

Tragende Gründe

zum Beschluss zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie mit Einfügung eines Abschnitts I und Neubildung einer Anlage 10 der Arzneimittel-Richtlinie

Anhang: 6.3 Beratung der Stellungnahmen

Beratung der Stellungnahmen

1.	Auftragsinhalt	2
2.	Methoden des IQWiG	4
3.	Plausibilität des Abschlussberichts	9
3.1	Studienauswahl	9
3.2	Bewertungen des IQWiG	14
4.	Risikobewertung	28
5.	Stellungnahmen zu den Entscheidungsgrundlagen des G-BA	31
6.	Stellungnahmen zur Transformation der Ergebnisse der Nutzenbewertung in die Richtlinie des G-BA Bewertungen des IQWiG	36
6.1	Regelungsalternativen in der Arzneimittel-Richtlinie	36
6.2	Nutzen und medizinische Notwendigkeit	38
6.3	Wirtschaftlichkeit	42
6.4	Verhältnis zu DMP	43
6.5	Sonstiges	43
7.	Stellungnahmen zum Richtlinienentwurf in der Arzneimittel-Richtlinie	44

1. Auftragsinhalt

	Stellungnahme	G-BA-Bewertung
1.	<p>Das IQWiG wäre zu einem anderen Ergebnis gekommen, wenn es beauftragt worden wäre, Patienten und Therapiesituationen zu identifizieren, die kurzwirksame Insulinanaloga benötigen, weil Humaninsulin nicht ausreichend, zweckmäßig und wirtschaftlich ist.</p>	<p>Der Stellungnehmer benennt keine konkreten Patientengruppen in dieser Hinsicht. Die als Literaturstelle angegebene nationale Versorgungsleitlinie Diabetes mellitus Typ 2 benennt weder spezifische Patientengruppen oder Fallkonstellationen im Sinne des hier gewählten Nutzens.</p> <p>Andere Stellungnehmer haben konkrete Patientengruppen genannt, die als Ausnahmefälle in der Richtlinie berücksichtigt werden.</p>
2.	<p>Die Ziele für den Typ-1- als auch für den Typ-2-Diabetes sind identisch und lauten:</p> <p>Verbesserung der Lebensqualität und Lebenserwartung der Menschen mit Diabetes</p> <p>Förderung von Unabhängigkeit, Chancengleichheit und voller Eigenständigkeit aller Diabetiker, Kinder, Erwachsener, Menschen im Berufsalter und Senioren</p> <p>Beseitigung von Hindernissen gegen die bestmögliche Integration von Diabetikern in die Gesellschaft</p> <p>Umsetzung effektiver Maßnahmen zur Prävention kostenaufwändiger Folgeschäden</p>	<p>Der Outcome-Parameter „Lebensqualität“ findet sich unter den Zielgrößen im IQWiG-Bericht unter Ziffer 4.1.3 auf Seite 12. Lebenserwartung lässt sich subsumieren unter „Gesamtmortalität“.</p> <p>Die Präventionen kostenaufwändiger Folgeschäden finden sich im IQWiG-Bericht bei den Zielgrößen:</p> <p>Reduktion der Gesamtmortalität</p> <p>Reduktion kardialer Morbidität und Mortalität</p> <p>Reduktion zerebraler Morbidität und Mortalität</p> <p>Reduktion gefäßbedingter nichtkardialer und nichtzerebraler Morbidität und Mortalität</p> <p>Reduktion der Erblindungsrate</p> <p>Reduktion der Rate terminaler Niereninsuffizienzen mit Dialysenotwendigkeit</p> <p>Reduktion der Amputationsrate (Minor- und Majoramputationen)</p> <p>Reduktion der Rate stationärer Behandlungen jeglicher Ursache</p> <p>Reduktion der Rate hyperosmolarer beziehungsweise ketoazidotischer Koma</p> <p>Von daher besteht hier völlige Übereinstimmung bezüglich der Therapieziele 1 und 4 der Stellungnahme.</p> <p>Dass zur Verwirklichung der Ziele 2 und 3 der Stellungnahme Insulinanaloga</p>

	Stellungnahme	G-BA-Bewertung
		einen Beitrag leisten, ist nicht durch Studien belegt.
3.	Die patientenrelevanten Zielgrößen unter Ziffer 4.1.3, Seite 12 des IQWiG-Berichts sind nicht durch Literatur hinterlegt.	Die aufgeführten Zielgrößen entsprechen dem konkretisierten Auftrag des G-BA (vgl. auch Berichtplan S. 3) Im Übrigen haben die untersuchten Zielgrößen Eingang in das SGB V gefunden (AVWG).
4.	Hinreichende Effektgrößen wurden nicht festgelegt.	Die aufgeführten Zielgrößen entsprechen dem konkretisierten Auftrag des G-BA (vgl. auch Berichtplan S. 3).
5.	Die indikationsbezogene Auftragsvergabe durch den G-BA antizipiert bereits die Art der Entscheidung des G-BA und beschränkt mithin von vorneherein die Umsetzungsmöglichkeiten des G-BA.	Aufgrund des indikationsbezogenen Einsatzes von Arzneimitteln ist eine entsprechende Beauftragung zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln sinnvoll. Die Instrumente des G-BA können alternativ, aber auch kumulativ angewendet werden.
6.	Hervorzuheben ist hier insbesondere, dass die Compliance als patientenrelevanter Nutzen unberücksichtigt bleibt.	Die Compliance ist bei gut eingestellten resp. geschulten Patienten gleich. Bessere Compliance hätte sich in besserer Einstellung und patientenrelevanten Endpunkten widerspiegeln müssen.
7.	Die Compliance sei verbessert. Verbesserung postprandialer Blutzuckerwerte verbessert die Compliance des Patienten, weil er den Erfolg seiner Therapie regelmäßig ablesen kann.	Hierzu werden keine Untersuchungen benannt.
8.	Insofern kann, (...) die Fragestellung des Auftrages an sich (...) mit harten Zielgrößen (wie Mortalität, kardiovaskulären Ereignissen etc.) kaum Erfolg versprechen oder sachgemäß sein, da selbst Majorstudien zur Therapie des Diabetes Typ 2 im Allgemeinen bereits diese Fragen unbeantwortet ließen oder zumindest zu keiner einheitlichen, allseits akzeptierten Klärung führten.	Die aufgeführten Zielgrößen entsprechen dem konkretisierten Auftrag des G-BA (vgl. auch Berichtplan S. 3) Im Übrigen haben die untersuchten Zielgrößen Eingang in das SGB V gefunden (AVWG).
9.	Ausschluss von wesentlichen, patientenrelevanten Zielgrößen aus der Nutzenbewertung	Es werden keine entsprechenden Zielgrößen benannt, welche darüber hinaus berücksichtigt werden sollten.

2. Methoden des IQWiG

Das IQWiG ist vom Gemeinsamen Bundesausschuss gemäß § 139 Abs. 1 SGB V als fachlich unabhängiges Institut in der Rechtsform einer Stiftung des privaten Rechts gegründet worden. Die wissenschaftliche Bewertung durch das Institut erfolgt auf Basis des institutseigenen Methodenpapiers. Nach § 35b Abs. 2 Satz 1 SGB V werden die Nutzenbewertungen des Instituts zu Arzneimitteln dem G-BA als Empfehlungen zur Umsetzung in der Arzneimittel-Richtlinie zugeleitet.

	Stellungnahme	G-BA-Bewertung
10.	Das Methodenpapier des IQWiG definiert nicht ausreichend den Begriff des Nutzens.	Neben krankheitsübergreifendem Nutzen (Senkung der Mortalität und Morbidität) gibt es einen krankheitsspezifischen Nutzen, dieser muss in Abhängigkeit von Krankheit beziehungsweise Krankheitslast jedes Mal definiert werden.
11.	Der vom IQWiG selbst proklamierte patientenrelevante Nutzen wird von den IQWiG-Mitarbeitern und Sachverständigen anders bewertet als von den Betroffenen.	Dies entspricht auch dem Vorgehen bei Zulassungsbehörden, so hat zum Beispiel die europäische Zulassungsbehörde EMA auch krankheitsspezifische Prüfrichtlinien in Form der Note for Guidance und Clinical Investigation of Medicinal Products geschaffen.
12.	Unklare und individuelle Nutzendefinition, Forderung nach Akzeptanz von Modellrechnungen. Angabe, QALY Kosten von bis 25 000 € seien international weit akzeptiert, bei Kosten je QALY von 25 000 bis 50 000 € seien Gegenstand weiterer Prüfungen, erst bei Kosten darüber würden Therapeutika abgelehnt.	Nach dem ausdrücklichen Wortlaut der §§ 35b Abs. 1; 139a Abs. 3 Nr. 5 SGB V beschränkt sich die Kompetenz des IQWiG auf eine reine Nutzenbewertung von Arzneimitteln. Aus der Entstehungsgeschichte des AMG wird deutlich, dass der Gesetzgeber bewusst von einer Kosten-/ Nutzenbewertung abgesehen hat. So sah der Gesetzentwurf der Fraktionen SPD und Bündnis 90/ DIE GRÜNEN zu einem Gesundheitsmodernisierungsgesetz vom 16.06.2003 in § 35b noch vor, dass „das Deutsche Zentrum für Qualität in der Medizin Empfehlungen zum Nutzen einschließlich seiner finanziellen Bewertung sowie zur Anwendung dieser Arzneimittel an die Bundesausschüsse“ abgeben soll (vgl. BT-Drucks. 15/1170, Seite 8). Im Zuge der Verhandlungen um die Gesundheitsreform 2003 wurde die Vorschrift entsprechend der jetzt gültigen gesetzlichen Regelungen abgeändert und damit der Auftrag, auch eine finanzielle Bewertung der Arzneimittel vorzunehmen, wieder gestrichen; der ursprüngliche Gesetzentwurf auf der Drucksache 15/ 1170 wurde gemäß Beschlussempfehlung des Ausschusses für Gesundheit und Soziale Sicherung vom 24.9.2003 (BT-Drucks. 15/1584, S.10) am 26.9.2003 für erledigt erklärt.
13.	Die Frage nach einem Nutzen ist nur im Einzelfall mit einiger Sicherheit zu beantworten.	

	Stellungnahme	G-BA-Bewertung
		<p>Literatur gibt der Stellungnehmer zu diesem Aspekt nicht an.</p> <p>Unstrittig ist, dass eine Reduktion der Mortalität und Morbidität, die so genannten „harten“ Outcome-Parameter, einen klaren Nutzen darstellen. Dieser Nutzen besteht sowohl für den individuellen Patienten als auch für die Bevölkerung im Allgemeinen, insofern ist die Frage des Nutzens sicherlich nicht nur im Einzelfall zu beantworten.</p> <p>Die Nutzenbewertung erfolgte analog zu anerkannten Verfahren.</p>
14.	<p>Hervorzuheben ist hier insbesondere, dass auf der Basis des unbestimmten Rechtsbegriffs eine Konkretisierung des Nutzenbegriffs in den Berichtsplänen erfolgt, ohne dass Patienten, Wissenschaft und betroffene Hersteller beteiligt wurden (siehe auch 3). Dies steht insbesondere im Widerspruch zum Verfahren in anderen Ländern (NICE). Der Verband Forschender Arzneimittelhersteller (VFA) hat dies in seiner Stellungnahme zum ersten Entwurf des Methodenpapiers zum Ausdruck gebracht. In der Endversion der Methoden vom 1. März 2005 ist dies allerdings nicht berücksichtigt worden.</p>	<p>Patienten, Wissenschaft und Hersteller hatten die Gelegenheit, sich an der Erstellung des Methodenpapiers und des Abschlussberichts zu beteiligen.</p>
15.	<p>Insgesamt muss der G-BA in seiner Funktion als Stiftungsträger und Auftraggeber des Instituts darauf hinwirken, dass das IQWiG den Patientennutzen (...) tatsächlich in seinen unterschiedlichen Dimensionen abbildet.</p>	<p>Aus Sicht des G-BA ist der Patientennutzen in den klinisch relevanten Dimensionen ausreichend abgebildet. Darüber hinausgehende konkrete Prüfparameter wurden nicht benannt.</p>
16.	<p>„Die Prinzipien der evidenzbasierten Medizin werden einseitig interpretiert“.</p>	<p>Die Methodik des Instituts entspricht Vorgehensweisen international anerkannter Institute (z. B. NICE/ England, CCOHTA/ Canada, siehe auch INAHTA - The International Network of Agencies for Health Technology Assessment).</p> <p>Soweit das IQWiG in seinem Methodenpapier bei der Beurteilung des therapeutischen Nutzens von Arzneimitteln auf randomisierte kontrollierte Studien abstellt, entspricht das im Grundsatz den Anforderungen der Verfahrensordnung des G-BA an die Nutzenbewertung von medizinischen Behandlungsmethoden gemäß § 20 Abs. 2 VerfO. Diese Vorschrift gilt für die Nutzenbewertung von Arzneimitteln entsprechend (vgl. hierzu auch die Ausführungen zu Nr. 23)</p>
17.	<p>Die Grundlage für die Änderung der AMR ist die Nutzenbewertung des IQWiG zu den kurzwirksamen</p>	<p>Das methodische Vorgehen bewegt sich im Rahmen des allgemein anerkannten</p>

	Stellungnahme	G-BA-Bewertung
	Analoginsulinen bei Patienten mit Typ 2 Diabetes. Die Nutzenbewertung des IQWiG erfolgt anhand von definierten Methoden, die in vielerlei Hinsicht nicht dem internationalen Standard anderer HTA-Organisationen entsprechen und deutliche Schwächen aufweisen.	Vorgehens von Instituten wie NICE, CCOHTA etc., siehe auch INAHTA - The International Network of Agencies for Health Technology Assessment).
18.	Das IQWiG bewertet ausschließlich randomisierte kontrollierte Studien und blendet damit relevante wissenschaftliche Literatur aus.	Randomisierte klinische Studien liefern die größte Ergebnissicherheit und sind für die Nutzenbewertung von Arzneimitteln internationaler Standard. Für die Nutzenbewertung der Insulinanaloge liegen solche vor. Der Ausschluss von Untersuchungen niedrigerer Evidenz ist im Gegensatz zu anderen Fallkonstellationen, bei denen Daten hoher Evidenz aus methodischen Gründen nicht gefordert werden können, international üblich und gerechtfertigt.
19.	Evidenzklassen und Empfehlungsklassen sollten hier differenziert vorgenommen werden.	Das IQWiG erstellt im Rahmen der Nutzenbewertung von Insulinanaloge keine Leitlinie, von daher entfallen Empfehlungsklassen.
20.	Die Daten der Versorgungsforschung werden ausgeblendet.	Hierzu legt der VFA keine auswertbaren Daten vor.
21.	Eine Orientierung an bereits bestehenden wissenschaftlichen Methoden (wie z. B. dem Health Technology Assessment = HTA, Implementierung von Empfehlungsklassen...) zur maßgeblichen und gewichteten Erfassung von Patientenerfahrung, wäre hier sicherlich objektiver und interessengerechter.	Es ist Aufgabe des IQWiG, für den hier betroffenen Bereich den Nutzen der Arzneimittel zu bewerten, darüber hinausgehende Aufgaben benennt das Gesetz nicht.
22.	Das IQWiG bewertet nach eigenen Maßstäben und nicht den allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse unter Berücksichtigung des medizinischen Fortschrittes gemäß § 2 Abs. 1 Satz 3 SGB V.	Die Bewertungsmethodik des IQWiG entspricht dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse unter Berücksichtigung des medizinischen Fortschrittes gemäß § 2 Abs. 1 Satz 3 SGB V und den Bewertungsgrundsätzen der Verfahrensordnung des G-BA. 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; 137f. Abs. 2 Satz 2 Nr. 1; 139a Abs. 3 Nr. 3

	Stellungnahme	G-BA-Bewertung
		<p>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))</p>
23.	<p>Angesichts des sehr restriktiven Bewertungskonzepts des IQWiG bietet dessen Abschlussbericht keine hinreichende Grundlage für den G-BA, den therapeutischen Zusatznutzen kurzwirksamer Insulinanaloga im Vergleich zu Humaninsulin bei der Behandlung des Typ II Diabetes zu beurteilen und darauf aufbauend eine Entscheidung hinsichtlich der GKV Verordnungs- oder Erstattungsfähigkeit dieser Wirkstoffe zu treffen.</p>	<p>Nach § 35b Abs. 2 Satz 1 SGB V werden die Nutzenbewertungen des Instituts zu Arzneimitteln dem G-BA als Empfehlungen zur Umsetzung in der Arzneimittel-Richtlinie zugeleitet.</p> <p>Aus dem Verweis in § 35b Abs. 2 Satz 1 SGB V auf § 92 Abs. 1 Satz 2 Nr. 6 SGB V wird deutlich, dass die Bewertungen des IQWiG dem G-BA als fachliche Grundlage für Beschlüsse zu den AMR dienen sollen. Maßstab für Entscheidungen zu den AMR ist der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse gemäß § 2 Abs. 1 Satz 3 SGB V. Zur Feststellung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse greift der G-BA in seiner Verfahrensordnung auf die außerrechtliche Systematik der evidenzbasierten Medizin zurück, die sich, wie bereits ausgeführt, in der medizinischen Wissenschaft als geeignetes Verfahren zur Überprüfung der Wirksamkeit und des Nutzens medizinischer Verfahren durchgesetzt hat.</p>
24.	<p>Die Nutzenbewertung des IQWiG ist keine Kosten-Nutzen-Bewertung.</p>	<p>§ 20 Abs. 2 der Verfahrensordnung bestimmt für die Gesamtbewertung im Versorgungskontext, 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). Da § 20 Abs. 2 der Verfahrensordnung als Grundsatznorm auch für die Nutzenbewertung von Arzneimitteln gilt, stimmen das Methodenpapier und die Verfahrensordnung hinsichtlich der grundsätzlichen Forderung nach dem Vorliegen von wissenschaftlicher Evidenz der Stufe 1 für die sichere Beurteilung des Nutzens von Arzneimitteln überein. Die Einbeziehung von anderem wissenschaftlichen Erkenntnismaterial, insbesondere niedrigerer Evidenzstufen,</p>
25.	<p>Es fehlen Kosteneffektivitätsanalysen.</p>	<p>§ 20 Abs. 2 der Verfahrensordnung bestimmt für die Gesamtbewertung im Versorgungskontext, 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). Da § 20 Abs. 2 der Verfahrensordnung als Grundsatznorm auch für die Nutzenbewertung von Arzneimitteln gilt, stimmen das Methodenpapier und die Verfahrensordnung hinsichtlich der grundsätzlichen Forderung nach dem Vorliegen von wissenschaftlicher Evidenz der Stufe 1 für die sichere Beurteilung des Nutzens von Arzneimitteln überein. Die Einbeziehung von anderem wissenschaftlichen Erkenntnismaterial, insbesondere niedrigerer Evidenzstufen,</p>

	Stellungnahme	G-BA-Bewertung
		erweist sich dagegen unter Berücksichtigung des Rechtsgedankens des § 35 Abs. 1b Sätze 4 und 5 SGB V als die Ausnahme und ist nur dann geboten, soweit es aus methodischer Sicht erforderlich ist.
26.	Im internationalen Vergleich sei das IQWiG mit seiner Methode der Datenbankrecherche isoliert.	Der Einwand ist sachlich falsch.
27.	Unzureichender Einfluss von Therapeutenevidenz. Keine Auseinandersetzung mit Richtlinien, die Einsatz von Insulinanaloga vorsehen.	Die Stellungnehmer verwechseln Leitlinien mit Richtlinien. Die Leitlinien sind ausführlich unter Stellungnahme zu 49/50 dargestellt. Die genannten Leitlinien sind in Übereinstimmung mit dem Institut.
28.	Unzureichender Einfluss von Patientenevidenz, keine ausreichende Einbindung der Patientenorganisationen und ihrer Vertreter.	Patienten, Wissenschaft und Hersteller hatten die Gelegenheit, sich an der Erstellung des Methodenpapiers und des Abschlussberichts zu beteiligen.
29.	Im allgemeinen Methodenpapier des Institutes vom März 2005 finde sich ein offeneres Beurteilungskonzept (s. S. 16, 33-34)	<p>Berichtsplan des IQWiG zu kurzwirksamen Insulinanaloga: „Randomisierte klinische Studien (RCTs) liefern für die Bewertung des Nutzens einer medizinischen Intervention die zuverlässigsten Ergebnisse, weil sie, sofern methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet sind. Für den zu erstellenden Bericht werden daher ausschließlich RCTs als relevante wissenschaftliche Literatur in die Nutzenbewertung einfließen.“ (Berichtsplan S. 7)</p> <p>Siehe auch Stellungnahme zu 18.</p> <p>Das IQWiG ist damit im Rahmen der Erstellung des Berichtsplans entsprechend seinem Methodenpapier vorgegangen. (Methodenpapier S. 34)</p> <p>Das Vorgehen des IQWiG ist nachvollziehbar und plausibel.</p>

3. Plausibilität des Abschlussberichts

3.1 Studiaauswahl

	Stellungnahmen	G-BA-Bewertung
30.	Verengung der bewerteten Studien auf 1b-RCTs. QOL-Untersuchungen nicht berücksichtigt.	QOL findet sich im IQWiG-Bericht unter 4.1.3 als Therapieziel.
31.	RCTs sind zwar Goldstandard, aber nicht ausreichend für eine Betrachtung der kompletten Versorgungsrealität.	Es fehlen überzeugende Angaben, welche konkreten Studien hier zu einer Änderung der Nutzenbewertung führen würden.
32.	Das jetzt vorliegende Studiaauswahlverfahren führe dazu, dass Studien unberücksichtigt seien.	Das Vorgehen der systematischen Literaturrecherche ist nachvollziehbar und plausibel und entspricht internationalen Standards.
33.	Das Auswahlverfahren für die Studien ist zu rigide, wenn Hersteller Daten, die zum betreffenden Zeitpunkt öffentlich noch nicht zugänglich sein sollten, nicht in die Beurteilung einschließen würden, führe dies zu keiner umfassenden objektiven Informationsbeschaffung.	<p>Das IQWiG hat transparent dargelegt, warum es Stellungnahmen nicht berücksichtigt hat. Im Übrigen bleibt es Herstellern frei, rechtzeitig zu publizieren, denn auch Ärzte, die eine Therapie verordnen, und Patienten, die eine Therapie wählen, können nur auf veröffentlichte Daten zurückgreifen. Darüber hinaus können Hersteller Daten an das IQWiG geben.</p> <p>Das Institut führt auf Seite 25 unter 5.1.4 aus, dass die Firma, die hier vom Stellungnehmer vertreten wird, trotz mehrfacher Anfrage keine relevanten, nicht vertraulichen Informationen zur Verfügung gestellt hat.</p>
34.	Gefordert wird, über die Zulassungsstudien hinaus weitere therapeutische Erfahrungen unter Alltagsbedingungen einzubringen. Der Erwerb dieser breiten praktisch-therapeutischen Erfahrungen und Kenntnisse nach der Zulassung dürfe nicht durch Verordnungseinschränkungen und Verbote unmöglich gemacht werden.	Die klinische Forschung zulasten des Herstellers ist durch Verordnungseinschränkungen und Verbote nicht tangiert.
35.	Hervorzuheben ist hier insbesondere, dass Studien mit Mix 25 ausgeschlossen wurden, da kein Vergleich mit Humaninsulin 25 erfolgt ist. Dies ist besonders unverständlich, da eine Humaninsulin-Mischung 25 überhaupt nicht am Markt existiert.	<p>Dem Einwand wurde gefolgt. (S. Seite 21 des Abschlussberichts)</p> <p>4.5.2 Änderung nach Veröffentlichung des Vorberichts:</p> <p>„Erweiterung des Einschlusskriteriums für Studien mit Mischinsulinen auf solche mit tendenziell, aber nicht exakt identischen Anteilen kurz und langwirksamer Bestandteile.“</p>

	Stellungnahmen	G-BA-Bewertung
36.	<p>Hervorzuheben ist hier insbesondere, dass durch die willkürlich festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien, von 1017 Studien zu kurzwirksamen Analoginsulinen nur 19 im Volltext gesichtet und schlussendlich 7 Studien in die Bewertung einbezogen wurden. Auf Insulin lispro bezogen erfolgte die Bewertung anhand von 5 Studien mit 421 Patienten auf Insulin lispro versus 437 Patienten auf Humaninsulin. Dieser Bewertung stehen ca. 200.000 Patienten gegenüber, die in Deutschland mit Insulin lispro behandelt werden und deren Erfahrung hier unberücksichtigt bleibt.</p>	<p>Das Vorgehen der systematischen Literaturrecherche ist nachvollziehbar und plausibel und entspricht internationalen Standards.</p> <p>Es können nur die Studien ausgewertet werden, die auch vorliegen.</p>
37.	<p>Hervorzuheben ist hier insbesondere, dass bei der konkreten Ausformulierung der Bewertungsmethoden innerhalb der Berichtspläne entgegen dem internationalen Standard Einschlusskriterien erst nach Einsicht in die Studienprotokolle festgelegt wurden (siehe auch 3). Besonders anzumerken ist die Festlegung der Mindestdauer für die eingeschlossenen Studien von 24 Wochen, für die keine wissenschaftlich nachvollziehbare Begründung geliefert wurde.</p>	<p>Die Notwendigkeit von Amendments findet sich unter 4.4 des Methodenpapiers des IQWiG. Es ist selbst bei Studien definiert in der NOTE FOR GUIDANCE ON GOOD CLINICAL PRACTICE (CPMP/ICH/135/95) unter 1.4.5 (http://www.emea.eu.int/pdfs/human/ich/013595en.pdf).</p> <p>Die vorliegende Bewertung soll dem Versorgungsalltag folgend explizit den Nutzen einer Langzeitbehandlung mit Insulinanaloga darlegen. Bezüglich vaskulärer Morbidität und Mortalität sind hierfür insbesondere mehrjährige Studien relevant. Hinsichtlich einer Beurteilung der individuellen Therapiequalität sind evtl. auch kürzere Beurteilungszeiträume aussagekräftig, sofern die Blutzucker senkende Wirkung über mehrere Monate hinreichend sicher dokumentiert wird und einem möglichen Effekt auf patientenrelevante Therapieziele (z. B. Hypoglykämien) gegenüber gestellt werden kann. In die vorliegende Untersuchung fließen daher nur Studien mit einer minimalen Laufzeit von 24 Wochen ein. (Berichtsplan S. 7)</p> <p>Die geforderte Mindeststudiendauer ist plausibel (Vgl. Abschlussbericht S. 69): „Die von mehreren Stellungnehmenden hinterfragte Mindeststudiendauer von 24 Wochen für den Studieneinschluss ist mit den Anforderungen der EMEA konform (geforderte Mindeststudiendauer 6-12 Monate für konfirmatorische Studien mit Insulinanaloga ())“</p> <p>Beim Diabetes mellitus handelt es sich um eine lebenslange Erkrankung. Insofern sind Langzeitstudien zur Bewertung des Nutzens sinnvoll. Studien beim Diabetes mellitus Typ 2, die besonders relevant sind,</p>

	Stellungnahmen	G-BA-Bewertung
		<p>berücksichtigen dies wie zum Beispiel die U.K. Prospective Diabetes Studies. In der UKPDS 44¹ betrug die Beobachtungsdauer 3 Jahre, 8,4 Jahre in der UKPDS 38² und 10,4 Jahre in der UKPDS 34³. Insofern erscheinen 24 Wochen eher ein moderat kurzer Zeitraum.</p> <p>1 Holman, R.R.; Cull, C.A.; Turner, R.C.: A randomized double-blind trial of acarbose in type 2 diabetes shows improved glycaemic control over 3 years (U.K. Prospective Diabetes Study 44), in: Diabetes Care 22 (1999), S. 960-964.</p> <p>2 UK Prospective Diabetes Study Group: Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38, in: BMJ 317 (1998), S. 703-713.</p> <p>3 UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34), in: Lancet 352 (1998), S.854-865.</p>
38	<p>Das IQWiG stellt die evidenzbasierte Medizin in den Vordergrund und beachtet nur randomisierte klinische Studien des Evidenzlevels 1, gleichzeitig stützt sich das IQWiG aber in seiner eigenen Argumentation bei der Bewertung der wichtigen Frage der Erfordernis eines Spritz-Ess-Abstands auf vier Literaturstellen, die eine viel niedrigere Qualität besitzen und den selbst gestellten Anforderungen in keiner Weise genügen. Es handelt sich um einen „Letter to the editor“, der Untersuchung an sechs Nicht-Diabetikern, welches beide Evidenzlevel 4 entspricht.</p> <p>Die übrigen drei Studien wurden an gesunden Probanden und nicht an Typ-2-Diabetikern durchgeführt. Nur zwei von drei Studien enthalten ein zugelassenes Insulinanalogon (Insulinlispro), eine Studie enthält das niemals zugelassene Insulin Asp B10. Darüber hinaus stammen alle Studien aus der Universitätsklinik Düsseldorf. Die Probandenzahlen liegt bei 6, 8, 50 und 24. Sie unterschreiten sämtliche vom IQWiG selbst geforderte Studiendauer.</p> <p>Zwei der vier zitierten Untersuchungen (mit 58 der insgesamt 88 Probanden) sind nicht aussagekräftig, da sie überhaupt kein Analoginsulin untersucht haben, sondern Humaninsuline der Konzentration U40 und U100.</p> <p>Die beiden anderen Studien vergleichen in einem verblindeten und nicht randomisierten Ansatz Insulinanaloga und Humaninsulin.</p>	<p>Es handelt sich um eine korrekte Wiedergabe, die Zitate sind im IQWiG-Bericht Nr. 25, 26, 27 und 28. Sie werden auf Seite 65 angeführt.</p> <p>Zu U40 und U100 schreibt das IQWiG, dass direkte, relevante Vergleichsstudien mit U40-Humaninsulin weder mittels Literaturrecherche identifiziert wurden, noch solche Studien den Vertretern der Industrie bekannt waren, außerdem wurde von Stellung nehmender Seite darauf hingewiesen, dass sie nicht auf dem deutschen Markt seien.</p> <p>Ansonsten sind diese Studien unter pharmakokinetischen und -dynamischen Ergebnissen zum verkürzten festen Spritz-Ess-Abstand aufgeführt.</p> <p>Pharmakokinetische und -dynamische Aspekte ergeben sich aus den behördlichen Zulassungsdokumenten. Von daher ist es nicht notwendig, aktuellere Literatur heranzuziehen.</p> <p>Zudem sind die entsprechenden Ausführungen im IQWiG-Bericht für die Nutzenbewertung und damit für die Umsetzung in den Richtlinien irrelevant, wie das IQWiG auch weiter ausführt, ist die</p>

	Stellungnahmen	G-BA-Bewertung
		klinische Relevanz im Hinblick auf den Nutzen des Spritz-Ess-Abstands jenseits der pharmakodynamischen Auswirkungen unklar.
39.	Nicht randomisierte und unverblindete Studien an Gesunden sowie irrelevante Fragestellung (U40 und U100) sind aufgenommen worden, die nicht einer aktuellen systematischen Literaturrecherche entstammen.	Siehe Stellungnahme zu 38.
40.	Verbesserter HbA1C-Wert (Zitat 75).	Es handelt sich um eine offene und nicht verblindete klinische Studie mit einem Behandlungszeitraum von drei Monaten. In methodischer Hinsicht ist die offene Studienführung ein klarer Mangel, die Dauer von drei Monaten ist zur Beurteilung einer Langzeittherapie unzureichend.
41.	Kritikwürdiger Ausschluß positiver Daten (z. B. HbA1c) aus den eingeschlossenen Studien (hier Altuntas et al.) Diskrepanz der Daten durch Setzfehler des Verlags.	HbA1c-Werte wurden dargestellt. (Siehe Abschlussbericht 4.1.3. Zielgrößen.)
42.	Im Gegensatz zu Seite 65 des Berichtes liegen pharmakologische Vergleichsuntersuchungen zwischen U 40-Insulin und schnellen Insulinanaloga vor, wurden jedoch durch die einseitige Literatúrauswahl des IQWiG nicht berücksichtigt. In einer Untersuchung von Polaschegg et al. wurden signifikante und klinisch relevante Vorteile von Insulin Lispro im Vergleich mit U40-Humaninsulinen belegt. Polaschegg E: Effect of physicochemical variables of regular insulin formulations on their absorption from the subcutaneous tissue. Diabetes Res Clin Pract 1998; 40: 39-44	Siehe Stellungnahme zu 38. Das Vorgehen der systematischen Literaturrecherche ist nachvollziehbar und plausibel und entspricht internationalen Standards. Die Studie von Polaschegg untersucht keine patientenrelevanten Endpunkte zum Nutzen von Insulin-Lispro. Studien zur Pharmakodynamik und Pharmakokinetik ersetzen keine patientenrelevanten Ergebnisse.
43.	Ausschluss von positiven Daten aufgrund der individuellen (?) Definition des Bewertungsansatzes. Vorliegende Studien würden auch nicht außerhalb der Analyse diskutiert (Zitat von 15 Arbeiten Nr. 6 – 20)	HbA1c-Werte wurden dargestellt. (Siehe Abschlussbericht 4.1.3. Zielgrößen.)
44.	Widerspruch zw. Forderung nach 1b-Evidenz einerseits und Nutzung eines Letters in der Diskussion des IQWiG-Berichtes zur Entkräftung des Spritz-Ess-Argumentes.	Siehe Stellungnahme zu 38.
45.	Hervorzuheben ist hier insbesondere, dass ein ausgewogenes Gutachterpanel fehlt. Es wurden ausschließlich Autoren eingeladen, die für die Cochrane-Gruppe arbeiten. Es findet sich kein	Cochrane-Gruppe ist eine anerkannte Gruppe. Siehe unter 4.2 des Methodenpapiers des

	Stellungnahmen	G-BA-Bewertung
	Verweis auf die Auswahlkriterien, Qualifikation und Interessenskonflikte der berufenen Personen. Im Zuge der mehrfach betonten transparenten Arbeitsweise des IQWiG ist dies nicht akzeptabel.	IQWiG. Ein bias im Sinne eines Verfahrensfehlers ist für den G-BA nicht erkennbar.
46.	PD Dr. med. Bernd Richter habe gemeinsam mit Prof. Sawicki publiziert und sei von daher als Reviewer ungeeignet, da diese die Stellung eines Schiedsrichters haben und unabhängig sein sollten.	Es gibt keine gesetzlich festgelegten Standards zur ordnungsgemäßen Durchführung von Peer-Review-Verfahren im Kontext der Bewertung von medizinischen Maßnahmen und Leistungen nach dem SGB V. Zudem ist der Nutzen von Peer-Review-Verfahren in der internationalen Literatur bis heute nicht abschließend belegt, zum Beispiel BMJ 1999; 318:44-5. Vor diesem Hintergrund erweist sich der Vorwurf eines Verfahrensfehlers als unbegründet.
47.	Externe Sachverständige des IQWiG nicht unabhängig, sondern nachweisliche Kritiker der Insulinanaloga (Arbeitsgruppe Prof. Pieber, Graz, Chochranebericht & div. Studien zu Analoga), mit Zitaten belegt.	Cochrane-Gruppe ist eine anerkannte Gruppe. Ein bias im Sinne eines Verfahrensfehlers ist für den G-BA nicht erkennbar. Es gibt keine gesetzlich festgelegten Standards zur ordnungsgemäßen Durchführung von Peer-Review-Verfahren im Kontext der Bewertung von medizinischen Maßnahmen und Leistungen. Zudem ist der Nutzen von Peer-Review-Verfahren in der internationalen Literatur bis heute nicht abschließend belegt, siehe auch Stellungnahme 46. Vor diesem Hintergrund erweist sich der Vorwurf eines Verfahrensfehlers als unbegründet.
48.	Der Gemeinsame Bundesausschuss muss prüfen, ob das IQWiG die gesetzlichen Vorschriften und Voraussetzungen bei seiner Bewertung eingehalten hat.	Es gibt keine gesetzlichen Vorschriften, die das Bewertungsverfahren des IQWiG regeln. Der G-BA überprüft bei der Übernahme einer IQWiG-Empfehlung in die AMR, ob das IQWiG das Verfahren, insbesondere die in seinem Methodenpapier festgelegten Standards zur Nutzenbewertung eingehalten hat und dies den Grundsätzen, wie sie sich aus der Verfahrensordnung für die Nutzenbewertung von Arzneimitteln ableiten lassen, entspricht (vgl. § 20 Abs. 2 Verfo). Die Prüfung ergab keine Verfahrensmängel.

3.2 Bewertungen des IQWiG

	Stellungnahmen:	G-BA-Bewertung
49.	Die Bewertung entspricht nicht internationalen Leitlinien.	<p>Alle hier zitierten Leitlinien sind im Original nicht beigefügt worden, aber über das Internet verfügbar.</p> <p>Die kanadische Leitlinie erwähnt zum Typ-1-Diabetes, dass sich bezüglich kurzwirksamer Insulinanaloga versus Standardinsuline keine Studien fanden, die einen Unterschied bezüglich Onset, Ausmaß und temporalem Muster der Physiologie, Symptomatik, Gegenregulation zur Hypoglykämie fanden.</p> <p>Dies ist hier nicht relevant, weil die Änderung der AMR auf den Einsatz beim Typ-2-Diabetes zielt.</p> <p>Unter S. 37 findet sich der einzige Satz zu Analoga: „When insulin is added to oral antihyperglycemic agent(s), a single injection of intermediate-acting or long-acting insulin (...), or extended long-acting insulin analogue (...) may be added at bedtime.“</p> <p>Weitere Ausführungen zu kurzwirksamen Insulinanaloga finden sich in dieser Leitlinie nicht.</p> <p>Kurzwirksame Insulinanaloga finden noch weitere Erwähnung in der kanadischen Leitlinie beim Typ-1-Diabetes mellitus und es gibt einen Hinweis bezüglich Schwangerschaft, der allerdings sehr vorsichtig formuliert wird, dass es mit Hilfe von Insulinanaloga vielleicht gelingt, bessere postprandiale Glykämieziele zu erreichen, ohne schweres Hypoglykämieisiko. Im Weiteren wird darauf hingewiesen, dass Insulin Lispro nicht die Plazentaschranke passiert.</p> <p>In der Fachinformation zu dem Humaninsulin Actrapid® wird unter Ziffer 4.6 ausgeführt: „Für die Anwendung von Insulin zur Diabetesbehandlung bestehen während der Schwangerschaft keine Einschränkungen, da Insulin nicht plazentagängig ist.“ (Fachinformation Actrapid® der Firma Novo Nordisk, Stand: 03.03.2005) Auf der anderen Seite wird zu Insulinaspart in der Fachinformation von NovoRapid® der gleichen Firma (Stand: 08.07.2005) unter 4.6 hingewiesen, dass die klinischen Erfahrungen mit NovoRapid® während einer Schwangerschaft gering sind. Unter diesem Aspekt kann gemäß Fachinformation von einer sichereren</p>

	Stellungnahmen:	G-BA-Bewertung
		<p>Anwendung von dem Humaninsulin gegenüber dem Analog ausgegangen werden.</p> <p>Die internationale Diabetes Federation nennt in ihrer „Global guideline for type 2 diabetes“ insbesondere lang- beziehungsweise intermediär und biphasisch wirkende Analoga, welche hier nicht besprochen werden. Bezüglich der kurzwirksamen Insulinanaloga verweisen sie auf einen Cochrane-Review, welcher jedoch methodische Schwächen habe. Unter den Empfehlungen zu „standard care“ finden sich Insulinanaloga nicht. „Standard care“ ist definiert als evidenzbasiert und kosteneffektiv.</p> <p>Insulinanaloga ohne Differenzierung sind unter „comprehensive care“ subsumiert. „Comprehensive care“ ist definiert als modernste Therapieform und eine Versorgung, die das gesamte Angebot an Therapien beinhaltet. Allerdings seien diese nicht evidenzbasiert, für einige teure und neue Technologien sei die Evidenzlage relativ schwach. Insofern stützt bezüglich kurzwirksamer Insulinanaloga die „Global guideline“ die Bewertung des IQWiG.</p> <p>In der Guideline der amerikanischen endokrinologischen Gesellschaft aus dem Jahr 2002 wurde weder händisch noch elektronisch ein Hinweis zu Insulinanaloga gefunden.</p> <p>Die britische Leitlinie, erstellt von der Universität von Sheffield, Reviewdate: März 2005, kommentiert die Datenlage zu Insulinen dahingehend, dass es keinen Grund gibt, den generellen Einsatz von kurz- oder langwirksamen Insulinanaloga bei Typ-2-Diabetes zu empfehlen. Unter „evidence statements“ wird ausgeführt, dass es keine Evidenz dafür gibt, dass der eine oder der andere Insulintyp beziehungsweise Regime besser oder schlechter sei als der andere („There is no direct evidence to support the use/choice of any one insulin type or regimen over another.“, S. 56).</p> <p>Zusammenfassend können die Aussagen des BPI nicht nachvollzogen werden. Die hier angegebenen Leitlinien stützen ausdrücklich die Aussagen des IQWiG zu kurzwirksamen Insulinanaloga beim Typ-2-Diabetes und zeigen, dass es sich um eine Stellungnahme handelt, die in</p>

	Stellungnahmen:	G-BA-Bewertung
		Übereinstimmung mit den hier benannten internationalen Leitlinien ist.
50.	<p>Fehlende Übereinstimmung des Stellenwerts kurzwirksamer Insulinanaloga mit Therapieleitlinien.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG) 2. Internationale Diabetes-Föderation 3. Indische Leitlinie 4. Französische Transparenzkommission 	<p>Zu 1) Die deutsche Leitlinie der DDG weist auf die Vermeidung von Zwischenmahlzeiten hin und auf eine geringere Hypoglykämie-Neigung als Vorteil für die Insulinanaloga (Seite 22/23). Die geringere Hypoglykämie-Neigung findet sich in den Dossiers der beiden Zulassungsbehörden, FDA und EMEA, nicht. Sie wurde in der Leitlinie auch durch Studien nicht untermauert.</p> <p>Der Vorteil von Zwischenmahlzeiten könnte sich in einem geringeren Gewichtszuwachs bei adipösen Patienten zeigen, und damit in der Reduktion eines Risikofaktors, der dann sich widerspiegeln könnte in einer Reduktion von Morbidität und Mortalität. Diese harten Parameter werden jedoch in der Leitlinie nicht mit Studienangaben versehen.</p> <p>Die Verkürzung des Spritz-Ess-Abstandes stellt keine Verbesserung der Lebensqualität dar im Sinne eines mehrdimensionalen Konzepts und bisher wurde nicht nachgewiesen, dass beim Diabetes mellitus Typ 2 damit eine bessere Stoffwechsellage (HbA1-Wert) erreicht wurde. Insofern ergibt sich hieraus keine Änderung.</p> <p>Zu 2) Die internationale Diabetes-Föderation verweist in ihrem Vorwort darauf, dass die meisten nationalen Leitlinien von Ländern mit relativ hohen Ressourcen stammen und deswegen eher schlechter auf Länder mit geringeren Ressourcen übertragen werden kann. Von daher habe man versucht, eine Leitlinie zu entwickeln, die sensibel mit Ressourcen und auch mit dem Aspekt Kosten-Nutzen umgeht. Entsprechend habe man die „Levels of care“ gesetzt:</p> <p>“- Standard care</p> <p>Standard care is evidence-based care which is cost-effective in most nations with a well developed service base, and with health-care funding systems consuming a significant part of national wealth.</p> <p>Standard care should be available to all people with diabetes and the aim of any health-care system should be to achieve this level of care. However, in recognition of</p>

	Stellungnahmen:	G-BA-Bewertung
		<p>the considerable variations in resources throughout the world, other levels of care are described which acknowledge low and high resource situations.</p> <p>- Minimal care</p> <p>Minimal care is the lowest level of care that anyone with diabetes should receive. It acknowledges that standard medical resources and fully-trained health professionals are often unavailable in poorly funded health-care systems. Nevertheless this level of care aims to achieve with limited and cost-effective resources a high proportion of what can be achieved by Standard care. Only low cost or high cost-effectiveness interventions are included at this level.</p> <p>- Comprehensive care</p> <p>Comprehensive care includes the most up-to-date and complete range of health technologies that can be offered to people with diabetes, with the aim of achieving best possible outcomes. However the evidence-base supporting the use of some of these ex-pensive or new technologies is relatively weak.”</p> <p>Insofern sind die Angaben, dass Deutschland auf das Niveau von Entwicklungsländern gesetzt wird, nicht sachgerecht, da die Insulinanaloga unter „Comprehensive care“ auf Seite 40 erwähnt sind, die per Definition durch schlechtere Datenlage gestützt ist. Vorteile werden im folgenden Text dann im Wesentlichen für langwirksame Analoga gesehen, die geringere Hypoglykämie-Neigung als MPH-Insuline aufwiesen.</p> <p>Zu 3) Die indische Leitlinie führt unter Sektion 7 auf Seite 11 aus, dass kurz-wirksame Insulinanaloga sinnvoll bei Kindern und in Situationen sein können, bei denen andere Methoden nicht ausreichend waren, um den postprandialen Blutzucker zu kontrollieren. Eine Literaturangabe für diese Aussagen findet sich nicht. Kinder leiden üblicherweise an einem Diabetes mellitus Typ 1, insbesondere im jüngeren Lebensalter. Wenn die Anwendung dann noch beschränkt auf solche in Addition der beiden Bedingungen, die hier genannt sind (die anders nicht zu führen sind), dürfte es sich um eine sehr seltene Konstellation</p>

	Stellungnahmen:	G-BA-Bewertung
		<p>handeln, die unter § 31 Abs. 1 Satz 4 zu lösen sind.</p> <p>Zu 4) Die französische Transparenzkommission war im Detail als Zitat nicht angegeben. Bei der Leitlinie dürfte es sich um die im Internet bei der Agence Francaise de Securite Sanitaire des Produits des Sante zu finden (http://agmed.sante.gouv.fr) und auch in Diabetes Metab. 1999; 25 Suppl. 6 publizierte Leitlinie handeln. Sie stammt aus dem Jahr 1999. Gemäß Fachinformation wurde Insulinlispro als erstes Analogon in Europa am 30.04.1996 zugelassen, Insulinaspart im September 1999 und Glulisin erst 2004. In der Leitlinie ist eine Empfehlung für Insulinanaloga nicht zu finden.</p> <p>Auch weitere Leitlinien und Bewertungen geben keine klare Empfehlung grundsätzlich Analoga zu bevorzugen.</p> <p>Die Therapieempfehlungen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zum Diabetes mellitus, 1. Auflage 2002, führt zu den Insulinanaloga aus, dass Untersuchungen zu klinischen Endpunkten wie zum Beispiel diabetesbedingten Komplikationen oder zur Letalität nicht vorliegen. Außerdem weist sie hin, dass Insulinaspart und -lispro zu einer verbesserten postprandialen Glukosesenkung beim Diabetes mellitus Typ 2 führe, jedoch nicht zu günstigeren HbA1-Werten im Vergleich zu Normalinsulin.</p> <p>Auch die nationale Versorgungsleitlinie Diabetes mellitus Typ 2 aus Deutschland weist auf Seite 14 darauf hin, dass „Wirksamkeitsbelege zur Risikoreduktion klinischer Endpunkte ... für Insulinanaloga nicht vor[liegen]“.</p> <p>In Kanada ist Insulinlispro seit 1996 zugelassen. Eine Bewertung des CCOHTA aus dem Jahr 1999 führt aus, dass bei 1,5 – fach erhöhten Kosten der einzige Vorteil gegenüber Standardinsulinen ist, dass es unmittelbar vor den Mahlzeiten appliziert werden kann.</p> <p>Die über NICE abrufbare Leitlinie der Universität Sheffield für die niedergelassenen Ärzte beschreibt auf Seite 57, dass für die Mehrheit der verschiedenen</p>

	Stellungnahmen:	G-BA-Bewertung
		<p>Insuline eine Rolle zumindest bei der Behandlung mancher Patienten vorliegt, allerdings sei das Rationale für die kurzwirksamen Insulinanaloge (Insulinaspart und Insulinlispro) nicht ausreichend entwickelt (im Sinne der evidenzbasierten Medizin), im Vergleich zu anderen Insulintypen. Unter dem Kommentar der Arbeitsgruppe auf Seite 59 wird dies noch einmal verdeutlicht und ausgeführt, dass es keinen Grund gibt, generell kurzwirksame oder langwirksame Analoga beim Typ 2 zu präferieren.</p> <p>Zusammenfassend ergibt sich, dass für den Diabetes mellitus Typ 2 lediglich eine abweichende Empfehlung ohne Begründung in den deutschen Leitlinien der DDG vorliegt, ansonsten die Bewertung des IQWiG mit den Bewertungen anderer nationaler und internationaler Institutionen im Einklang ist.</p>
51.	Ausgrenzung valider Patientenzufriedenheitsdaten.	<p>S. 65 Abschlussbericht Diskussion des IQWiG:</p> <p>„Die (..) von dem Stellungnehmer zum Therapieziel „Therapiezufriedenheit“ vorgelegte Publikation zu einer Befragung von Patienten, die von Humaninsulin auf ein Insulinanalogon umgestellt wurden, ist ebenfalls nicht für den Nachweis einer Überlegenheit von Insulin Lispro geeignet.“</p> <p>Die Einschätzung des IQWiG wird vom G-BA geteilt.</p> <p>Wenn ein Bogen eingesetzt wird, der keine validierte Übersetzung in alle Landessprachen aufweist, stellt es den Wert des Instrumentes grundsätzlich infrage, unabhängig davon, wie die Rücklaufquote lag, siehe auch CCOHTA-Bericht: „There is one published study conducted in four countries which evaluated the impact of lispro on quality of life (QOL), in both type I and type II diabetes patients. The authors appear to have created their own tool, and validation studies for the instrument have not been published.“</p> <p>Zudem stellt sich die Frage, warum verschiedene Fragen darin enthalten sind, wenn nicht eine Gesamtauswertung vorgenommen ist. Die Validierung müsste sich schließlich auf alle Elemente beziehen. Insofern widerspricht sich hier der Stellungnehmer selbst, dem Antrag kann insofern nicht gefolgt werden.</p>

	Stellungnahmen:	G-BA-Bewertung
		Der Stellungnehmer reicht eine Ausarbeitung von Clare Bradley ein. Diese wurde verfasst im Auftrag von Sanofi Aventis, sie ist nicht publiziert. Bradley bestätigt, dass beispielsweise Übersetzungen in vielen Ländern zum Zeitpunkt der Studie nicht validiert waren (Seite 5 von 13)
52.	Hervorzuheben ist hier insbesondere, dass die fehlende Verblindung der Studien als Qualitätsmangel bewertet wird, die als Beispiel geltenden und zitierten verblindeten Studien aber überhaupt nicht den eigenen definierten Ein- und Ausschlusskriterien entsprechen (speziell Behandlungsdauer und Therapieschema) 24-26.	Es entspricht dem internationalen Standard, verblindete Studien als qualitativ höher anzusehen.
53.	Hervorzuheben ist hier insbesondere, dass das Fehlen von Studien nicht gleichzeitig bedeutet, dass kein Nutzen vorliegt.	Das ist richtig; es bedeutet aber auch, dass kein relevanter Zusatznutzen belegt wurde.
54.	Hervorzuheben ist hier insbesondere, dass die Lebensqualitätssteigerung in der Subskala „Diabetes-bezogene Sorgen“ als nicht relevant beurteilt wurden, obwohl gerade dieser Aspekt einen patientenrelevanten Vorteil darstellt.	Unter 5.3.5 des Berichtes findet sich nicht, dass dieser Punkt als irrelevant eingestuft wurde. Es erfolgte eine detaillierte Analyse, die zum Schluss kommt, dass sich kein eindeutiger Vorteil ableiten lässt.
55.	Hervorzuheben ist hier insbesondere, dass der fehlende Nachweis über den vorteilhaften Effekt eines kurzen Spritz-Ess-Abstandes sehr wohl in einer Studie belegt ist.	Die zitierte Studie wurde bei Patienten mit Diabetes 1 durchgeführt.
56.	Hervorzuheben ist hier insbesondere, dass Schlussfolgerungen zu verschiedenen Bewertungsaspekten verallgemeinert werden, obwohl viele Dinge nur für ein Analoginsulin belegt sind.	Konkrete Einwände werden nicht benannt und können daher auch nicht berücksichtigt werden.
57.	Inkorrekte Würdigung des Spritz-Ess-Abstandes	Studien zur Pharmakodynamik, Pharmakokinetik ersetzen keine patientenrelevanten Ergebnisse. Patientenbezogene Studien werden nicht angegeben.
58.	Unter der Überschrift „Pharmakokinetik und -dynamik“ werden potenzielle Vorteile für mögliche Risikofaktoren angemahnt. Dies gelte insbesondere für berufstätige Typ-2-Diabetiker. Außerdem ist der Spritz-Ess-Abstand nicht ausreichend gewürdigt.	Seite 7 und 8 des Berichts, auf die Bezug genommen wird, befassen sich mit dem Hintergrund, wie aus der Überschrift schon hervorgeht, und nicht mit der eigentlichen Bewertung. Es handelt sich sicherlich um ein Missverständnis.

	Stellungnahmen:	G-BA-Bewertung
59.	Auf Seite 7 des Berichts wird bereits eine verbesserte Pharmakokinetik und -dynamik dargestellt.	Das IQWiG spricht von einer geänderten Pharmakokinetik und -dynamik und skizziert auf Seite 7 die Fragestellung und nicht das Ergebnis.
60.	Die Studien zeigen in allen Messungen einen Vorteil der Analoga, der nicht in allen Fällen Signifikanzniveau erreicht, da auf Gleichheit getestet wurde.	Das Vorgehen der systematischen Literaturrecherche sowie der methodischen Bewertung ist nachvollziehbar und plausibel und entspricht internationalen Standards. Bei höheren Kosten ist im Rahmen der Wirtschaftlichkeit ein höherer Nutzen zu fordern.
61.	Spritz-Ess-Abstand ist nicht ausreichend berücksichtigt worden.	Der Spritz-Ess-Abstand ist für sich genommen kein Parameter, der direkt einen Nutzen belegt und damit vergleichbar zum Beispiel mit der Reduktion von Mortalität, oder Morbidität. Die europäische Zulassungsbehörde EMEA nennt in ihrer Note for Guidance for Clinical Investigation of Medicinal Products in the treatment of diabetes mellitus (CPMP/EWP/1080/00 vom 30.05.2002) unter „2.1.7 Outcome studies“ makro- und mikrovaskuläre Komplikationen. Als primäre Wirksamkeitsparameter formuliert sie unter 4., dass das Arzneimittel in der Lage ist, den natürlichen Verlauf der Diabeteskomplikationen zu beeinflussen. Als harte Endpunkte nennt sie „morbidity“ und „mortality“. Da dies jedoch nur in großen, gut kontrollierten klinischen Studien erfasst werden kann, reichen der EMEA für die Beurteilung der Wirksamkeit im Zulassungsverfahren Parameter zur Kontrolle des Blutzuckers (Hämoglobin A1C, Plasmaglukose). Auch hier werden keine weiteren Parameter außer Adhärenz zur Behandlung als Outcome-Parameter benannt.
62.	„Die Bewertung des IQWiG zur Einschätzung des Spritz-Ess-Abstandes im Abschlussbericht, S. 65, ist insofern falsch, als die Fachinformationen zu den Insulinanaloga im Unterschied zu Humaninsulin bereits eindeutig aussagen, dass diese Arzneimittel auch nach dem Essen injiziert werden können.“	Ein solcher Unterschied lässt sich aus den Fachinformationen nicht ablesen: In der Fachinformation von NovoRapid® (Insulinaspart), Stand: 08.07.2005, wird angegeben, dass NovoRapid® „im Allgemeinen unmittelbar vor einer Mahlzeit verabreicht werden“ soll. „Falls erforderlich kann NovoRapid kurz nach der Mahlzeit verabreicht werden.“ In der Fachinformation beispielsweise zu dem Humaninsulin Actrapid, Stand: 09.03.2005, der gleichen Firma wird unter „4.2 Dosierung“ ausgeführt: „Die Dosierung

	Stellungnahmen:	G-BA-Bewertung
		<p>wird individuell gemäß dem Bedarf des Patienten bestimmt. (...) Innerhalb von 30 Minuten nach der Injektion sollte eine kohlenhydrathaltige Mahlzeit oder Zwischenmahlzeit eingenommen werden.“</p> <p>Beide Insuline können auch intravenös verabreicht werden. Vorrangig ist sicherlich die bedarfsgerechte Verabreichung. Von daher trägt das Argument nicht.</p>
63.	<p>Die wesentlichen Unterschiede in der Pharmakokinetik und insbesondere mit Bedeutung für den Versorgungsalltag sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Spritz-Ess-Abstand - Wirkdauer - Zulassung für die Insulinpumpentherapie 	<p>Die Verkürzung des Spritz-Ess-Abstandes bzw. die Modulierung der Wirkdauer haben das Potenzial, zu einer Verbesserung der Diabetes-Einstellung und damit zu einem höheren Nutzen zu führen. Dies ist jedoch bisher nicht belegt. Wie die Firma selbst gemäß Anhang F des IQWiG-Berichtes dargestellt hat, waren die Zulassungsstudien auf Gleichheit angelegt und nicht auf Überlegenheit. Solche Studien werden danach zurzeit jedoch durchgeführt.</p> <p>Es gibt auch Humaninsuline, die für die Pumpenanwendung zugelassen sind, wie Insuman®, Infusat 100 I.E./ml Injektionslösung in Durchstechflaschen -Patronen zur Verwendung in Pumpen. Insgesamt werden Pumpen selten beim Diabetes mellitus Typ 2 verwendet.</p> <p>Relevante Studien zur Pumpenanwendung wurden nicht vorgelegt.</p>
64.	<p>Das Essverhalten älterer Diabetiker sei nicht vorhersehbar, die Pflegedienste unter großem Zeitdruck, deswegen sei kurzwirksames Humaninsulin mit einem höheren Risiko für Unterzuckerung belastet.</p>	<p>Die Angaben zur Art des Essverhaltens bei älteren Diabetikern sind durch Daten nicht von dem Verband/ Firma gestützt. Das Gleiche trifft zu auf die Hypoglykämie-Rate bei diesem Klientel. Zudem kann es nicht Aufgabe der Arzneimitteltherapie sein, Pflegemängel auszugleichen, vielmehr ist eine adäquate Pflege zu fordern.</p>
65.	<p>Fehlerträchtige Diskussion von Hypoglykämieraten, die nicht eindeutig auf kurzwirksame Insulinanaloga zurückzuführen waren.</p>	<p>Die Erfassung der leichten Hypoglykämien in den Studien beruht auf Patientenbefragungen. Schwere Hypoglykämien, die Fremdhilfe erforderlich machten, waren in den Normal- und Analog-Insulingruppen etwa gleich häufig.</p>
66.	<p>Die Ergebnisse der Studie 3005 von Sanofi-Aventis sind nicht sachgerecht interpretiert:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Die Angabe des IQWiG, dass die Ergebnisse nur für die zweiten Studienberichte angegeben wäre, steht im Widerspruch zu der hier mitgeteilten Tabelle, diese zeigt auch Patienten von der Run-in-Phase bis 	<p>Ausführliche statistische Bewertungen finden sich auch bei der FDA, so dass darüber hinausgehende Analysen für die Nutzenbewertung nicht notwendig sind. (Nr. 18 und 19; S. 74 des Abschlussberichts)</p> <p>Die Angabe des Herstellers/ Verbandes, dass sich deutlich weniger schwere</p>

	Stellungnahmen:	G-BA-Bewertung
	<p>zum Ende von vier Monaten.</p> <p>2. Es traten im Vergleich zu Humaninsulinen deutlich weniger schwere Unterzuckerungen auf. Es ergibt sich eine Halbierung des Risikos. Die Unterzuckerungsrate verbesserte sich unter Glulisin von 0,01 auf 0,0041 und unter Humaninsulin von 0,0018 verschlechterte sie sich auf 0,01.</p> <p>3. Das Worst-Case-Szenario im Rahmen der Sensitivitätsanalyse geht von unbegründeten Annahmen aus.</p> <p>4. Das IQWiG argumentiert, dass die Unterzuckerungsrate in der Glulisin-Gruppe schon zu Beginn deutlich unter der Humaninsulin-Gruppe lag. Der Stellungnehmer argumentiert, dass es trotzdem gelang, diese Unterzuckerungsrate weiter zu senken.</p> <p>5. Auch für die nächtliche Unterzuckerung weist das mit Glulisin behandelte Kollektiv ab dem zweiten Behandlungsmonat eine geringere Anzahl an Unterzuckerungen auf.</p>	<p>Unterzuckerungen unter Glilusin finden, finden sich im Medical Review der FDA so nicht wieder. Hier wird auf Seite 29 ausgeführt, dass die Hypoglykämie-Inzidenzen vergleichbar waren (77,2 % Insulinglilusin versus 76,6 % Regulär-Insulin). Es wird auch eine vergleichbare Anzahl nächtlicher Hypoglykämien angegeben und schwere nächtliche Hypoglykämien werden in beiden Gruppen als gering beschrieben. Während unter Insulinglilusin Patienten mehr schwere symptomatische Hypoglykämie-Episoden erlitten. Im Vergleich zu Humaninsulin, war die Rate der Patienten mit schweren Hypoglykämien geringer unter Insulinglulisin als unter regulärem Insulin.</p> <p>Der Stellungnehmer bezieht sich in seinem letzten Argument lediglich auf den vierten Behandlungsmonat. Dies ist unverständlich, ausgewertet werden sollte die gesamte Phase. Die FDA gibt in ihrem Clinical Review die Anzahl der schweren symptomatischen Hypoglykämien pro Patient und Monat über den gesamten Zeitraum für die Studie 3005 für die verschiedenen Behandlungsarten an.</p>
67.	Hervorzuheben ist hier insbesondere, dass das Protokoll zur Anhörung unvollständig ist.	Kann nicht beurteilt werden, da auch nicht belegt.
68.	Die Injektion unmittelbar vor der Mahlzeit verbessert die Lebensqualität.	<p>Die Publikation von Lundershausen, PHAZIT®-Studie, ist eine nicht randomisierte prospektive, offene Beobachtungsstudie. Primärer Auswertungsparameter war der HbA1C-Wert. Unter den Lebensqualitätsparametern wurde der Spritz-Ess-Abstand erfasst. Nach 26 Wochen injizierten 82,5 % der Patienten mit Insulinaspart ohne Spritz-Ess-Abstand gegenüber 23,0 % unter Normalinsulin, beide Therapien wurden in Kombination mit Metformin durchgeführt.</p> <p>Die EMEA führt aus, dass Lebensqualität ein weit gefasstes Konzept ist, dass die patientensubjektive Wahrnehmung der Last der Krankheit und ihrer Behandlung im Hinblick auf sein tägliches Leben, physische, psychologische und soziale Funktionen sowie Wohlbefinden umfasst. Im Weiteren wird ausgeführt, dass Multidimensionalität eine Schlüsselkomponente der Definition von Lebensqualität ist und eine einzige Dimension nicht als</p>

	Stellungnahmen:	G-BA-Bewertung
		<p>Lebensqualität definiert werden kann, auch wenn es vom Patienten berichtet wird.</p> <p>Diese Definition erfüllt die alleinige Messung des Spritz-Ess-Abstands nicht und kann daher auch nicht als Lebensqualitätsparameter herangezogen werden.</p>
69.	Bei Patienten mit Insulinresistenz kann durch den Einsatz von Analoginsulinen Insulin eingespart werden (lt. Phazit-Studie)	Dem Einwand ist der G-BA in seinem Beschluss gefolgt.
70.	Postprandiale Injektion von großer Bedeutung für die Sicherheit.	Die angegebene Studie mit dem Zitat 79 zeigt eine vergleichbar gute Blutzuckereinstellung, insofern trägt das Argument nicht.
71.	Niedrige HbA1C-Werte werden durch postprandiale Blutzuckerwerte beeinflusst beziehungsweise postprandiale Blutzuckerwerte müssten in die Überlegungen einbezogen werden.	<p>Keine Literatur durch Stellungnehmer angeführt, die Unterschiede zwischen Human- und Analoginsulinen im Hinblick auf die Relevanz postprandialer Blutzuckeranstiege nachweist.</p> <p>Die Literaturstelle 38, die INITIATE-Studie von Raskin, ist eine Studie, die zur Wirksamkeit und Sicherheit von Insulinaspart durchgeführt wurde im Vergleich zu Insulinglargin bei Patienten mit Typ-2-Diabetes, die nicht ausreichend mit oralen Antidiabetika behandelt werden konnten.</p> <p>Sie ist keine Studie, die den Stellenwert des Outcome-Parameters „postprandiale Blutzucker“ insbesondere im Hinblick auf Senkung von Morbidität und Mortalität belegen kann.</p> <p>Das Zitat 39 ist ein Abstract und damit für den Beleg der Aussage grundsätzlich nicht geeignet.</p> <p>Auch die weiteren Studien sind, wie alle vom BPI nicht im Original vorhanden, sie sind hier jedoch auch nicht zielführend, so ist zum Beispiel die DECODE-Studie (DECO-DE study group: Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria, in: Lancet 354 (1999), S. 617-621) eine Untersuchung zum prädiktiven Wert der oralen Glukosetoleranztestung. Vom Titel trifft dies auch auf das Zitat 42 zu.</p> <p>Die Funagata-Studie (Tominaga, M.; Eguchi, H.; Manaka, H. et al.: Impaired glucose tolerance is a risk factor for cardiovascular disease, but not impaired fasting glucose: the Funagata Diabetes Study, in: Diabetes Care 22 (1999), S. 920-</p>

	Stellungnahmen:	G-BA-Bewertung
		<p>924) beschäftigt sich gleichfalls mit Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen, jedoch nicht mit der Therapie des Diabetes.</p> <p>Die weiteren Studien beziehen sich auf die Acarbose und sind insofern irrelevant. Parameter wie die endotheliale Dysfunktion sind als Outcome-Parameter ungeeignet.</p> <p>Zudem spricht die Argumentation nicht gegen die Erhebung des HbA1C-Werts.</p>
72.	<p>Postprandiale Hyperglykämie ist nicht berücksichtigt worden.</p> <p>Rasche postprandiale Blutzuckeranstiege führen zu einer Kaskade proatherogener und gefäßschädigender Mechanismen. (Literatur benannt, nicht beigelegt); gute Einstellung führt zu einer niedrigeren Sterblichkeit.</p>	Siehe Stellungnahme 70/71.
73.	<p>Postprandiale Blutzuckerwerte sind in der IQWiG-Bewertung unberücksichtigt.</p>	<p>Keine Literatur durch Stellungnehmer angeführt, die Unterschiede zwischen Human- und Analoginsulinen im Hinblick auf die Relevanz postprandialer Blutzuckeranstiege nachweist.</p> <p>Siehe Stellungnahme 70/71.</p>
74.	<p>Auch wenn bezüglich einer Reduktion von Folgeerkrankungen durch bessere postprandiale Blutglucoseverläufe bisher keine Endpunktstudien abgeschlossen sind, rechtfertigt dies sicher nicht den Umkehrschluss, dass der postprandiale Blutzuckerwert zur Beurteilung der Qualität der Diabeteseinstellung zu vernachlässigen ist. Eine Vielzahl wissenschaftlicher Untersuchungen zur Epidemiologie und Pathophysiologie akuter Blutzuckerspitzen lässt kaum einen ernsthaften Zweifel an der Bedeutung dieser Zusammenhänge.</p>	<p>Bei Vorliegen neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse können nach § 35b Abs. 2 Satz 2 SGB V Hersteller einen Antrag auf Überprüfung der Nutzenbewertung stellen.</p>
75.	<p>Als Schlussfolgerung der UKPDS-Studie 35 von Stratton führt nach dem Fazit des BPI dazu, dass je niedriger der HbA1C-Wert ist, umso geringer ist das Risiko für diabetesbedingte Folgeerkrankungen.</p>	<p>Diese Schlussfolgerung findet sich so nicht genau in der Publikation von Stratton. Unter „Conclusions“ heißt es sinngemäß, dass jede Reduktion des HbA1C vermutlich zu einer Risikoreduktion bezüglich Komplikationen führt, mit dem geringsten Risiko für solche Patienten mit HbA1C-Werten innerhalb des Normbereiches und unter der Zusammenfassung am Schluss auf Seite 411 wird noch einmal darauf hingewiesen, dass auch moderate Reduktionen des HbA1C das Potential haben, Komplikationen zu vermeiden, dass aber Patienten mit hohen Konzentrationen am meisten profitieren und dass die Auswertung darauf hinweist, dass jegliche</p>

	Stellungnahmen:	G-BA-Bewertung
		<p>Verbesserung der Blutzuckerkontrolle das Potenzial hat, diabetische Komplikationen zu reduzieren</p> <p>(I. M. Stratton, A. I. Adler, H. A. Neil et al.: Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study, in: BMJ 321 (2000), S. 405-412).</p> <p>Im Übrigen ist der Parameter vom IQWiG ausgewertet worden.</p>
76.	Die Arbeit von Kumamoto zeige, dass durch die bessere Blutzuckereinstellung signifikant weniger mikrovaskuläre Folgekomplikationen auftreten.	Die Relevanz der Kumamoto Studie wurde im IQWiG-Bericht diskutiert.
77.	Patientenbezogene Aspekte, die Arbeit von Kotsanos (Zitat 88) wurden nicht berücksichtigt.	<p>Von dem hier eingesetzten Messinstrument HRQOL wurden nur zwei Subskalen selektiv für den primären Outcomeparameter ausgewertet. Dies ist methodisch nicht valide.</p> <p>Zusätzlich wurden neben Typ 2 Diabetikern auch Typ 1 Patienten eingeschlossen.</p> <p>Der Lebensqualitätsfragebogen wurde durch eine Gruppe aus 31 Patienten und 11 Klinikern ursprünglich konzipiert, wobei ursprünglich zwei identische Bücher für die Diskussion entworfen wurden, welche allerdings in Frankreich dazu führte, dass Patienten individuell und nicht als Gruppe interviewt wurden.</p> <p>Es wurden vier Bereiche (physische, soziale, psychologische und emotionale Beeinträchtigung) mit Skalen von 0 bis 10 entworfen. Pilotvalidierungsstudie wurde an 123 Patienten nur in den USA durchgeführt. Daraufhin wurde die Länge der Fragebögen noch einmal reduziert. Der endgültig eingesetzte Diabetes Quality of Life Clinical Trial Questionnaire (DQLCTQ) beinhaltet 142 Fragen und 34 Domänen. Auf Seite 949 findet sich, DQLCTQ wurde weiter durch die beiden hier vorliegenden Crossover-Studien validiert ("In addition to the pilot validation study described above, the DQLCTQ was then further validated using data from these two crossover studies.").</p> <p>Insofern war der Lebensqualitätsfragebogen zum Zeitpunkt des Einsatzes nicht ausreichend validiert.</p> <p>Darüber hinaus wurden als primärer Outcome-Parameter 4 von 34 Domänen gewählt, die 30 anderen waren sekundäre</p>

	Stellungnahmen:	G-BA-Bewertung
		<p>Outcome-Parameter.</p> <p>Man muss fordern, dass neben einer Validierung des Gesamtfragebogens dann auch die einzelnen Domänen validiert werden, das geht aus der Publikation nicht hervor.</p> <p>Außerdem erscheint die Umsetzung in die Sprachen Deutsch und Französisch unzureichend. Es erfolgte eine Übersetzung vom Englischen ins Deutsche und Französische, sie wurde dann an 5 deutschsprachigen Patienten getestet, eine Angabe zu französischen Patienten findet sich nicht. Dies ist in methodischer Hinsicht unzureichend.</p> <p>In der Publikation werden zwei Studien beschrieben an Patienten mit Typ-1- und Typ-2-Diabetes, die auch getrennt ausgewertet wurden. Das Studiendesign sah eine Behandlungssequenz von drei Monaten und dann Crossover vor. Drei Monate ist für die Bewertung einer langfristigen Therapie, wie sie beim Diabetes mellitus Typ 2 mit Insulin stattfindet, ein unzureichender Zeitraum.</p> <p>Der primäre Auswertpunkt, die Domänen "energy/fatigue", "health distress", "treatment flexibility" und "treatment satisfaction" waren beim Typ-2-Diabetes statistisch nicht signifikant. Das Gleiche gilt für die 30 Domänen, die als sekundäre Outcome-Parameter ausgewählt wurden.</p>

4. Risikobewertung

Grundsätzlich ist die Bewertung der Arzneimittelsicherheit Aufgabe der jeweiligen Zulassungsbehörde. Eine Risikosabschätzung sollte jedoch auch Bestandteil einer Nutzenbewertung sein.

Die Aussagen des IQWiG im Bericht werden durch Angaben der EMEA und der FDA untermauert und finden sich auch in der Nationalen Versorgungsleitlinie Diabetes mellitus Typ 2 wieder.

In der Scientific Discussion zu Apidra führt die EMEA auf Seite 35 von 38 Folgendes wörtlich aus: „Neoplasms: there is nothing to suppose that insulin glulisine is likely to be associated with an increased frequency of neoplasia, compared to other insulins. The issue should however be rereviewed when further long-term safety data are available and during the life of the product.“

Die nationale Versorgungsleitlinie Diabetes mellitus Typ 2 in der Fassung Mai 2001 führt zur Arzneimittelsicherheit Folgendes aus:

„Bei Anwendung von Insulinanaloga ist eine erhöhte mitogene Wirkung nicht sicher auszuschließen.“

Im vorliegenden Fall sind die Aussagen im IQWiG-Bericht zu potentiellen Risiken aufgrund des fehlenden Nachweises eines Zusatznutzens der Insulinanaloga nicht ausschlaggebend.

	Stellungnahme	G-BA-Bewertung
78.	<p>Hervorzuheben ist hier insbesondere, dass Langzeitsicherheit beurteilt wurde, obwohl randomisierte klinische Studien dafür nicht geeignet sind und es nicht die Obliegenheit des IQWiG ist, hoheitliche Aufgaben des BfArM zu übernehmen.</p> <p>Obwohl das IQWiG keine Studien zur Sicherheit von uns angefordert hat, kommt es unverständlicherweise zu Schlussfolgerungen, die dem Urteil der Zulassungsbehörden widersprechen. Aus den präklinischen Studien zu Insulin lispro ergab sich weder in vitro noch in vivo ein Hinweis auf eine erhöhte mitogene Potenz im Vergleich zu Humaninsulin. Untersuchungen zur Bindung von Insulin lispro an den IGF 1-Rezeptor haben zwar in einigen Zellsystemen eine im Vergleich zur Bindung von Humaninsulin geringgradige Steigerung der Affinität um das ca. 1,5fache ergeben. Die Dissoziationskinetik vom IGF 1-Rezeptor unterschied sich jedoch nicht, und im Vergleich zu dem im menschlichen Organismus natürlich vorkommenden IGF 1 ist die Bindungsaffinität verschwindend gering (0,0022 für Insulin lispro, 0,0014 für Humaninsulin). Beim Menschen steigert die Anwendung von Insulin lispro in therapeutischen Dosen weder die Plasmakonzentration von IGF-I noch diejenige seines Bindungsproteins (IGFBP-1). Die europäische Zulassungsbehörde EMEA kam infolgedessen in ihrer</p>	<p>Im vorliegenden Fall sind die Aussagen im IQWiG-Bericht zu potentiellen Risiken aufgrund des fehlenden Nachweises eines Zusatznutzens der Insulinanaloga nicht ausschlaggebend.</p> <p>Im Übrigen werden die vom IQWiG gemachten Aussagen von anderen Institutionen gestützt, siehe oben.</p> <p>In der Scientific Discussion zu Apidra führt die EMEA auf Seite 35 von 38 Folgendes wörtlich aus: „Neoplasms: there is nothing to suppose that insulin glulisine is likely to be associated with an increased frequency of neoplasia, compared to other insulins. The issue should however be rereviewed when further longterm safety data are available and during the life of the product.“</p> <p>Langzeituntersuchungen, die eine eventuell vorhandene Mitogenität und Kanzerogenität einzelner Insulinanaloga oder aller klären können, sind letztlich zur Bewertung der Frage notwendig, ein darüber hinausgehendes Statement findet sich im IQWiG-Bericht nicht.</p> <p>Die nationale Versorgungsleitlinie Diabetes mellitus Typ 2 in der Fassung Mai 2001</p>

	Stellungnahme	G-BA-Bewertung
	<p>öffentlich zugänglichen wissenschaftlichen Bewertung von Insulin lispro im Jahre 2004 nach Einreichung zusätzlicher neuer in vitro-Zelluntersuchungen zur Einschätzung der Stimulation der DNA-Synthese von Insulin lispro im Vergleich zu Humaninsulin zu dem Ergebnis: „...Die Gesamtergebnisse zeigten keine mitogenen Eigenschaften aller Replikate. Da das mutagene Potential in mehreren Testserien einheitlich negativ war und kein proliferativer Effekt gezeigt werden konnte, wurde keine Notwendigkeit gesehen, Standard-Karzinogenitätsstudien durchzuführen.“ (European Public Assessment Report EPAR, 2004; letzten Aktualisierung des EPAR vom 27.02.2006 ohne Änderung dazu). Dieses Zitat findet sich übrigens auch wörtlich im ausführlichen IQWiG-Abschlussbericht (Tabelle 15, Seite 67), die im Internet-Artikel gemachten Aussagen widersprechen somit den eigenen Feststellungen des IQWiG.</p>	<p>führt zur Arzneimittelsicherheit Folgendes aus:</p> <p><i>„Bei Anwendung von Insulinanaloga ist eine erhöhte mitogene Wirkung nicht sicher auszuschließen.“</i></p>
79.	<p>Postulierte Mitogenität der kurzwirksamen Insulinanaloga wird von den Zulassungsbehörden als nicht relevant eingestuft.</p>	
80.	<p>Es ist nicht akzeptabel, dass das IQWiG in seinem Abschlussbericht sich über die Sicherheitsbewertung der EMEA hinwegsetzt und grundsätzliche Bedenken impliziert.</p>	<p>s. Vorbemerkungen</p> <p>Da dieses IQWiG-Argument bei der Entscheidungsfindung des UA keine Rolle spielte: irrelevant.</p>
81.	<p>Nicht sachgerechte Diskussion des Schadensaspektes</p>	<p>s. Vorbemerkungen</p>
82.	<p>Die „toxikologische Bewertung ist nicht Aufgabe des IQWiG“ (S. 61)</p>	<p>Richtig ist, dass die Bewertung der Arzneimittelsicherheit in Hinsicht auf den Marktzugang Aufgabe der Zulassungsbehörden ist. Bei einer Nutzenbewertung müssen grundsätzlich die Vor- und Nachteile, sprich Risiken, einer Behandlung gegen einander abgewogen werden. Dies entspricht internationalen Gepflogenheiten, siehe zum Beispiel INAHTA (The International Network of Agencies for Health Technology Assessment). Je nach Fragestellung kann die Gewichtung dieser beiden Faktoren unterschiedlich sein.</p> <p>Der Stellungnehmer behauptet, das IQWiG mache eine toxikologische Bewertung der Substanzgruppe. Dies ist so nicht korrekt, der Bericht enthält eine Differenzierung, die Aussagen werden durch Angaben der EMEA und der FDA untermauert. Des Weiteren wird auf die Leitlinie der DGG hingewiesen. Im Übrigen äußert sich das</p>

	Stellungnahme	G-BA-Bewertung
		DMP-Handbuch in ähnlicher Weise. Das IQWiG gibt folglich den Stand der Wissenschaft wieder.

5. Stellungnahmen zu den Entscheidungsgrundlagen des G-BA

	Stellungnahme	G-BA-Bewertung
83.	<p>Die Empfehlungen des IQWiG sind nicht nur einfach umzusetzen, sie sind auch nicht bindend für den G-BA. Die Ordnungsgemäßheit der Empfehlungen des IQWiG ist unter allen Aspekten zu prüfen. Bei der Beschlussfassung sind die Stellungnahmen der Sachverständigen in die Entscheidung einzubeziehen.</p> <p>Unter diesem Aspekt wird eine Umformulierung der Ziffer 31 vorgeschlagen.</p>	<p>Die Nutzenbewertungen des IQWiG sind Empfehlungen, die keine normative Verbindlichkeit besitzen. Das bedeutet jedoch nicht, dass der G-BA zu einer vollinhaltlichen Überprüfung der Nutzenbewertung des IQWiG verpflichtet wäre. Aus der Aufgabenstellung des Instituts, eine unabhängige wissenschaftliche Bewertung des medizinischen Nutzens von medizinischen Leistungen durchzuführen, folgt vielmehr, dass sich die Überprüfung der Empfehlungen des IQWiG durch den G-BA auf eine Plausibilitätsprüfung beschränkt. Das bedeutet, dass der G-BA die Empfehlung darauf hin überprüft, ob das IQWiG, ausgehend von seinem Methodenpapier, von einem zutreffenden und vollständig ermittelten Sachverhalt ausgegangen ist, es sich nicht von sachfremdem, willkürlichen oder sonst unsachlichen Erwägungen hat leiten lassen, die wertende Beurteilung in sich schlüssig und nachvollziehbar ist, den Erfordernissen rationaler Abwägung nicht widerspricht und die von ihm selbst aufgestellten Verfahrensgrundsätze eingehalten hat (z. B. Anhörung).</p> <p>Aus der Stellungnahme geht nicht hervor, welche Sachverständigenstimmungen in die Entscheidung des G-BA einzubeziehen sind. Soweit damit die Sachverständigen in § 92 Abs. 2 Satz 5 SGB V gemeint sind, ist darauf hinzuweisen, dass sich der Anwendungsbereich dieser Vorschrift auf die Erstellung einer Preisvergleichsliste nach § 92 Abs. 2 Satz 1 ff. SGB V beschränkt. Für Entscheidungen zu der Arzneimittel-Richtlinie, die auf § 92 Abs. 1 Satz 1 Halbsatz 3 SGB V beruhen, gilt hingegen die speziellere Vorschrift des § 92 Abs. 3a SGB V. Danach ist vor der Entscheidung über die Richtlinien zur Verordnung von Arzneimitteln nach Abs. 1 Nr. 6 den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer und der Apotheker sowie den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztegesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben. Diese Stellungnahmen sind in die Entscheidung</p>

	Stellungnahme	G-BA-Bewertung
		einzubeziehen. Weitergehende Anhörungspflichten, z. B. die Anhörung von Sachverständigen, schreibt das Gesetz nicht vor.
84.	Der G-BA kann angesichts des sehr restriktiven Bewertungskonzepts des IQWiG im Rahmen der aktuellen Anhörung nicht vermeiden, eine eigene, ergänzende Evidenzbewertung vorzunehmen	Die Prinzipien der Nutzenbewertung von Arzneimitteln zwischen dem IQWiG und dem G-BA stimmen im Wesentlichen überein. Der G-BA ist deshalb grundsätzlich nicht verpflichtet, Empfehlungen des IQWiG durch eine eigene Nutzenbewertung zu ergänzen oder zu ersetzen. Im Rahmen einer Plausibilitätsprüfung wird Einwänden, die sich z. B. auf das ordnungsgemäße Zustandekommen der Empfehlung oder die Vertretbarkeit medizinischer Bewertungen beziehen, nachgegangen und in die Entscheidung bei einer Transformation der Empfehlung in die AMR einbezogen. Substantiierte Argumente, die die Plausibilität der Nutzenbewertung in Zweifel zu ziehen vermögen, sind jedoch nicht vorgetragen worden.
85.	Therapiehinweis wäre angemessener	Ein Therapiehinweis kommt als Instrument zur Umsetzung der Nutzenbewertung in diesem Fall nicht in Betracht. Therapiehinweise enthalten Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise von Arzneimitteln. Aus dem empfehlenden Charakter eines Therapiehinweises folgt, dass sein Inhalt vom Arzt zwar zu beachten ist, ihn aber nicht in jedem Fall strikt bindet. Am Beispiel des Therapiehinweises zu Insulin Lispro lässt sich exemplarisch belegen, dass informatorische Hinweise mit rein empfehlendem Charakter nicht zwangsläufig zu einer wirtschaftlicheren Arzneimittelversorgung führen. Der Therapiehinweis trat am 16.05.1999 in Kraft. Zu diesem Zeitpunkt lagen nach Angaben des Arzneiverordnungsreportes die Verordnungszahlen von Humalog bei 241.000 und einem Umsatz von über 52 Millionen DM (entspricht ca. 26 Millionen Euro). Im Jahre 2004 lagen die Verordnungszahlen schon bei 916.000, was einem Umsatz von über 62 Millionen Euro entspricht. Somit hat sich trotz der Veröffentlichung des Therapiehinweises der Umsatz des Präparates Humalog mehr als verdoppelt. Diese Feststellungen zeigen, dass die Verordnung von Humalog zu Lasten der GKV trotz der Existenz des Therapiehinweises in den Jahren 1999 bis 2004 kontinuierlich zugenommen hat und dies obwohl therapeutisch ebenso zweckmäßige, aber preisgünstigere

	Stellungnahme	G-BA-Bewertung
		<p>Humaninsuline zur Verfügung gestanden haben.</p> <p>Vor diesem Hintergrund können Therapiehinweise in Bezug auf die Beteiligteninteressen als das möglicherweise weniger eingriffsintensive Steuerungsinstrument im Vergleich zu Festbeträgen und Verordnungseinschränkungen und – ausschüssen angesehen werden. Sie sind jedoch nicht in gleicher Weise geeignet, das mit den §§ 2, 12 SGB V verbundene Ziel einer wirtschaftlichen Mittelverwendung zu erreichen, wenn es um die Beurteilung von Therapiesituationen geht wie der vorliegenden Art, in denen eindeutige Aussagen zur Kosten-Nutzen-Relation von Arzneimitteln getroffen werden können.</p>
86.	Fehlende Entscheidungsgrundlagen des G-BA	Die Maßstäbe des G-BA für die Nutzenbewertung von Arzneimitteln ergeben sich aus einer entsprechenden Anwendung § 20 Abs. 2 VerfO unter Berücksichtigung der ratio des § 35 Abs. 1b Sätze 4 u. 5 SGB V.
87.	Der Abschlussbericht des IQWiG bietet für den G-BA im Rahmen der Umsetzung in den AMR nur einen Anhaltspunkt. Weitere Informationen auf der Basis eines umfassenden Health Technology Assessment (HTA), z. B. unter Berücksichtigung von Versorgungsstudien, Untersuchungen zur Lebensqualität, etc. sind notwendig, um Verordnungseinschränkungen durch die AMR bzw. den G-BA vornehmen zu können. (siehe auch Kap. B4). Diesen Anforderungen ist der G-BA, nach den vorliegenden Informationen und ausweislich seines Anhörungsschreibens, das sich auf die Bewertung des IQWiG bezieht, nicht nachgekommen.	<p>Nach § 35b Abs. 2 Satz 1 SGB V werden die Nutzenbewertungen des Instituts zu Arzneimitteln dem G-BA als Empfehlungen zur Umsetzung in der Arzneimittel-Richtlinie zugeleitet.</p> <p>Aus dem Verweis in § 35b Abs. 2 Satz 1 SGB V auf § 92 Abs. 1 Satz 2 Nr. 6 SGB V wird deutlich, dass die Bewertungen des IQWiG dem G-BA als fachliche Grundlage für Beschlüsse zu den AMR dienen sollen. Maßstab für Entscheidungen zu den AMR ist der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse gemäß § 2 Abs. 1 Satz 3 SGB V. Zur Feststellung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse greift der G-BA in seiner Verfahrensordnung auf die außerrechtliche Systematik der evidenzbasierten Medizin zurück, die sich, wie bereits ausgeführt, in der medizinischen Wissenschaft als geeignetes Verfahren zur Überprüfung der Wirksamkeit und des Nutzens medizinischer Verfahren durchgesetzt hat.</p> <p>§ 20 Abs. 2 der Verfahrensordnung bestimmt für die Gesamtbewertung im Versorgungskontext, dass der Nutzen einer Methode durch qualitativ angemessene Unterlagen zu belegen ist. Diese sollen, soweit möglich, Unterlagen der</p>

	Stellungnahme	G-BA-Bewertung
		<p>Evidenzstufe I mit patientenbezogenen Endpunkten sein (z. B. Mortalität, Morbidität, Lebensqualität). Insoweit steht § 20 Abs. 2 VerfO mit den Anforderungen in Einklang, die das SGB V an Beurteilung des Nutzens von Arzneimitteln stellt.</p> <p>So bestimmt § 35 Abs. 1b Satz 4 SGB V in grundsätzlicher Weise für die Beurteilung eines „therapierelevanten höheren Nutzens“ eines Arzneimittels gegenüber anderen Arzneimitteln einer Wirkstoffgruppe, dass der Nachweis des Nutzens insbesondere durch Bewertung von klinischen Studien der evidenzbasierten Medizin erfolgt, soweit diese Studien allgemein verfügbar sind oder gemacht werden und ihre Methodik internationalen Standards entspricht. Dabei sind vorrangig klinische Studien, insbesondere direkte Vergleichsstudien mit anderen Arzneimitteln dieser Wirkstoffgruppe mit patientenrelevanten Endpunkten, insbesondere Mortalität, Morbidität und Lebensqualität, zu berücksichtigen. § 20 VerfO und § 35 Abs. 1b SGB V stellen somit miteinander in Einklang stehende Anforderungen an die Nutzenbewertung von medizinischen Behandlungsweisen. § 20 Abs. 2 Verfahrensordnung kann somit als Grundsatznorm auch für die Nutzenbewertung von Arzneimitteln angesehen werden.</p> <p>Hinsichtlich der grundsätzlichen Forderung nach dem Vorliegen von wissenschaftlicher Evidenz der Stufe 1 für die sichere Beurteilung des Nutzens von Arzneimitteln stimmen das Methodenpapier und die Verfahrensordnung einschließlich der gesetzlichen Grundlagen zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln gemäß § 35 Abs. 1b Sätze 4 u. 5 SGB V überein. Die Einbeziehung von anderem wissenschaftlichen Erkenntnismaterial, insbesondere niedrigerer Evidenzstufen, erweist sich dagegen unter Berücksichtigung des Rechtsgedankens des § 35 Abs. 1b Sätze 4 und 5 SGB V als die Ausnahme und ist nur dann geboten, soweit es aus methodischer Sicht erforderlich ist. Eine Verpflichtung zur Berücksichtigung von darüber hinausgehendem Erkenntnismaterial, insbesondere HTA-Berichten etc., lässt sich dem Gesetz nicht entnehmen.</p>
88.	Insgesamt sind die verwendeten Methoden so stark eingeschränkt, dass der G-BA zu seiner Aufgabenerfüllung gemäß SGB V die Empfehlungen des IQWiG zwar verwenden kann, zur Wahrung der rechtlichen	Der G-BA muss gewährleisten, dass seine Entscheidungen dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entsprechen. Hierzu soll er

	Stellungnahme	G-BA-Bewertung
	Vorgaben aber weitergehende Arbeit leisten muss. Dies sehen wir nicht als gegeben an.	sich nach der Rechtsprechung des BSG einen Überblick über die veröffentlichte Literatur verschaffen, um danach festzustellen, ob ein durch wissenschaftliche Studien hinreichend untermauerter Konsens über den Nutzen einer Behandlungsweise besteht. Das setzt im Regelfall voraus, dass über Qualität und Wirksamkeit der Behandlungsweise zuverlässige, wissenschaftliche nachprüfbar Aussagen, abgeleitet aus Studien, gemacht werden können. Dem trägt die Verfahrensordnung, insbesondere die Grundsatznorm des § 20 Abs. 2 VerfO als auch das Methodenpapier des IQWiG Rechnung, indem sie die Anforderung aufstellen, dass der Nachweis des Nutzens einer Methode durch qualitativ angemessene Unterlagen der Evidenzstufe I mit patientenbezogenen Endpunkten (z. B. Mortalität, Morbidität, Lebensqualität) zu belegen ist. Diese Vorgehensweise steht im Einklang mit der Rechtsprechung des BSG zur Bewertung des Nutzens von medizinischen Behandlungsweisen (vgl. BSG Urteil vom 4.4.2006, B 1 KR 12/05 R; Engelmann, MedR 2006, 245, (252).
89.	Im Sinne der Planungssicherheit für die pharmazeutische Industrie müssten klare Vorgaben für die zukünftige Nutzenbewertung vorgelegt werden. BPI S. 9;	Das IQWiG ist nicht geschaffen worden, um Planungssicherheit für die Industrie zu etablieren, sondern um die gesetzliche Krankenversicherung zu unterstützen.
90.	§ 20 Abs. 2 VerfO G-BA spezifiziert die Lebensqualität als validen Endpunkt für die Nutzenbewertung eines Arzneimittels. Systematische Untersuchungen zur QOL sind aber nie Evidenzlevel 1b und deshalb ungerechtfertigt benachteiligt. Eine Studie mit 400 Patienten und verbesserter QOL unter Analoga wird angeführt. (Bott U, Ebrahim S, Hirschberger S, Skovlund SE: Effect of the rapid-acting insulin analogue insulin aspart on quality of life and treatment satisfaction in patients with Type 1 diabetes. Diabet Med 2003 Aug; 20(8): 626-634)	Diese Aussage entspricht nicht dem anerkannten Stand der Wissenschaft. Zudem fügt der Stellungnehmer einen RCT bei.

6. Stellungnahmen zur Transformation der Ergebnisse der Nutzenbewertung in die Richtlinie des G-BA Bewertungen des IQWiG

6.1 Regelungsalternativen in der Arzneimittel-Richtlinie

	Stellungnahmen:	G-BA-Bewertung
91.	Einschränkung der Entscheidung auf Arzt und Patientenseite: keine Wahlmöglichkeit im Gegensatz zur Festbetragsgruppenbildung	Sowohl der Versorgungsanspruch des Versicherten als auch die Therapiemöglichkeiten des Vertragsarztes werden durch das unmittelbar geltende Wirtschaftlichkeitsgebot nach § 12 Abs. 1 SGB V begrenzt. Das Wirtschaftlichkeitsgebot erfasst 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 gegeben sind (vgl. BSG, Urteil vom 31.5.2006, Az.: B 6 KA 13/05 R, Termin-Bericht Nr. 30/06) Siehe auch Stellungnahme zu 94.
92.	Wird Patienten, die nicht mit Humaninsulin zufrieden stellend geführt werden können, der Zugang zu Analoginsulinen als Leistung der gesetzlichen Krankenversicherung verwehrt, entsteht eine Versorgungslücke, die in anderer Weise nicht geschlossen werden kann.	Literatur ist nicht angefügt die zeigt, dass die Umstellung von Standard-Humaninsulin auf Analoginsuline zu einer verbesserten Einstellung führt. Darüber hinaus ist anzumerken, dass es sich hier, wie der Stellungnehmer zu Recht zuvor bemerkt, um ein komplexes Geschehen handelt, in der Lebensstilmodifikationen eine tragende Rolle spielen neben der Adaptation einer bedarfs- und sachgerechten Insulintherapie. Wenn dieser Bereich im medizinischen Sinne optimal eingesetzt wurde, dürfte es sehr wenige Patienten geben, die mit Humaninsulin nicht ausreichend einstellbar sind. Für solche sehr seltene Fallkonstellationen sieht die Beschlussvorlage eine Ausnahmeregelung vor.
93.	Eine vielfältige Palette von Medikamenten müsse zur Verfügung stehen, um möglichst normnahe Blutzuckerwerte zu erzielen.	Kein ursächlicher Zusammenhang zwischen der Vielfalt zur Verfügung stehender Medikamente und einer normnahen Blutzuckereinstellung. Bei Therapieversagen: s. Beschluss
94.	Die derzeitige Position der GKV, dass der jeweilige Patient im Falle eines Ausschluss über die AMR die gesamten Kosten der Insulinanaloga privat tragen müsste, ist ethisch und rechtlich anfechtbar. Man	Patienten mit Diabetes mellitus Typ-2 können mit einem kurzwirksamen Humaninsulin im Vergleich zu einem kurzwirksamen Insulinanalogon ebenso

	Stellungnahmen:	G-BA-Bewertung
	<p>sollte mindestens eine Regelung schaffen, die nur die über die Kosten von Humaninsulin hinausgehenden Aufwendungen dem Patienten aufbürdet, die Kosten bis zum Festbetrag (von Humaninsulin) aber erstattet.</p>	<p>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, z. B. aufgrund einer Allergie gegen den Wirkstoff Humaninsulin, nur mit einem Insulinanalogon behandelt werden können, bleibt diese medizinisch notwendige Leistung zu Lasten der GKV ordnungsfähig. Bei einer Festbetragsgruppenbildung mit anschließender Festbetragsfestsetzung hätten auch diese Patienten ggf. Mehrkosten zu tragen.</p>

6.2 Nutzen und medizinische Notwendigkeit

	Stellungnahme	G-BA-Bewertung
95.	Patienten mit Insulinresistenz profitieren von Analoginsulinen (Literatur Bruttomesso 1999 lt Titel Laboruntersuchungen und eher theoretische Überlegungen)	Der Beschlussentwurf sieht vor, dass bei Patienten bei denen aufgrund unverhältnismäßig hoher Humaninsulindosen eine Therapie mit kurzwirksamen Insulinanaloga im Einzelfall wirtschaftlicher ist, die Verordnung zulässig ist.
96.	Bei Insulinresistenz sei bei Humaninsulingabe eine Gabe des Insulins mehr als 30 min vor dem Essen nötig, um ausgeprägte postprandiale Blutglukoseerhöhungen zu vermeiden. Das sei unter Analoginsulinen nicht nötig. Beleg: Anderson Arch Int Med. 1997	Diese Studie befasst sich ausweislich des Titels mit Insulinanalogatherapie bei vorher oral behandelten Patienten. Der Beschlussentwurf sieht vor, dass bei Patienten, bei denen aufgrund unverhältnismäßig hoher Humaninsulindosen eine Therapie mit kurzwirksamen Insulinanaloga im Einzelfall wirtschaftlicher ist, die Verordnung zulässig ist.
97.	Bei Ausschluss über AMR Benachteiligung derjenigen Patienten <ul style="list-style-type: none"> - die HI-Unverträglichkeit haben, - die unter HI häufiger Hypoglykämien haben - die sich aufgrund Ihrer Arbeit (Schicht oder Akkordarbeit) auf ein flexibles gestalten des Tagesablaufes ohne Zwischenmahlzeiten eingerichtet haben 	Der Beschlussentwurf sieht vor, dass bei Patienten bei denen eine Allergie gegen Humaninsulin vorliegt, die Verordnung zulässig ist. Zu Hypoglykämien siehe auch 65. Zur Vereinbarkeit mit beruflicher Tätigkeit siehe auch 103.
98.	Verletzung des Gleichheitsgrundsatzes Verband und Hersteller argumentieren, dass es im Einzelfall zweckmäßig und notwendig sein kann, Insulinanaloga einzusetzen und dass dies zu einer Ungleichheit führt. Der Hersteller nennt folgende Patientengruppen: <ul style="list-style-type: none"> - Nicht-Erreichen des Therapieziels mit Humaninsulin - Unverträglichkeitsreaktionen durch Humaninsulin - Verbrauch hoher Wirkstoffmengen von Humaninsulin - Unterzuckerung unter Humaninsulin - Insulinpumpentherapie - Sozialmedizinische Gründe: <ul style="list-style-type: none"> - Fremdhilfe bei Injektion erforderlich. - Wartezeit mit beruflicher Tätigkeit nicht vereinbart - Vorteile bei der Betreuungssituation in 	Dem Einwand wird gefolgt. Soweit es im Einzelfall aus medizinischen Gründen notwendig ist, Insulinanaloga statt Humaninsulin einzusetzen, kann der Vertragsarzt von der Ausnahmereglung in § 31 Abs. 1 Satz 4 SGB V Gebrauch machen. Danach kann der Vertragsarzt Arzneimittel, die auf Grund einer Regelung in der Arzneimittel-Richtlinie nach § 92 Abs. 1 Satz 2 Nr. 6 SGB V von der Versorgung ausgeschlossen sind, ausnahmsweise in medizinisch begründeten Einzelfällen mit Begründung verordnen. Von den vorgeschlagenen Einzelfällen kommen folgende Therapiesituationen als medizinisch begründete Einzelfälle i.S.d. § 31 Abs. 1 Satz 4 SGB V in Betracht: <ol style="list-style-type: none"> 1. Patienten, bei denen trotz Intensivierung der Therapie mit Humaninsulin eine stabile adäquate Stoffwechsellage nicht erreichbar ist, dies aber mit kurzwirksamen Insulinanaloga nachweislich gelingt. 2. Patienten, bei denen eine Allergie gegen

	Stellungnahme	G-BA-Bewertung
	<p style="text-align: center;">Alten- und Pflegeheimen</p> <p>– Niereninsuffizienz</p>	<p>Humaninsulin vorliegt.</p> <p>3. Patienten, bei denen aufgrund unverhältnismäßig hoher Humaninsulindosen eine Therapie mit kurzwirksamen Insulinanaloga im Einzelfall wirtschaftlicher ist.</p> <p>Die übrigen geschilderten Therapiesituationen stellen aus folgenden Gründen keinen medizinisch begründeten Einzelfall i.S.d. § 31 Abs. 1 Satz 4 SGB V dar:</p> <p><u>Zu Insulinpumpentherapie:</u></p> <p>Auch Normal-Humaninsuline sind zur Insulinpumpentherapie zugelassen mit gleichen Kosten.</p> <p><u>Zu sozialmedizinischen Gründen:</u></p> <p>- Zu Fremdhilfe:</p> <p>Das Argument trägt nicht, da für Patienten, die auf Fremdhilfe der Injektion angewiesen sind, dies sowohl für Insulinanaloga als auch für Humaninsulin notwendig ist, da beide subkutan appliziert werden.</p> <p>- Zu Wartezeit mit beruflicher Tätigkeit nicht vereinbar:</p> <p>Gemeint ist hier sicherlich die Wartezeit im Sinne des Spritz-Ess-Abstands. In den meisten beruflichen Arbeitssituationen sind jedoch feste Tätigkeitsphasen vorgegeben beziehungsweise frei definierbar. Wenn überhaupt dürfte sich die Problematik während der Mahlzeit aus Anlass beruflicher Tätigkeit finden. Es dürfte sich insbesondere um eine Problematik in Führungsetagen handeln.</p> <p>Gerade hier ist eine entsprechende Organisation möglich.</p> <p>Siehe auch Stellungnahme zu 103; Literatur zu dem Aspekt wurde nicht vorgelegt.</p> <p>- Die Betreuungssituation in Alten- und Pflegeheimen sollten den Pflegebedürftigen angepasst werden und nicht die Pflege und Medikation den Abläufen.</p>
99.	Verletzung der Kriterien einer angemessenen, ausreichenden und wirtschaftlichen Versorgung zumindest für Patienten, die mit Humaninsulin nicht adäquat eingestellt werden können	Der Beschlussentwurf sieht vor, dass bei Patienten, bei denen bei denen trotz Intensivierung der Therapie mit Humaninsulin eine stabile adäquate

	Stellungnahme	G-BA-Bewertung
		Stoffwechsellage nicht erreichbar ist, dies aber mit kurzwirksamen Insulinanaloga nachweislich gelingt, die Verordnung zulässig ist.
100.	Aus dem Versorgungsalltag ist bekannt, dass Unverträglichkeiten teilweise zu höheren Insulindosen führen, die nach Umstellung auf Insulinanaloga nicht mehr beobachtet werden.	Der Stellungnehmer verwechselt Unverträglichkeit mit Insulinresistenz. Unverträglichkeit kann nicht mit höheren Dosen begegnet werden, sondern es ist ein Wechsel auf ein anderes Humaninsulin angezeigt, es sei denn, es besteht Unverträglichkeit gegen den Wirkstoff Humaninsulin. Dies ist als Ausnahme in dem Beschlussentwurf berücksichtigt.
101.	Berufstätige Menschen haben eine höhere Flexibilität durch die Insulinanaloga.	Entsprechende Literatur wurde hierfür nicht angegeben.
102.	Zwischenmahlzeiten unter Standard-Humaninsulinen entfallen bei der Anwendung von Analoginsulinen.	Die hier angeführte Literaturstelle von Rosak ist eine Übersichtsarbeit und die Fachinformation zu Liprolog® bestätigt lediglich die Pharmakodynamik. Ob die Verringerung der Anzahl der Zwischenmahlzeiten zu einem Zusatznutzen führt, wird durch Studien nicht belegt.
103.	Typ-2-Diabetiker sind zunehmend beruflich tätig.	Dass der Einsatz von Insulinanaloga einen höheren medizinischen Nutzen bei Berufstätigen aufweist, wird durch Studien nicht belegt.
104.	Die Therapiesicherheit sei bei älteren Menschen erhöht.	Das Zitat 62 ist ein Abstract und damit für den Beleg der Aussage grundsätzlich nicht geeignet.
105.	Verordnungsausschluss soll nicht für „Altpatienten“ gelten, dies führt zu Ungleichbehandlung.	Dem Argument wird gefolgt und im aktuellen Beschlussentwurf berücksichtigt
106.	Erleichterte Gewichtskontrolle.	Bei dem Zitat 80 handelt es sich um eine Übersichtsarbeit. Das Zitat 81 ist irrelevant, da es sich um den Vergleich mit einem NPH-Insulin handelt. Darüber hinaus handelt es sich um eine offene klinische Studie, die in methodischer Hinsicht nicht zielführend ist. Das Zitat 82 ist ebenfalls nicht geeignet, da es sich ebenfalls um Insulindetemir, also nicht um ein kurzwirksames Insulin handelt.
107.	Alle Behandlungsstrategien, die die langfristige Normalisierung der Blutzuckerwerte erreichen, sind als vergleichbar einzustufen. Allerdings hängt der Therapieerfolg nicht nur vom angewendeten	Argument trifft nicht zu. Es wird nicht belegt, dass die Pharmakokinetik kurzwirksamer Insuline einen

	Stellungnahme	G-BA-Bewertung
	Arzneimittel, sondern auch vor allem vom Patienten und seiner Lebens- und Berufs- und Krankheits-situation ab. Insofern ist die Pharmakokinetik hervor-zuheben.	Zusatznutzen auf die genannten Aspekte besitzt.
108	Ein hier nicht erbrachter Nachweis einer Überlegen-heit ist kein Beweis für das Nichtvorhandensein einer Überlegenheit.	Das widerspricht nicht der Aussage, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist.

6.3 Wirtschaftlichkeit

	Stellungnahme	G-BA-Bewertung
109.	<p>Die Gefahr besteht, dass durch die Fixierung auf die Reduktion von Medikamentenkosten das eigentliche Ziel aus den Augen verloren wird, nämlich die Verhinderung von Begleiterkrankungen und Folgekomplikationen, die eigentlich kostenintensiven Faktoren des Diabetes.</p> <p>Die angegebenen Kosten pro Wirkstoffeinheit sind nicht sachgerecht, da die indirekten Kosten und Folgekosten bei dieser Art der Kostenbetrachtung unberechtigt bleiben.</p> <p>Der Bezug auf den Apothekenabgabepreis ist zudem nicht sachgerecht, da die unterschiedlichen Zwangsrabatte für Hersteller jeweils auf den Herstellerabgabepreis bezogen werden und sich nicht im Apothekenabgabepreis widerspiegeln. Für einen Vergleich der Mehrkosten müssen jedoch notwendiger Weise die Erstattungen durch die GKV herangezogen werden.</p>	<p>Gesundheitsökonomische Kostenanalysen sind als Bewertungsmaßstab für die Beurteilung der Wirtschaftlichkeit von Arzneimitteln nicht vorgesehen. Aus der Ratio des § 92 Abs. 2 Satz 3 SGB V folgt, dass im Geltungsbereich der ambulanten vertragsärztlichen Versorgung der Apothekenabgabepreis den Maßstab für die Beurteilung der Wirtschaftlichkeit eines Arzneimittels darstellt.</p>
110.	<p>Nur solange eine Kosten-Nutzenbewertung durch den G-BA zu dem Ergebnis kommt, dass wirklich keinerlei Zusatznutzen oder Ersparnis mit dem Einsatz der kurzwirksamen Insulinanaloga verbunden ist, kann ein vollständiger Verordnungsausschluss gegenüber Humaninsulin gerechtfertigt werden. Dies würde einem Pauschalurteil entsprechen, das voraussetzt, dass innerhalb der heterogenen Patientengruppe der Typ 2-Diabetiker, keine einzige Patientengruppe von den therapeutischen Vorteilen der kurzwirksamen Insulinanaloga profitiert.</p>	<p>Der Gemeinsame Bundesausschuss kann die Verordnung von Arzneimitteln einschränken oder ausschließen, wenn nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse der therapeutische Nutzen, die medizinische Notwendigkeit oder die Wirtschaftlichkeit nicht nachgewiesen sind sowie wenn insbesondere ein Arzneimittel unzweckmäßig oder eine andere, wirtschaftlichere Behandlungsmöglichkeit mit vergleichbarem therapeutischen Nutzen verfügbar ist (§ 92 Abs. 1 Satz 1 HS. 3 SGB V).</p> <p>Nach der Nutzenbewertung des IQWiG ist ein Zusatznutzen nicht belegt. Mit Humaninsulin steht eine vergleichbare kostengünstigere Alternative zur Verfügung. Danach sind kurzwirksame Insulinanaloga unwirtschaftlich, solange sie mit Mehrkosten im Vergleich zu kurzwirksamem Humaninsulin verbunden sind.</p>

6.4 Verhältnis zu DMP

	Stellungnahme	G-BA-Bewertung
111.	Die Arzneimittel-Richtlinien stehen im Widerspruch zu den strukturierten Behandlungsprogrammen nach §§ 137f SGB V für Diabetes mellitus Typ 2 des Gemeinsamen Bundesausschusses.	Grundsätzlich stehen die Ausführungen in den Empfehlungen zur Ausgestaltung von strukturierten Behandlungsprogrammen für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 mit den therapeutischen Schlussfolgerungen, die der Unterausschuss Arzneimittel aus der Nutzenbewertung des IQWiG zieht, nicht in Widerspruch. Sowohl den Empfehlungen zu DMP als auch der vorgeschlagenen Richtlinienänderung liegt die wissenschaftlich belegte Bewertungsentscheidung zugrunde, dass es sich bei Humanisulin und kurzwirksamen Insulin-Analoga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 um therapeutisch gleichwertige Arzneimittel handelt. Da die Nutzenbewertung des IQWiG den aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnisse reflektiert, empfiehlt der Unterausschuss „Arzneimittel“ dem Beschlussgremium nach § 91 Abs. 5 SGB V in geeigneter Form darauf hinzuwirken, dass die in Rede stehenden Empfehlungen zu DMP unter Berücksichtigung der beschlossenen Richtlinienänderung und der Nutzenbewertung des IQWiG überarbeitet werden.

6.5 Sonstiges

	Stellungnahme	G-BA-Bewertung
112	Fatales Signal für den Industriestandort.	Industriepolitik ist nicht Aufgabe des G-BA.

7. Stellungnahmen zum Richtlinienentwurf in der Arzneimittel-Richtlinie

	Stellungnahme	G-BA-Bewertung
113.	Die AMR sollte entweder das Gesetz vollständig zitieren oder auf die Wiedergabe des Gesetzestextes verzichten (§§ 139a, b, § 35b, sowie des § 92 SGB V).	Diesem Argument wird gefolgt und es wird im aktuellen Beschlussentwurf berücksichtigt
114.	<p><i>Formulierungsvorschlag:</i></p> <p>30.: Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln durch das IQWiG (§ 35b Abs. 1 und 2 SGB V)</p> <p>30.1:</p> <p>Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen bewertet bei Beauftragung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss nach §139 b Absatz 1 und 2 SGB V den Nutzen von Arzneimitteln. Nutzenbewertungen können für jedes erstmals verordnungsfähige Arzneimittel mit patentgeschützten Wirkstoffen sowie für andere Arzneimittel, die von Bedeutung sind, erstellt werden. Sie sind in geeigneten Abständen zu überprüfen und erforderlichenfalls anzupassen. Bei Vorliegen neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse ist die Nutzenbewertung auf Antrag der Hersteller zu überprüfen.</p> <p>31.: Berücksichtigung der Empfehlungen des IQWiG</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss kann die Verordnung von Arzneimitteln einschränken oder ausschließen, wenn nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse der therapeutische Nutzen, die medizinische Notwendigkeit oder die Wirtschaftlichkeit nicht nachgewiesen ist (§ 92 Abs. 1 Satz 1 HS. 2 SGB V). Er bewertet die medizinische Notwendigkeit und wirtschaftliche Verordnungsweise von Arzneimitteln nach § 92 Abs. 1 SGB V und hat in diesem Rahmen die Empfehlungen des IQWiG zu berücksichtigen.</p>	Aus rechtlicher Sicht besteht kein Anpassungsbedarf. Die Formulierungsvorschläge beschränken sich auf eine bloße Wiedergabe des Gesetzeswortlauts.
115.	<p>Unter Ziffer 30.1 sollte ergänzt werden</p> <ul style="list-style-type: none"> - die Beauftragung des IQWiG (§ 139 b Abs. 1 und 2 SGB V) - der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse unter Berücksichtigung des medizinischen Fortschritts (§ 2 Abs. 1 Satz 3 SGB V) - die vom IQWiG im Internet veröffentlichten einheitlichen Methoden für die Erarbeitung der Bewertung (§ 35 b Abs. 1 Satz 3 SGB V) - die Verfahrensordnung des G-BA 	Aus rechtlicher Sicht besteht kein Anpassungsbedarf.

	Stellungnahme	G-BA-Bewertung
116.	Der Stellungnehmer hält die grundsätzliche Vorgehensweise des G-BA für sachgerecht. Er schlägt jedoch jetzt schon vor, dass in Ziffer 31 ein Hinweis auf die Therapiehinweise aufgenommen wird.	Aus rechtlicher Sicht besteht kein Anpassungsbedarf, da der Änderungsvorschlag Verfahrensfragen betrifft, die AMR aber das Nähere über das „Ob“ und „Wie“ der Verordnung von Arzneimitteln regeln.
117.	<p>Besser Formulierungsvorschlag für Richtlinienentwurf:</p> <p>A) Kurzwirksame Insulinanaloga sind als primäre Therapie nur dann indiziert, wenn</p> <p>a. eine ausgeprägte Insulinresistenz vorhanden ist und/oder</p> <p>b. hohe prandiale Insulindosen verabreicht werden müssen oder</p> <p>c. der/ die Betroffene (z. B. bei Berufstätigkeit) keinen Spritz-Ess-Abstand, wie für Normalinsuline vorgesehen, einhalten kann</p> <p>B) Ansonsten werden kurzwirksame Normalinsuline primär eingesetzt, allerdings ist zumindest ein Therapieversuch mit kurzwirksamen Insulinanaloga indiziert, wenn</p> <p>a. innerhalb von 3- 6 Monaten die Therapieziele nicht erreicht wurden</p> <p>b. unter der Therapie mit Normalinsulin vermehrt Hypoglykämien auftreten</p> <p>c. unter der Therapie mit Normalinsulin eine deutliche Gewichtszunahme eintritt</p>	<p>Die Konkretisierung des neuen Abschnittes der Arzneimittel-Richtlinie zur Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln nach einer Nutzenbewertung durch das IQWiG erfolgt durch Aufführen der bewerteten Arzneimittel in einer Anlage 10.</p> <p>1. Anlage 10 Nr. 1:</p> <p><i>„Diese Wirkstoffe (Insulin Aspart, Insulin Glulisin, Insulin Lispro) sind nicht ordnungsfähig solange sie mit Mehrkosten im Vergleich zu kurzwirksamem Humaninsulin verbunden sind. Das angestrebte Behandlungsziel ist mit Humaninsulin ebenso zweckmäßig, aber kostengünstiger zu erreichen. Der Kostenvergleich erfolgt in diesem Fall auf Basis des Apothekenabgabepreises je internationale Einheit Insulin.“</i></p> <p>Solange kurzwirksame Analoginsuline mit Mehrkosten im Vergleich zu kurzwirksamem Humaninsulin verbunden sind, sind diese für Patienten mit Diabetes Typ 2 nicht ordnungsfähig. Dementsprechend sind Patienten mit Diabetes Typ-2, die bereits ein kurzwirksames Analoginsulin erhalten, auf Humaninsulin umzustellen. Patienten mit Diabetes Typ-2, die erstmals eine Insulintherapie erhalten sollen, sind auf Humaninsulin einzustellen.</p> <p>2. Anlage 10 Nr. 1, erster Spiegelstrich:</p> <p><i>„Dies gilt im Einzelfall nicht für Patienten, - bei Allergie gegen den Wirkstoff Humaninsulin“</i></p> <p>Diese allergischen Reaktionen vom Sofort-Typ auf den Wirkstoff Humaninsulin sind sehr selten. Solche Reaktionen auf Humaninsulin können z. B. mit generalisierten Hautreaktionen, Angioödem, Bronchospasmus,</p>

	Stellungnahme	G-BA-Bewertung
		<p>Blutdruckabfall und Schock einhergehen und lebensbedrohlich sein.</p> <p>Wird die allergische Reaktion durch einen der Hilfsstoffe in einer Humaninsulin-Zubereitung ausgelöst, ist auf andere besser verträgliche Humaninsulin-Zubereitungen umzustellen.</p> <p>3. Anlage 10 Nr. 1, zweiter Spiegelstrich: <i>„Dies gilt im Einzelfall nicht für Patienten, - bei denen trotz Intensivierung der Therapie eine stabile adäquate Stoffwechsellage mit Humaninsulin nicht erreichbar ist, dies aber mit kurzwirksamen Insulinanaloga nachweislich gelingt.“</i></p> <p>Die nationale Versorgungsleitlinie Typ-2 Diabetes (Stand 2002) nennt hier als Ergebnisstandard z. B. den Indikator HbA1c von < 6,5 % für ein anzustrebendes niedriges makro-/ mikroangiopathisches Risiko. Im Einzelfall kann jedoch entsprechend der Gesamtprognose, unter Berücksichtigung des Alters, eventueller Folgeschäden und Komorbiditäten von einem niedrigen Risikobereich als Leitfaden abgewichen werden.</p> <p>Kann trotz Intensivierung der Therapie eine stabile adäquate Stoffwechsellage mit Humaninsulin nicht erreicht werden, ist vor einer Umstellung von Patienten mit Diabetes Typ-2 auf kurzwirksame Analoginsuline die Einhaltung des Therapieschemas durch den Patienten, die Lebensführung (wie gesunde Ernährung, körperliche Aktivität, Nikotin- und Alkoholkonsum) sowie die gewählten Injektionsstellen und die Injektionstechnik zu überprüfen.</p> <p>Eine gerechtfertigte Umstellung von Patienten mit Diabetes Typ-2 auf kurzwirksame Analoginsuline ist durch das nachfolgende Erreichen einer stabilen adäquaten Stoffwechsellage nachvollziehbar über einen Zeitraum von 6 Monaten zu dokumentieren (HbA1c-Werte, nüchtern und postprandiale Blutglukose-Werte).</p> <p>4. Anlage 10 Nr. 1, dritter Spiegelstrich: <i>„Dies gilt im Einzelfall nicht für Patienten,</i></p>

	Stellungnahme	G-BA-Bewertung
		<p>- bei denen aufgrund unverhältnismäßig hoher Humaninsulindosen eine Therapie mit kurzwirksamen Insulinanaloga im Einzelfall wirtschaftlicher ist.“</p> <p>Der durchschnittliche Insulinbedarf liegt in der Regel zwischen 0,3 und 1,0 Einheiten/kg/Tag.</p> <p>Selten macht es das Vorhandensein von Insulin-Antikörpern notwendig, die Insulindosis anzupassen. Auch bei Patienten mit Insulinresistenz kann der tägliche Insulinbedarf erhöht sein.</p>
118.	<p>Vorschlag für wirtschaftliche Vorgehensweise im Therapiealltag</p> <p>Im Therapiealltag gilt es für den behandelnden Arzt, drei Therapieprinzipien zu beachten.</p> <p>1. Das Behandlungsziel wird durch nationale und internationale Richtlinien vorgegeben. Darüber hinaus ist für jeden Patienten ein individuelles Therapieziel zu definieren, um Menschen mit Diabetes mellitus in Bezug auf ihre Lebensqualität und Lebensqualität einer altersgleichen nicht diabetischen Bevölkerungsgruppe anzunähern.</p> <p>2. Wenn sich für die Erreichung der Therapieziele Alternativen bieten, so ist die effektivere Therapie zu bevorzugen.</p> <p>3. Wenn sich hierfür wiederum Alternativen ergeben, so ist die preisgünstigere Therapie vorzuziehen.</p>	<p>Die Arzneimittel-Richtlinie ist keine Therapieleitlinie.</p> <p>Wie dargelegt, entspricht der IQWiG-Bericht internationalen Leitlinien, siehe Stellungnahme zu 49/50.</p> <p>Dies ist gemäß IQWiG-Bericht nicht belegt.</p> <p>Dies sind Humaninsuline.</p>
119.	<p>Die Neuverordnung von kurzwirksamen Analoginsulinen bei Menschen mit Typ 2-Diabetes mellitus ist aus Gründen der Wirtschaftlichkeit als First Line Präparat nur in begründeten Ausnahmefällen zulässig, solange diese teurer sind als Humaninsulin. Die Verordnung von Analoginsulinen ist dann zulässig, wenn die individuellen Therapieziele mit Humaninsulin nicht erreicht worden sind.</p>	<p>Siehe Stellungnahme zu 98.</p>

Siegburg, den 18. Juli 2006

Gemeinsamer Bundesausschuss

Der Vorsitzende

Hess