgefunden.

Beschluss:

Keine Änderung.

92. Einwand:

Der Richtlinienentwurf lässt nicht erkennen, dass sich der G-BA mit dem Gesichtspunkt der verbesserten Patientenzufriedenheit unter einer Therapie mit Insulin detemir auseinander gesetzt hat.

Bewertung:

Der Einwand ist unbegründet. Ausgangspunkt dieser Beurteilung ist der Abschlussbericht des IQWiG. Diesem kann entnommen werden, dass sich das IQWiG mit dem Argument einer verbesserten Patientenzufriedenheit unter einer Therapie mit lang wirkenden Insulinanaloga, unter den Fragestellungen einer verbesserten Behandlungs- bzw. Therapiezufriedenheit ausführlich auseinander gesetzt hat. Da an der Sachgerechtigkeit der Bewertung des IQWiG zu dieser Thematik keine Zweifel bestehen, der Stellungnehmer in seiner rechtlichen Stellungnahme auf der Seite 44 f. auch keine substantiierten Einwände gegen diese Bewertung vorgetragen hat, besteht für den G-BA kein Anlass, lang wirkenden Insulinanaloga unter dem Gesichtspunkt der Behandlungs- oder Therapiezufriedenheit einen therapeutischen Zusatznutzen gegenüber Humaninsulin beizumessen.

Beschluss:

Keine Änderung.

93. Einwand:

Die Regelungen zur Einschränkung der Verordnungsfähigkeit von lang wirkenden Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ II verstößt gegen die Anforderungen an strukturierte Behandlungsprogramme für Diabetes Mellitus Typ II, so wie sie in der RSAV festgelegt worden sind. Nach der RSAV seien im Rahmen von Disease-Management-Programmen jegliche Form von Symptomen der Erkrankung zu behandeln. Dabei wird zunächst nicht darauf abgestellt, ob es sich hier um schwerwiegende Symptome handelt oder nicht.

Bewertung:

Die von dem G-BA in der AM-RL getroffene Entscheidung zur Verordnungsfähigkeit von lang wirkenden Insulinanaloga verstößt nicht gegen die in der RSAV festgelegten Anforderungen an strukturierte Behandlungsprogramme zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ II. Dies ergibt sich aus den unterschiedlichen Zwecksetzungen der AM-RL einerseits und der RSAV andererseits. Das BMG legt gem. § 266 Abs. 7 S. 1 Nr. 3 SGB V in der RSAV die DMP-Krankheiten nach § 137f Abs. 2 S. 3 SGB V, die Anforderungen an die Zulassung der Programme nach § 137f SGB V sowie die für die Durchführung der DMP für die jeweiligen Krankheiten erforderlichen personenbezogenen Daten fest. Dem gegenüber handelt es sich bei den Regelungen in der RSAV nicht um die Festlegung eigener leistungsrechtlicher Inhalte für die Behandlung im DMP, die von den jeweils einschlägigen leistungsrechtlichen Regelungen in der GKV, einschließlich der Richtlinien des G-BA abweichen würden. Diese gelten selbstverständlich auch im Rahmen der DMP und im Übrigen nicht nur hinsichtlich der Arzneimittelverordnung, sondern z. B. auch in Bezug auf die Anwendung neuer untersuchungs- und Behandlungsmethoden.

Beschluss:

Keine Änderung.

94. Einwand:

Eine mögliche Entscheidung des G-BA im Hinblick auf eine Verordnungseinschränkung wäre schließlich auch deshalb rechtswidrig, weil sie auf der Grundlage der den Beschluss tragenden Gründe gegen die konkrete Zulassungsentscheidung bzw. die grundgesetzliche abgesicherte Kompetenzverteilung zwischen verschiedenen Hoheitsträgern verstoßen und sich damit zudem auch als ermessensfehlerhaft erweisen würde.

Bewertung:

Der Einwand ist unbegründet. Dem Stellungnehmer ist zuzustimmen, soweit er darauf hinweist, dass der G-BA bei der Bewertung von Arzneimitteln an die Zulassungsentscheidung sowohl der EMEA als auch des BfArM gebunden ist mit der Folge, dass er die von den Zulassungsbehörden getroffenen Feststellungen zu den für die Zulassung eines Arzneimittels maßgeblichen Gesichtspunkten „therapeutische Wirksamkeit“, „Sicherheit“ und „Qualität“ nicht anders bewerten darf. Gegen diesen Grundsatz hat der G-BA indes nicht verstoßen.

Bereits die vergleichende Nutzenbewertung verstößt nicht gegen die Drittbindungswirkung der Zulassung, weil die Zulassungsbehörden (EMEA und BfArM) im Rahmen der Zulassungsprüfung den therapeutischen Nutzen von Arzneimitteln nicht vergleichend bewerten (vgl. die Bewertung zu Einwand 77). Das Kriterium des therapeutischen Nutzens i. S. d. § 92 Abs. 1 S. 1 Halbs 3 SGB V deckt sich nicht notwendig und in jedem Fall mit dem Grund zur Zulassungsversagung nach § 25 Abs. 2 Nr. 4 AMG. Danach darf die Zulassung versagt werden, wenn die therapeutische Wirksamkeit fehlt. Die Voraussetzungen der Zulassung und der Wirtschaftlichkeit sind hiernach weder wortgleich formuliert, noch inhaltlich kongruent. Deshalb bleibt Raum für eine eigene Prüfung (vgl. BVerfG NJW 1992, S. 736).

In Einklang mit diesen Grundsätzen hat der G-BA – entgegen der Auffassung des Stellungnehmers – nicht den therapeutischen Nutzen von Insulin detemir schlechthin verneint, sondern auf der Basis des Abschlussberichts des IQWiG lediglich festgestellt, dass das Arzneimittel von Ausnahmen abgesehen „keinen therapierelevanten Zusatznutzen gegenüber Humaninsulin aufweist“.

Allein im Rahmen der Prüfung der Unbedenklichkeit von Arzneimitteln greift auch eine vergleichende Bewertung der Zulassungsbehörden, wobei diese nicht auf einen Vergleich des therapeutischen Stellenwerts von Arzneimitteln ausgerichtet ist, sondern auf die Frage der Vertretbarkeit von schädlichen Wirkungen eines Arzneimittels (§ 5 AMG). Aus der von dem Stellungnehmer zitierten Fachinformation zu Levemir kann indes nicht geschlossen werden, dass Levemir therapierelevanten Zusatznutzen gegenüber Humaninsulin unter dem Gesichtspunkt der Verringerung leichter nächtlicher Hypoglykämien aufweist. Insoweit wird zunächst auf die ausführliche medizinische Bewertung zu Einwand 35 der zusammenfassenden Dokumentation verwiesen. Zum Anderen wäre – vorausgesetzt, dass die Zulassungsbehörde in dem in der Fachinformation beschriebenen Befund einen therapierelevanten Unterschied im Nutzen-Risiko-Verhältnis der ver-

glichenen Arzneimittel erblickt hätte – zu erwarten gewesen, dass sich dieser Unterschied in der Verkehrsfähigkeit der Arzneimittel widerspiegelt. Aus der weiterbestehenden Verkehrsfähigkeit der verglichenen Arzneimittel kann somit geschlossen werden, dass solche (therapierelevanten) Unterschiede im Nutzen-Risiko-Verhältnis nicht bestehen (vgl. zu diesem Gesichtspunkt auch Ur. d. SG Berlin vom 27.07.2007, Az.: S28 KR 3816/04).

Beschluss:

Keine Änderung.

95. Einwand:

Das Anwendungsgebiet von Insulindetemir wurde von der EMEA im März 2007 um die Kombination von Insulindetemir mit oralen Antidiabetikern erweitert. Zumindest für diese Anwendungserweiterung ergibt sich letztendlich auf Grund des § 31 Abs. 2a S. 8 SGB V eine Sperrwirkung im Hinblick auf die Berücksichtigung im vorliegenden Bewertungsverfahren. Dabei bestimmt § 31 Abs. 2a S. 8 SGB V, dass eine Bewertung erst erstellt werden kann, wenn hinreichende Erkenntnisse über die Wirksamkeit des Arzneimittels nach den Grundsätzen der evidenzbasierten Medizin vorliegen können. Die Regelung, die sich im Wortlaut zunächst nur auf die Kosten-Nutzen-Bewertungen bezieht, hat allerdings Geltung für jede Form der Nutzenbewertung.

Bewertung:

Ungeachtet der Tatsache, dass weder das IQWiG noch der G-BA die vergleichende Nutzenbewertung unter dem Gesichtspunkt einer Kombinationstherapie von Insulin detemir mit oralen Antidiabetika im Vergleich zu Humaninsulin durchgeführt haben, steht die von dem Stellungnehmer vertretene Rechtsauffassung nicht im Einklang mit geltendem Recht. Dagegen, dass die Regelung in § 31 Abs. 2a S. 8 SGB V eine Sperrwirkung für die Durchführung von Nutzenbewertungen von neuzugelassenen Arzneimitteln entfaltet, spricht der eindeutige Wortlaut des § 35b Abs. 1 S. 2 SGB V. Danach können Bewertungen nach Satz 1,

d.h. zum Nutzen und zum Kosten-Nutzen-Verhältnis von Arzneimitteln, für jedes erstmals verordnungsfähige Arzneimittel mit patentgeschützten Wirkstoffen erstellt werden und somit auch für neu zugelassene Arzneimittel.

Beschluss:

Keine Änderung.