



**über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie(AM-RL):
Anlage IX – Festbetragsgruppenbildung und
Anlage X – Aktualisierung von Vergleichsgrößen
Humaninsulin und Analoga, Gruppe 1, 2 und 3, in Stufe 2 nach § 35 Absatz
1 SGB V
Anlage III – Übersicht der Verordnungseinschränkungen und –ausschlüsse
Nummer 33 und 33a**

Vom 21. Februar 2013

Inhalt

Tragende Gründe und Beschluss	2
A. Bewertungsverfahren.....	3
B. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	4
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	6
1.1 Schriftliches Stellungnahmeverfahren	6
1.2 Mündliche Anhörung (Einladung)	34
2. Übersicht der eingegangenen Stellungnahmen	38
2.1 Schriftliches Stellungnahmeverfahren	38
2.2 Teilnehmer an der mündlichen Anhörung	38
3. Auswertung des Stellungnahmeverfahrens	39
3.1 Schriftliches Stellungnahmeverfahren	39
3.1.1 Rechtliche Einwände gegen die Bildung der Festbetragsgruppe	39
3.1.2 Einwände zur pharmakologischen Vergleichbarkeit, chemischen Verwandtschaft und pharmakologisch therapeutischen Vergleichbarkeit	48
3.1.3 Einwände zur therapeutischen Verbesserung	58
3.1.4 Einwände zur Berücksichtigung von Therapiemöglichkeiten und medizinisch notwendigen Verordnungsalternativen	80
3.1.5 Einwände zu den Anhörungsunterlagen	82
3.1.6 Einwände zur Vergleichsgröße.....	83
3.1.7 Sonstige Einwände.....	87
3.2 Auswertung der mündlichen Anhörung	94
3.2.1 Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	100

Tragende Gründe und Beschluss

werden ergänzt

A. Bewertungsverfahren

Nach § 35 Abs. 1 SGB V bestimmt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) in den Richtlinien nach § 92 Abs. 1 S. 2 Nr. 6 SGB V, für welche Gruppen von Arzneimitteln Festbeträge festgesetzt werden können. In den Gruppen sollen Arzneimittel mit

1. denselben Wirkstoffen,
2. pharmakologisch-therapeutisch vergleichbaren Wirkstoffen, insbesondere mit chemisch verwandten Stoffen,
3. therapeutisch vergleichbarer Wirkung, insbesondere Arzneimittelkombinationen

zusammengefasst werden. Der Gemeinsame Bundesausschuss ermittelt auch die nach Abs. 3 notwendigen rechnerischen mittleren Tages- oder Einzeldosen oder andere geeignete Vergleichsgrößen.

Die vorgeschlagene Neubildung der Festbetragsgruppen „Humaninsulin und Analoga, Gruppe 1“, „Humaninsulin und Analoga, Gruppe 2“ und „Humaninsulin und Analoga, Gruppe 3“ in Stufe 2 erfüllt die Voraussetzungen für eine Festbetragsgruppenbildung nach § 35 Abs. 1 S. 2 Nr. 2 i. V. m. § 35 Abs. 1 S. 3 SGB V.

B. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Nach § 35 Abs. 2 SGB V ist Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie der Arzneimittelhersteller und der Berufsvertretungen der Apotheker vor der Entscheidung des Gemeinsamen Bundesausschusses Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben. In diesem Verfahren wurde auch den Stellungnahmeberechtigten nach § 92 Abs. 3a SGB V Gelegenheit zur Stellungnahme gegeben.

Zu diesem Zweck wurden die entsprechenden Entwürfe den folgenden Organisationen sowie den Verbänden der pharmazeutischen Unternehmen zugesendet.

Folgende Organisationen wurden angeschrieben:

Stellungnahmeberechtigte Organisation	Adresse	
Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	Herbert-Lewin-Platz 1	10623 Berlin
Arzneimittelkommission der Deutschen Zahnärzteschaft (AK-Z) c/o Bundeszahnärztekammer	Chausseestr. 13	10115 Berlin
Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker (AMK)	Carl-Mannich-Straße 26	65760 Eschborn
Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände (ABDA)	Deutsches Apothekerhaus Jägerstraße 49/50	10117 Berlin
Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e.V. (BAH)	Ubierstraße 73	53173 Bonn
Bundesverband der Arzneimittel-Importeure e.V. (BAI)	EurimPark 8	83416 Saaldorf-Surheim
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)	Friedrichstr. 148	10117 Berlin
Deutscher Zentralverein Homöopathischer Ärzte e.V.	Am Hofgarten 5	53113 Bonn
Deutscher Generika Verband e. V.	Kurfürstendamm 190 -192	10707 Berlin
Gesellschaft für Phytotherapie e. V.	Postfach 10 08 88	18055 Rostock
Gesellschaft Anthroposophischer Ärzte e.V.	Roggenstraße 82	70794 Filderstadt
Pro Generika e. V.	Unter den Linden 32-34	10117 Berlin
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (VFA)	Hausvogteiplatz 13	10117 Berlin
Herrn Prof. Dr. med. Reinhard Saller	Gloriastraße 18a	CH – 8091 Zürich
Herrn Dr. Dr. Peter Schlüter	Bahnhofstraße 2c	69502 Hemsbach

Darüber hinaus wurde die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens im Bundesanzeiger bekanntgemacht (BAnz. Nr. 150 (S. 3454) vom 05.10.2011).

BAnz. Nr. 150 (S. 3454) vom 05.10.2011

- Anlage III – Übersicht der Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse
- Aufhebung der Verordnungseinschränkungen gemäß Nummer 33 und 33a der Anlage III der Arzneimittel-Richtlinie: schnell und lang wirkende Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2

Zur Umsetzung der gesetzlichen Regelungen liegen Entwürfe vor, für die das gesetzlich vorgeschriebene Stellungnahmeverfahren nach § 35 Absatz 2 und § 92 Absatz 3a SGB V eingeleitet wird.

Nach § 35 Absatz 2 SGB V ist unter anderem Sachverständigen der Arzneimittelhersteller vor der Entscheidung des Gemeinsamen Bundesausschusses Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben. Die entsprechenden Entwürfe werden zu diesem Zweck dem Bundesverband der Arzneimittelhersteller e.V. (BAH), dem Bundesverband der Arzneimittel-Importeure e.V. (BAI), dem Deutschen Generika Verband e.V., dem Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. (BPI), dem Pro Generika e.V. und dem Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (VFA) mit der Bitte um Abgabe sachverständiger Stellungnahmen der Arzneimittelhersteller mit Schreiben vom 30. September 2011 zugeleitet.

Mit Inkrafttreten des Festbetragsfestsetzungsbeschlusses des Spitzenverbandes Bund der Krankenkassen zur beabsichtigten Festbetragsgruppenbildung werden die Regelungen zur Verordnungseinschränkung der schnell und lang wirkenden Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 sowie die bestehenden Festbetragsgruppen der Insuline, Gruppe 1 und 2 in Stufe 2 gegenstandslos. Im Zuge der Festbetragsgruppenneubildung wird daher die Aufhebung vorgenannter Regelungen beabsichtigt.

Ergänzend ist demzufolge den auf Grundlage des § 92 Absatz 3a SGB V Berechtigten zu den beabsichtigten Änderungen der Arzneimittel-Richtlinie Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben. Die entsprechenden Entwürfe werden zu diesem Zweck ebenfalls folgenden Organisationen und Verbänden mit der Bitte um Abgabe sachverständiger Stellungnahmen mit Schreiben vom 30. September 2011 zugeleitet:

Arzneimittelkommission der Deutschen Zahnärzteschaft (AK-Z), Deutscher Zentralverein Homöopathischer Ärzte e.V., Gesellschaft Anthroposophischer Ärzte e.V. und Gesellschaft für Phytotherapie e.V.

Hinweis:

Bitte beachten Sie, dass die Ausnahmeregelungen in § 35 Absatz 1 Satz 3 Halbsatz 2 und Absatz 1a Satz 2 und 3 SGB V voraussetzen, dass für den Wirkstoff des betreffenden Arzneimittels ein gültiges Wirkstoffpatent besteht. Ein Wirkstoffpatent (Basispatent) schließt z.B. Modifikationen und Erzeugnisformen ein. Für die Prüfung dieser Voraussetzung ist deshalb fristgerecht eine beglaubigte Kopie des erteilten Patents den einzureichenden Unterlagen beizufügen. Anderenfalls muss davon ausgegangen werden, dass für den Wirkstoff des betreffenden Arzneimittels kein gültiges Wirkstoffpatent vorliegt, mit der Folge, dass die Möglichkeit, das Arzneimittel von einer Festbetragsgruppenbildung wegen einer therapeutischen Verbesserung auszunehmen, nicht besteht und von der Durchführung einer mündlichen Anhörung abgesehen wird.

Stellungnahmen zu diesen Entwürfen einschließlich Literatur sowie Literatur- bzw. Anlagenverzeichnis sind sowohl in Papier- als auch in elektronischer Form (z.B. per E-Mail oder per CD/DVD) als Word-Datei bzw. die Literatur als PDF-Datei bis zum

2. November 2011

zu richten an:

Gemeinsamer Bundesausschuss
Abteilung Arzneimittel
Wegelystraße 8
10623 Berlin

E-Mail: festbetragsgruppen@g-ba.de

Pharmazeutische Unternehmen, die nicht Mitglieder der oben genannten Verbände sind, erhalten die Entwürfe sowie weitere Erläuterungen bei der Geschäftsstelle des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Berlin, den 13. September 2011

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
H e s s

■ Bundesministerium für Gesundheit

Bekanntmachung [1230 A] des Gemeinsamen Bundesausschusses gemäß § 91 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)

Vom 13. September 2011

Der Unterausschuss „Arzneimittel“ des Gemeinsamen Bundesausschusses hat am 13. September 2011 beschlossen, ein Stellungnahmeverfahren zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie einzuleiten:

Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage IX und X sowie

Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage III Nummer 33 und 33a

- Anlage IX – Festbetragsgruppenbildung und Anlage X – Aktualisierung von Vergleichsgrößen
- Humaninsulin und Analoga, Gruppe 1, in Stufe 2 (Neubildung)
- Humaninsulin und Analoga, Gruppe 2, in Stufe 2 (Neubildung)
- Aufhebung der Festbetragsgruppen „Insuline, Gruppe 1“ in Stufe 2 und „Insuline, Gruppe 2“ in Stufe 2

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

1.1 Schriftliches Stellungnahmeverfahren



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

gemäß § 91 SGB V
Unterausschuss
"Arzneimittel"

Besuchsadresse:
Wegelystraße 8
10623 Berlin

Ansprechpartner/in:
Dr. Nina Mahnecke
Abteilung Arzneimittel

Telefon:
030 275838216

Telefax:
030 275838205

E-Mail:
festbetragsgruppen@g-ba.de

Internet:
www.g-ba.de

Unser Zeichen:
NM/nr (Tranche 2011-07)

Datum:
30. September 2011

Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 12 06 06, 10596 Berlin

An die
Stellungnahmeberechtigten
nach § 35 Abs. 2
und § 92 Abs. 3a SGB V

Tranche 2011-07

Stellungnahmeverfahren über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in
– den Anlagen IX und X zur Festbetragsgruppenbildung nach § 35 Abs. 2 SGB V
– der Anlage III Nr. 33 und 33a gemäß § 92 Abs. 3a SGB V

Sehr geehrte Damen und Herren,

der Unterausschuss „Arzneimittel“ des Gemeinsamen Bundesausschusses hat in seiner Sitzung am 13. September 2011 beschlossen, ein Stellungnahmeverfahren zur Änderung der Anlagen IX und X sowie der Anlage III Nr. 33 und 33a einzuleiten.

Die Anlagen IX und X zum Abschnitt M der AM-RL gemäß § 35 SGB V sowie die Anlage III der AM-RL sollen wie folgt geändert werden:

- Anlage IX – Festbetragsgruppenbildung und Anlage X – Aktualisierung von Vergleichsgrößen

- Humaninsulin und Analoga, Gruppe 1, in Stufe 2 (Neubildung)
- Humaninsulin und Analoga, Gruppe 2, in Stufe 2 (Neubildung)
- Aufhebung der Festbetragsgruppen „Insuline, Gruppe 1“ in Stufe 2 und „Insuline, Gruppe 2“ in Stufe 2

- Anlage III – Übersicht der Verordnungseinschränkungen und –ausschlüsse

- Aufhebung der Verordnungseinschränkungen gemäß Nr. 33 und 33a der Anlage III der Arzneimittel-Richtlinie: schnell und lang wirkende Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2

Bitte beachten Sie, dass die Bezeichnung der Darreichungsformen unter Verwendung der zum Preis-/Produktstand (1. Mai 2011) aktuellen Liste der „Standard Terms“ der Europäischen Arzneibuchkommission (EDQM = European Directorate for the Quality of Medicines) erfolgt.

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

Im Rahmen Ihres Stellungnahmerechts nach § 35 Abs. 2 und § 92 Abs. 3a SGB V erhalten Sie bis zum

2. November 2011

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

Bitte begründen Sie Ihre Stellungnahme zum Richtlinienentwurf durch Literatur (z. B. relevante Studien). Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive einem standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnis der Stellungnahme beizufügen. Anbei erhalten Sie das Begleitblatt „Literaturverzeichnis“. Wir weisen darauf hin, dass nur Literatur, die im Volltext vorliegt, berücksichtigt werden kann.

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

Bitte beachten Sie, dass die Ausnahmeregelungen in § 35 Abs. 1 S. 3 HS. 2 und Abs. 1a S. 2 und 3 SGB V voraussetzen, dass für den Wirkstoff des betreffenden Arzneimittels ein gültiges Wirkstoffpatent besteht. Ein Wirkstoffpatent (Basispatent) schließt z. B. Modifikationen und Erzeugnisformen ein. Für die Prüfung dieser Voraussetzung ist deshalb fristgerecht eine beglaubigte Kopie des erteilten Patents den einzureichenden Unterlagen beizufügen. Anderenfalls muss davon ausgegangen werden, dass für den Wirkstoff des betreffenden Arzneimittels kein gültiges Wirkstoffpatent vorliegt, mit der Folge, dass die Möglichkeit, das Arzneimittel von einer Festbetragsgruppenbildung wegen einer therapeutischen Verbesserung auszunehmen, nicht besteht und von der Durchführung einer mündlichen Anhörung abgesehen wird.

Ihre Stellungnahme einschließlich Literatur sowie Literatur- bzw. Anlagenverzeichnis richten Sie bitte sowohl in Papier- als auch in elektronischer Form (z. B. per E-Mail oder per CD/DVD) als Word-Datei bzw. die Literatur als PDF-Datei an:

**Gemeinsamer Bundesausschuss
Unterausschuss „Arzneimittel“
Wegelystraße 8
10623 Berlin
festbetragsgruppen@g-ba.de**

Bitte formulieren Sie die Betreffzeile Ihrer E-Mail möglichst kurz und prägnant durch Angabe der o. g. Tranchennummer sowie der Wirkstoffgruppe.

Mit freundlichen Grüßen



i. A. Dr. Nina Mahnecke
Referentin

Vergleichsgröße nach § 2 der Anlage I zum 4. Kapitel der VerfO des G-BA

Festbetragsstufe 2

Festbetragsgruppe:

Humaninsulin und Analoga

Gruppe 1

Wirkstoffe

Insulin (human)

Insulin aspart

Insulin detemir

Insulin glargin

Insulin glulisin

Insulin lispro

Gruppenbeschreibung:

parenterale Darreichungsformen mit fest verbundener
Applikationshilfe

verschreibungspflichtig

Injektionslösung, Injektionssuspension *

* Die Bezeichnung der Darreichungsformen erfolgt unter Verwendung der zum Preis-/Produktstand aktuellen Liste der "Standard Terms" der Europäischen Arzneibuchkommission (EDQM = European Directorate for the Quality of Medicines), veröffentlicht im Internet unter: <http://www.edqm.eu/StandardTerms/indexSt.php>

Preis- und Produktstand: 01.05.2011 / Verordnungen: 2010

Vergleichsgröße nach § 2 der Anlage I zum 4. Kapitel der Verfo des G-BA

Tabelle: Gewichtung der Einzelwirkstärken

Festbetragsgruppe:

Humaninsulin und Analoga

Gruppe 1

Wirkstoff /-base	Einzelwirk- stärke	Verordnungs- anteil in %	Gewichtungs- wert	gewichtete Einzel- wirkstärke
Insulin (human)	100	100	101	10100
Insulin aspart	100	100	101	10100
Insulin detemir	100	100	101	10100
Insulin glargin	100	100	101	10100
Insulin glulisin	100	100	101	10100
Insulin lispro	100	100	101	10100

Preis- und Produktstand: 01.05.2011 / Verordnungen: 2010

Vergleichsgröße nach § 2 der Anlage I zum 4. Kapitel der VerO des G-BA

Tabelle: Ermittlung der vorläufigen Vergleichsgröße

Festbetragsgruppe:

Humaninsulin und Analoga

Gruppe 1

Wirkstoff /-base	Summe der gewichteten Wirkstärken	Summe der Gewichtungswerte	vorläufige Vergleichsgröße (vVG)= Summe der gewichteten Wirkstärken /Summe der Gewichtungswerte
Insulin (human)	10100	101	100
Insulin aspart	10100	101	100
Insulin detemir	10100	101	100
Insulin glargin	10100	101	100
Insulin glulisin	10100	101	100
Insulin lispro	10100	101	100

Preis- und Produktstand: 01.05.2011 / Verordnungen: 2010

Tabelle: Ermittlung des Applikationsfaktors

Festbetragsstufe 2

Festbetragsgruppe:

Humaninsulin und Analoga

Gruppe 1

Gruppenbeschreibung:

parenterale Darreichungsformen mit fest verbundener Applikationshilfe

gemeinsames Anwendungsgebiet:

Diabetes mellitus

singuläres Anwendungsgebiet:

kein

Präparat im singulären Anwendungsgebiet:

kein

Wirkstoff	Indikationsbereich	Applikationsfrequenz (APFR) pro Tag (BfArM-Mustertexte)	Applikationsfaktor (APF) (BfArM-Mustertexte)	Applikationsfrequenz (APFR) pro Tag (Fachinformation)	Applikationsfaktor (APF) (Fachinformation)
Insulin (human)	Diabetes mellitus	kein Mustertext vorhanden		1,2 oder individuell	1
Insulin aspart	Diabetes mellitus	kein Mustertext vorhanden		1,2 oder individuell	1
Insulin detemir	Diabetes mellitus	kein Mustertext vorhanden		1,2	1
Insulin glargin	Diabetes mellitus	kein Mustertext vorhanden		1	1
Insulin glulisin	Diabetes mellitus	kein Mustertext vorhanden		individuell	1
Insulin lispro	Diabetes mellitus	kein Mustertext vorhanden		individuell	1

Vergleichsgröße nach § 2 der Anlage I zum 4. Kapitel der VerO des G-BA

Tabelle: Ermittlung der endgültigen Vergleichsgröße

Festbetragsgruppe:

Humaninsulin und Analoga

Gruppe 1

Wirkstoff /-base	vorläufige Vergleichsgröße (vVG)	APF	Vergleichsgröße (VG) = vVG x APF
Insulin (human)	100	1	100
Insulin aspart	100	1	100
Insulin detemir	100	1	100
Insulin glargin	100	1	100
Insulin glulisin	100	1	100
Insulin lispro	100	1	100

APF = Applikationsfaktor

Preis- und Produktstand: 01.05.2011 / Verordnungen: 2010

Vergleichsgröße nach § 2 der Anlage I zum 4. Kapitel der VerO des G-BA

Festbetragsstufe 2

Festbetragsgruppe:

Humaninsulin und Analoga

Gruppe 1

Wirkstoffe	Vergleichsgröße
Insulin (human)	100
Insulin aspart	100
Insulin detemir	100
Insulin glargin	100
Insulin glulisin	100
Insulin lispro	100

Gruppenbeschreibung: parenterale Darreichungsformen mit fest verbundener Applikationshilfe
verschreibungspflichtig
Injektionslösung, Injektionssuspension *

* Die Bezeichnung der Darreichungsformen erfolgt unter Verwendung der zum Preis-/Produktstand aktuellen Liste der "Standard Terms" der Europäischen Arzneibuchkommission (EDQM = European Directorate for the Quality of Medicines), veröffentlicht im Internet unter: <http://www.edqm.eu/StandardTerms/indexSt.php>

Preis- und Produktstand: 01.05.2011 / Verordnungen: 2010

Tabelle: Anwendungsgebiete	
Festbetragsstufe	2
Festbetragsgruppe:	Humaninsulin und Analoga
Gruppenbeschreibung:	parenterale Darreichungsformen mit fest verbundener Applikationshilfe
gemeinsames Anwendungsgebiet:	Diabetes mellitus
singuläres Anwendungsgebiet:	kein
Präparat im singulären Anwendungsgebiet:	kein

Gruppe 1

Wirkstoff	Diabetes mellitus
Insulin (human)	x
Insulin aspart	x
Insulin detemir	x
Insulin glargin	x
Insulin glulisin	x
Insulin lispro	x

Preisübersicht zu Festbetragsgruppe Humaninsulin und Analoga, Gruppe 1
Verordnungen (in Tsd.): 3.367,4 (Basis 2010)
Umsatz (in Mio. EURO): 325,1

Wirkstoffe (vww) Darreichungsform Packingungsgröße Präparat	Vo in Tsd		%isol.		%kum.		1 IULG				1 IULG1				1 USU		
							9	15	18	27	30	9	15	27	30	15	30
(INAS)	3,92	0,12	100,00					65,03			116,14					63,51	118,36
INS ASPART ACA NOVO																	
INS ASPART AXICORP NOVO	(INAS)	5,05	0,15	96,88							113,69						
INS ASPART CC NOVO	(INAS)	0,10	0,00	96,73				65,03			116,14					63,71	117,12
INS ASPART EMRA NOVO	(INAS)	3,74	0,11	96,73				65,03			116,14			61,29		63,71	118,37
INS ASPART EURIM NOVO	(INAS)	5,87	0,17	96,62				65,03			118,20						
INS ASPART GERKE NOVO	(INAS)	1,34	0,04	96,45				65,06			126,35				106,53	63,55	117,12
INS ASPART KOHL NOVO	(INAS)	32,61	0,97	96,41				65,07			116,23			61,33	110,62		
INS ASPART MTK NOVO	(INAS)	5,20	0,15	96,44												63,74	103,10
INS ASPART NOVO	(INAS)	334,49	9,93	96,28				70,54			126,59					70,54	128,59
INS ASPART WESTEN NOVO	(INAS)	8,35	0,25	86,35				65,06			116,17						
INS DETEMIR CC NOVO	(INDE)	0,01	0,00	86,10				77,64			144,85						
INS DETEMIR NOVO	(INDE)	297,61	8,84	86,10				80,05			149,43						
INS GLARGIN CC SANOFI	(INGA)	0,02	0,00	79,26				78,93						78,93			
INS GLARGIN SANOFI	(INGA)	210,06	6,24	79,26				81,09			148,37			81,09	148,37		
INS GLULISIN ACA SANOFI	(INGU)	0,02	0,00	73,02			40,69			107,81							
INS GLULISIN BERAG SANOFI	(INGU)	0,31	0,01	73,02			40,70		80,44								
INS GLULISIN CC SANOFI	(INGU)	0,34	0,01	73,01			38,75	67,77		107,83	123,84						
INS GLULISIN EMRA SANOFI	(INGU)	4,32	0,13	73,00			40,70	67,76	80,44	107,84	123,50	40,70	67,76	107,84	123,50		
INS GLULISIN EURIM SANOFI	(INGU)	0,92	0,03	72,86				69,86			123,50			69,86	127,35		
INS GLULISIN GERKE SANOFI	(INGU)	0,36	0,01	72,85													
INS GLULISIN KOHL SANOFI	(INGU)	0,47	0,01	72,84			40,70		80,44	107,84	123,50			107,83	123,50		
INS GLULISIN SANOFI	(INGU)	44,83	1,33	72,82				67,76			123,50			67,76	123,50		
INS GLULISIN WESTEN SANOFI	(INGU)	3,21	0,10	71,49				70,60		107,83	123,49			70,60	128,65		
INS HUMAN ACA NOVO	(INHU)	3,15	0,09	71,40				50,30			90,92					51,65	91,63
INS HUMAN ACA SANOFI	(INHU)	0,01	0,00	71,30				51,98			93,55					51,38	93,55
INS HUMAN AXICORP NOVO	(INHU)	6,61	0,20	71,30				51,98			94,47						
INS HUMAN CC NOVO	(INHU)	0,03	0,00	71,11												48,18	84,30
INS HUMAN EMRA NOVO	(INHU)	17,77	0,53	71,11				50,79			90,98			50,91	91,57	48,18	
INS HUMAN EMRA SANOFI	(INHU)		0,00	70,68												50,88	91,64
INS HUMAN EURIM NOVO	(INHU)	40,03	1,19	70,58				50,34			90,96			51,98	93,61	48,21	86,77
INS HUMAN EURIM SANOFI	(INHU)	7,41	0,22	69,39				51,99			93,62			46,54	82,03	51,99	93,62
INS HUMAN GERKE NOVO	(INHU)	6,24	0,19	66,17				51,99			94,80					48,21	86,77
INS HUMAN GERKE SANOFI	(INHU)	0,02	0,00	66,98												51,37	93,53
INS HUMAN KOHL NOVO	(INHU)	25,02	0,74	66,96				50,36			90,99			50,91	91,57	48,23	86,77
INS HUMAN KOHL SANOFI	(INHU)	12,32	0,37	66,24				52,05			94,56					50,88	93,57
INS HUMAN LILLY	(INHU)	0,46	0,01	67,88												53,60	96,51
INS HUMAN MILIN NOVO	(INHU)	0,10	0,00	67,86				51,96			94,46			51,96	94,46	53,60	96,51
INS HUMAN NOVO	(INHU)	1,680,35	49,90	67,86				53,60			96,51			53,60	96,51	53,60	96,51
INS HUMAN SANOFI	(INHU)	519,08	15,41	17,96				53,60			96,51			53,60	96,51	53,60	96,51
INS HUMAN WESTEN NOVO	(INHU)	9,72	0,29	2,54				51,97			93,58						86,77

GKV-Spitzenverband, Arzneimittel-Festbeträge

Preis-/Produktstand: 01.05.2011 (AVP)

Preisübersicht zu Festbetragsgruppe Humaninsulin und Analoga, Gruppe 1
Verordnungen (in Tsd.): 3.387,4 (Basis 2010)
Umsatz (in Mio. EURO): 325,1

Wirkstoffe (evg) Darreichungsform Packungsgröße Präparat	Vo in Tsd		%isol.		%kum.		1 JULG				1 JULG1				1 JUSU		
							9	15	18	27	30	9	15	27	30	15	30
INS HUMAN WESTEN SANOFI (INHJ)	0,73	0,02	2,26								93,61					67,19	93,56
INS LISPRO ACA LILLY (INLI)	0,07	0,00	2,23								123,47						123,47
INS LISPRO AXICORP LILLY (INLI)	0,34	0,01	2,23								113,78						
INS LISPRO BC (INLI)	35,72	1,06	2,22								128,65						128,65
INS LISPRO CC LILLY (INLI)	0,21	0,01	1,16								124,77					70,60	124,77
INS LISPRO EMRA LILLY (INLI)	0,88	0,03	1,15								123,45					67,18	113,48
INS LISPRO EURIM LILLY (INLI)	2,06	0,06	1,13								124,80					58,48	124,80
INS LISPRO GERKE LILLY (INLI)	0,11	0,00	1,07								122,00				124,75		124,77
INS LISPRO KOHL LILLY (INLI)	1,96	0,06	1,06								124,77					68,48	128,65
INS LISPRO LILLY (INLI)	33,09	0,96	1,01								128,65					70,60	128,65
INS LISPRO WESTEN LILLY (INLI)	0,80	0,02	0,02								124,76						124,76
Summen (Vo in Tsd.)	3.387,42						0,66	357,37	0,32	6,14	1.238,27	0,21	74,39	1,08	199,99	189,58	596,34
Anteilswerte (%)							0,02	10,61	0,01	0,18	36,80	0,01	2,21	0,03	5,94	5,63	17,77

GKV-Spitzenverband, Arzneimittel-Festbeträge

Preis-/Produktstand: 01.05.2011 (AVP)

Preisübersicht zu Festbetragsgruppe Humaninsulin und Analoga, Gruppe 1
Verordnungen (in Tsd.): 3.367,4 (Basis 2010)
Umsatz (in Mio. EURO): 325,1

Wirkstärke (wvg) Darreichungsform Packingungsgröße Präparat	Vo in Tsd		%isol.		%kum.		1 LSU1		1 LSU2		1 LSU3		1 LSU4		1 LSU5	
	15	30	15	30	15	30	15	30	15	30	15	30	15	30	15	30
INS ASPART ACA NOVO (INAS)	3,92	0,12	100,00													
INS ASPART AXICORP NOVO (INAS)	5,05	0,15	99,88													
INS ASPART CC NOVO (INAS)	0,10	0,00	99,73													
INS ASPART EMRA NOVO (INAS)	3,74	0,11	99,73													
INS ASPART EURIM NOVO (INAS)	5,87	0,17	99,62													
INS ASPART GERKE NOVO (INAS)	1,34	0,04	99,45													
INS ASPART KOHL NOVO (INAS)	32,61	0,97	99,41													
INS ASPART MTK NOVO (INAS)	5,20	0,15	98,44													
INS ASPART NOVO (INAS)	334,49	9,93	98,28													
INS ASPART WESTEN NOVO (INAS)	8,35	0,25	88,35													
INS DETEMIR CC NOVO (INDE)	0,01	0,00	88,10													
INS DETEMIR NOVO (INDE)	297,61	8,84	88,10													
INS GLARGIN CC SANOFI (INGA)	0,02	0,00	79,26													
INS GLARGIN SANOFI (INGA)	210,06	6,24	79,26													
INS GLULISIN ACA SANOFI (INGU)	0,02	0,00	73,02													
INS GLULISIN BERAG SANOFI (INGU)	0,31	0,01	73,02													
INS GLULISIN CC SANOFI (INGU)	0,34	0,01	73,01													
INS GLULISIN EMRA SANOFI (INGU)	4,32	0,13	73,00													
INS GLULISIN EURIM SANOFI (INGU)	0,92	0,03	72,88													
INS GLULISIN GERKE SANOFI (INGU)	0,36	0,01	72,85													
INS GLULISIN KOHL SANOFI (INGU)	0,47	0,01	72,84													
INS GLULISIN SANOFI (INGU)	44,83	1,33	72,82													
INS GLULISIN WESTEN SANOFI (INGU)	3,21	0,10	71,49													
INS HUMAN ACA NOVO (INHU)	3,15	0,09	71,40													
INS HUMAN ACA SANOFI (INHU)	0,01	0,00	71,30													
INS HUMAN AXICORP NOVO (INHU)	6,61	0,20	71,30													
INS HUMAN CC NOVO (INHU)	0,03	0,00	71,11													
INS HUMAN EMRA NOVO (INHU)	17,77	0,53	71,11													
INS HUMAN EMRA SANOFI (INHU)	0,00	0,00	70,58													
INS HUMAN EURIM NOVO (INHU)	40,03	1,19	70,58													
INS HUMAN EURIM SANOFI (INHU)	7,41	0,22	69,39													
INS HUMAN GERKE NOVO (INHU)	6,24	0,19	69,17													
INS HUMAN GERKE SANOFI (INHU)	0,02	0,00	68,98													
INS HUMAN KOHL NOVO (INHU)	25,02	0,74	68,98													
INS HUMAN KOHL SANOFI (INHU)	12,32	0,37	68,24													
INS HUMAN LILLY (INHU)	0,45	0,01	57,86													
INS HUMAN MILIN NOVO (INHU)	0,10	0,00	67,86													
INS HUMAN NOVO (INHU)	1,680,35	49,90	67,86													
INS HUMAN SANOFI (INHU)	519,09	15,41	17,96													
INS HUMAN WESTEN NOVO (INHU)	9,72	0,29	2,54													

GKV-Spitzenverband, Arzneimittel-Festbeträge

Preis-/Produktstand: 01.05.2011 (AVP)

Preisübersicht zu Festbetragsgruppe Humaninsulin und Analoga, Gruppe 1
Verordnungen (in Tsd.): 3.367,4 (Basis 2010)
Umsatz (in Mio. EURO): 325,1

Wirkstärke (vrig) Darreichungsform Packungsgröße Präparat	Vo in Tsd			%isol.			%kum.		1		1		1		1	
	in Tsd		%isol.		%kum.				15	30	15	30	15	30	15	30
INS HUMAN WESTEN SANOFI (INHJ)	0,73	0,02	2,26						67,19	123,47						
INS LISPRO ACA LILLY (INLI)	0,07	0,00	2,23													
INS LISPRO AXCORP LILLY (INLI)	0,34	0,01	2,23													
INS LISPRO BC (INLI)	35,72	1,06	2,22						70,60	128,65						
INS LISPRO CC LILLY (INLI)	0,21	0,01	1,16						68,47	124,77						
INS LISPRO EMRA LILLY (INLI)	0,88	0,03	1,15						68,48	123,45						
INS LISPRO EURIM LILLY (INLI)	2,06	0,06	1,13						68,48	124,60						
INS LISPRO GERKE LILLY (INLI)	0,11	0,00	1,07						68,48	124,77						
INS LISPRO KOHL LILLY (INLI)	1,96	0,06	1,06						70,60	128,65						
INS LISPRO LILLY (INLI)	33,09	0,98	1,01													
INS LISPRO WESTEN LILLY (INLI)	0,80	0,02	0,02													
Summen (Vo in Tsd.)	3.367,42								143,28	281,92	47,43	161,10	24,35	37,52	0,92	2,77
Anteilswerte (%)									4,25	8,37	1,41	4,78	0,72	1,11	0,03	0,08
																0,79
																0,02

GKV-Spitzenverband, Arzneimittel-Festbeträge

Preis-/Produktstand: 01.05.2011 (AVP)

Vergleichsgröße nach § 2 der Anlage I zum 4. Kapitel der Verfo des G-BA

Festbetragsstufe 2

Festbetragsgruppe:

Humaninsulin und Analoga

Gruppe 2

Wirkstoffe

Insulin (human)

Insulin aspart

Insulin detemir

Insulin glargin

Insulin glulisin

Insulin lispro

Gruppenbeschreibung:

parenterale Darreichungsformen zur Verwendung in getrennter Applikationshilfe

verschreibungspflichtig

Injektionslösung, Injektionssuspension *

* Die Bezeichnung der Darreichungsformen erfolgt unter Verwendung der zum Preis-/Produktstand aktuellen Liste der "Standard Terms" der Europäischen Arzneibuchkommission (EDQM = European Directorate for the Quality of Medicines), veröffentlicht im Internet unter: <http://www.edqm.eu/StandardTerms/indexSt.php>

Preis- und Produktstand: 01.05.2011 / Verordnungen: 2010

Vergleichsgröße nach § 2 der Anlage I zum 4. Kapitel der VerfO des G-BA

Tabelle: Gewichtung der Einzelwirkstärken

Festbetragsgruppe:

Humaninsulin und Analoga

Gruppe 2

Wirkstoff /-base	Einzelwirk- stärke	Verordnungs- anteil in %	Gewichtungs- wert	gewichtete Einzel- wirkstärke
Insulin (human)	40	1,5	2	80
Insulin (human)	100	98,5	99	9900
Insulin aspart	100	100	101	10100
Insulin detemir	100	100	101	10100
Insulin glargin	100	100	101	10100
Insulin glulisin	100	100	101	10100
Insulin lispro	100	100	101	10100

Preis- und Produktstand: 01.05.2011 / Verordnungen: 2010

Vergleichsgröße nach § 2 der Anlage I zum 4. Kapitel der VerfO des G-BA

Tabelle: Ermittlung der vorläufigen Vergleichsgröße

Festbetragsgruppe:

Humaninsulin und Analoga

Gruppe 2

Wirkstoff /-base	Summe der gewichteten Wirkstärken	Summe der Gewichtungswerte	vorläufige Vergleichsgröße (vVG)= Summe der gewichteten Wirkstärken /Summe der Gewichtungswerte
Insulin (human)	9980	101	98,8
Insulin aspart	10100	101	100
Insulin detemir	10100	101	100
Insulin glargin	10100	101	100
Insulin glulisin	10100	101	100
Insulin lispro	10100	101	100

Preis- und Produktstand: 01.05.2011 / Verordnungen: 2010

Vergleichsgröße nach § 2 der Anlage I zum 4. Kapitel der Verfo des G-BA

Tabelle: Ermittlung des Applikationsfaktors

Festbetragsstufe 2

Festbetragsgruppe:

Humaninsulin und Analoga

Gruppe 2

Gruppenbeschreibung:

parenterale Darreichungsformen zur Verwendung in getrennter Applikationshilfe

gemeinsames Anwendungsgebiet:

Diabetes mellitus

singuläres Anwendungsgebiet:

kein

Präparat im singulären Anwendungsgebiet:

kein

Wirkstoff	Indikationsbereich	Applikationsfrequenz (APFR) pro Tag (BfArM-Mustertexte)	Applikationsfaktor (APF) (BfArM-Mustertexte)	Applikationsfrequenz (APFR) pro Tag (Fachinformation)	Applikationsfaktor (APF) (Fachinformation)
Insulin (human)	Diabetes mellitus	kein Mustertext vorhanden		1,2 oder individuell	1
Insulin aspart	Diabetes mellitus	kein Mustertext vorhanden		1,2 oder individuell	1
Insulin detemir	Diabetes mellitus	kein Mustertext vorhanden		1,2	1
Insulin glargin	Diabetes mellitus	kein Mustertext vorhanden		1	1
Insulin glulisin	Diabetes mellitus	kein Mustertext vorhanden		individuell	1
Insulin lispro	Diabetes mellitus	kein Mustertext vorhanden		individuell	1

Preis- und Produktstand: 01.05.2011 / Verordnungen: 2010

Seite 1 von 1

Vergleichsgröße nach § 2 der Anlage I zum 4. Kapitel der VerO des G-BA

Tabelle: Ermittlung der endgültigen Vergleichsgröße

Festbetragsgruppe:

Humaninsulin und Analoga

Gruppe 2

Wirkstoff /-base	vorläufige Vergleichsgröße (vVG)	APF	Vergleichsgröße (VG) = vVG x APF
Insulin (human)	98,8	1	98,8
Insulin aspart	100	1	100
Insulin detemir	100	1	100
Insulin glargin	100	1	100
Insulin glulisin	100	1	100
Insulin lispro	100	1	100

APF = Applikationsfaktor

Preis- und Produktstand: 01.05.2011 / Verordnungen: 2010

Vergleichsgröße nach § 2 der Anlage I zum 4. Kapitel der VerfO des G-BA

Festbetragsstufe 2

Festbetragsgruppe:

Humaninsulin und Analoga

Gruppe 2

Wirkstoffe	Vergleichsgröße
Insulin (human)	98,8
Insulin aspart	100
Insulin detemir	100
Insulin glargin	100
Insulin glulisin	100
Insulin lispro	100

Gruppenbeschreibung: parenterale Darreichungsformen zur Verwendung in getrennter Applikationshilfe
verschreibungspflichtig
Injektionslösung, Injektionssuspension *

* Die Bezeichnung der Darreichungsformen erfolgt unter Verwendung der zum Preis-/Produktstand aktuellen Liste der "Standard Terms" der Europäischen Arzneibuchkommission (EDQM = European Directorate for the Quality of Medicines), veröffentlicht im Internet unter: <http://www.edqm.eu/StandardTerms/indexSt.php>

Preis- und Produktstand: 01.05.2011 / Verordnungen: 2010

Tabelle: Anwendungsgebiete

Festbetragsstufe 2

Festbetragsgruppe:

Humaninsulin und Analoga

Gruppe 2

Gruppenbeschreibung:

parenterale Darreichungsformen zur Verwendung in getrennter Applikationshilfe

gemeinsames Anwendungsgebiet:

Diabetes mellitus

singuläres Anwendungsgebiet:

kein

Präparat im singulären Anwendungsgebiet:

kein

Wirkstoff	Diabetes mellitus
Insulin (human)	x
Insulin aspart	x
Insulin detemir	x
Insulin glargin	x
Insulin glulisin	x
Insulin lispro	x

Preisübersicht zu Festbetragsgruppe Humaninsulin und Analoga, Gruppe 2
Veränderungen (in Tsd.): 6.761,7 (Basis 2010)
Umsatz (in Mio. EURO): 662,2

Wirkstärke (wg) Darreichungsform Packingungsgröße Präparat	Vo In Tsd		%kum.		0,4 IULG		0,4 IJSU		0,4 IJSU1		1 IULG							
	7,87	0,12	100,00		10	50	10	50	50	50	9	10	15	15,75	18	27	30	50
INS ASPART ACA NOVO (INAS)													63,44				121,15	
INS ASPART AXICORP NOVO (INAS)													61,65				109,93	
INS ASPART BERAG NOVO (INAS)													64,91				121,06	
INS ASPART CC NOVO (INAS)													63,44					184,46
INS ASPART EMRA NOVO (INAS)													63,47				116,67	
INS ASPART EURIM NOVO (INAS)													63,44				121,07	184,45
INS ASPART GERKE NOVO (INAS)													64,91				121,14	186,28
INS ASPART KOHL NOVO (INAS)													63,47				116,67	
INS ASPART MILIN NOVO (INAS)													66,74				122,69	
INS ASPART MTK NOVO (INAS)																		184,00
INS ASPART NOVO (INAS)													68,58				124,82	201,59
INS ASPART VERON NOVO (INAS)													63,39				116,67	
INS ASPART WESTEN NOVO (INAS)													64,93				121,15	
INS DETEMIR CC NOVO (INDE)													76,91				144,85	
INS DETEMIR NOVO (INDE)													78,33				146,05	
INS GLARGIN CC SANOFI (INGA)												56,36						
INS GLARGIN SANOFI (INGA)												57,33						
INS GLULISIN ACA SANOFI (INGU)												51,44				131,45	144,98	183,37
INS GLULISIN BERAG SANOFI (INGU)												39,65				78,21	105,76	
INS GLULISIN CC SANOFI (INGU)												39,73				78,24	105,79	
INS GLULISIN EMRA SANOFI (INGU)												38,75				78,23	102,49	117,35
INS GLULISIN EURIM SANOFI (INGU)												39,73				78,24	105,80	186,77
INS GLULISIN GERKE SANOFI (INGU)													65,15				117,35	178,01
INS GLULISIN KOHL SANOFI (INGU)												39,70				78,24	109,03	
INS GLULISIN SANOFI (INGU)												39,73					117,35	177,89
INS HUMAN ACA NOVO (INHU)												41,21				112,41	124,84	201,65
INS HUMAN ACA SANOFI (INHU)													50,53				88,00	
INS HUMAN AXICORP NOVO (INHU)													50,82				87,11	
INS HUMAN AXICORP SANOFI (INHU)													51,22				88,01	
INS HUMAN BC (INHU)													50,81				87,11	
INS HUMAN BERAG NOVO (INHU)													52,17				89,81	
INS HUMAN BRAUNMEL (INHU)													51,17				88,58	
INS HUMAN CC NOVO (INHU)													49,56				85,32	
INS HUMAN CC SANOFI (INHU)													50,52				87,11	
INS HUMAN EMRA LILLY (INHU)													50,82				87,10	
INS HUMAN EMRA NOVO (INHU)																		88,54
INS HUMAN EMRA SANOFI (INHU)													51,15				87,12	
INS HUMAN EURIM LILLY (INHU)													50,86				87,13	
INS HUMAN EURIM NOVO (INHU)													50,60				88,01	
INS HUMAN EURIM SANOFI (INHU)													50,58				88,01	
INS HUMAN EURIM NOVO (INHU)													51,42				87,12	

GKV-Spitzenverband, Arzneimittel Festbeträge

Preis-/Produktstand: 01.05.2011 (AVP)

Wirkstärke (wvg) Darreichungsform Packungsgröße	Vo in Tsd	%isol.	%kum.	1 JULG1				1 JULG2	1 IJSU			1 IJSU1			1 IJSU2		
				9	15	27	30		15	30	50	15	30	15	30		
INS ASPART ACA NOVO	(INAS)	7,87	0,12	100,00													
INS ASPART AXICORP NOVO	(INAS)	9,42	0,14	99,88													
INS ASPART BERAG NOVO	(INAS)	8,00	0,12	99,74													
INS ASPART CC NOVO	(INAS)	0,30	0,00	99,83													
INS ASPART EMRA NOVO	(INAS)	5,98	0,09	99,62													
INS ASPART EURIM NOVO	(INAS)	14,37	0,21	99,53													
INS ASPART GERKE NOVO	(INAS)	6,71	0,10	99,32													
INS ASPART KOHL NOVO	(INAS)	37,18	0,55	99,22													
INS ASPART MILIN NOVO	(INAS)		0,00	98,67													
INS ASPART MTK NOVO	(INAS)	3,66	0,05	98,67													
INS ASPART NOVO	(INAS)	688,81	10,19	98,62													
INS ASPART VERNON NOVO	(INAS)	0,26	0,00	88,43													
INS ASPART WESTEN NOVO	(INAS)	25,57	0,38	88,43													
INS DETEMIR CC NOVO	(INDE)	0,01	0,00	88,05													
INS DETEMIR NOVO	(INDE)	335,32	4,96	88,05													
INS GLARGIN CC SANOFI	(INGA)	0,02	0,00	83,09													
INS GLARGIN SANOFI	(INGA)	139,00	2,06	83,09													
INS GLULISIN ACA SANOFI	(INGU)	0,08	0,00	81,03													
INS GLULISIN BERAG SANOFI	(INGU)	0,40	0,01	81,03													
INS GLULISIN CC SANOFI	(INGU)	0,13	0,00	81,03			105,78										
INS GLULISIN EMRA SANOFI	(INGU)	1,77	0,03	81,02													
INS GLULISIN EURIM SANOFI	(INGU)	0,85	0,01	81,00													
INS GLULISIN GERKE SANOFI	(INGU)	0,35	0,01	80,99													
INS GLULISIN KOHL SANOFI	(INGU)	1,70	0,03	80,98													
INS GLULISIN SANOFI	(INGU)	56,37	0,83	80,96													
INS HUMAN ACA NOVO	(INHJ)	2,03	0,03	80,12													
INS HUMAN ACA SANOFI	(INHJ)	2,46	0,04	80,09													
INS HUMAN AXICORP NOVO	(INHJ)	19,68	0,29	80,06													
INS HUMAN AXICORP SANOFI	(INHJ)	5,37	0,08	79,76													
INS HUMAN BC	(INHJ)	881,85	13,04	79,69													
INS HUMAN BERAG NOVO	(INHJ)	5,01	0,07	66,64													
INS HUMAN BRAUNMEL	(INHJ)	302,47	4,47	66,57													
INS HUMAN CC NOVO	(INHJ)	0,60	0,01	62,10													
INS HUMAN CC SANOFI	(INHJ)	0,03	0,00	62,09													
INS HUMAN EMRA LILLY	(INHJ)	2,71	0,04	62,05													
INS HUMAN EMRA NOVO	(INHJ)	74,28	1,10	62,05													
INS HUMAN ENRA SANOFI	(INHJ)	3,03	0,04	60,95													
INS HUMAN EURIM LILLY	(INHJ)	6,84	0,10	60,90													
INS HUMAN EURIM NOVO	(INHJ)	63,56	0,84	60,80													
INS HUMAN EURIM SANOFI	(INHJ)	21,34	0,32	59,86													

Preisübersicht zu Festbetragsgruppe Humaninsulin und Analoga, Gruppe 2
Verordnungen (in Tsd.): 6.761,7 (Basis 2010)
Umsatz (in Mio. EURO): 662,2

Wirkstoffe (wrg) Darreichungsform Packingungsgröße Präparat	Vo in Tsd	%isol	%kum.	1			1			1			1		
				9	15	27	30	1JLG2	30	15	30	50	15	30	50
INS HUMAN GERKE NOVO (INHJ)	17,03	0,25	59,55							49,74	87,38		50,81	87,07	
INS HUMAN GERKE SANOFI (INHJ)	3,04	0,05	59,30							50,81	86,94		44,30	76,31	
INS HUMAN KOHL LILLY (INHJ)	32,56	0,48	59,25							44,30	76,34		46,08	78,33	
INS HUMAN KOHL NOVO (INHJ)	69,50	1,03	58,77							49,03	84,37		50,90	87,12	84,37
INS HUMAN KOHL SANOFI (INHJ)	29,51	0,44	57,74							50,88	87,07		52,17	88,81	
INS HUMAN LILLY (INHJ)	416,64	6,16	57,30							52,17	89,81	135,09	50,81	88,81	
INS HUMAN MILIN NOVO (INHJ)		0,00	51,14												
INS HUMAN MTK SANOFI (INHJ)	6,41	0,09	51,14							50,88	87,12		49,53	89,81	
INS HUMAN NOVO (INHJ)	1.349,11	19,95	51,05							52,17	89,81		52,17	89,81	
INS HUMAN SANOFI (INHJ)	1.069,50	15,82	31,10							52,17	89,81		52,17	89,81	
INS HUMAN WESTEN LILLY (INHJ)	4,88	0,07	15,28							44,20	76,20		76,20	84,36	
INS HUMAN WESTEN NOVO (INHJ)	19,35	0,29	15,21							50,80	87,11		87,02	87,12	
INS HUMAN WESTEN SANOFI (INHJ)	8,41	0,12	14,92												
INS LISPRO ACA LILLY (INLI)	11,18	0,17	14,80												
INS LISPRO AXICORP LILLY (INLI)	13,01	0,19	14,63												
INS LISPRO BC (INLI)	168,36	2,49	14,44							68,64	124,84		68,64	124,84	
INS LISPRO BERAG LILLY (INLI)	1,95	0,03	11,95							62,72	107,72		64,49	107,72	
INS LISPRO CC LILLY (INLI)	0,18	0,00	11,82							64,51	107,74		56,13	106,96	
INS LISPRO EMRA LILLY (INLI)	11,90	0,18	11,92							58,37	108,21		64,51	108,86	
INS LISPRO EURIM LILLY (INLI)	16,37	0,24	11,74							62,75	109,56		68,64	124,84	
INS LISPRO GERKE LILLY (INLI)	5,42	0,08	11,50												
INS LISPRO KOHL LILLY (INLI)	16,08	0,24	11,42												
INS LISPRO LILLY (INLI)	703,17	10,40	11,18												
INS LISPRO MILIN LILLY (INLI)	0,07	0,00	0,78												
INS LISPRO MTK LILLY (INLI)	29,39	0,43	0,78												
INS LISPRO VERON LILLY (INLI)	0,33	0,00	0,35												
INS LISPRO WESTEN LILLY (INLI)	23,05	0,34	0,34												
Summen (Vo in Tsd.)	6.761,75			0,00	0,00	0,00	6,53	5,90		361,91	1.023,39	1,92	124,08	688,18	140,52
Anteilswerte (%)				0,00	0,00	0,00	0,10	0,09		5,35	15,14	0,03	1,83	10,18	2,08

GKV-Spitzenverband, Arzneimittel-Festbeträge

Preis-Produktstand: 01.05.2011 (AVP)

Preisübersicht zu Festbetragsgruppe Humaninsulin und Analoga, Gruppe 2
Verordnungen (n Tsd.): 6.761,7 (Basis 2010)
Umsatz (n Mio. EURO): 662,2

Wirkstärke (wg) Darreichungsform Packingungsgröße Präparat	Vo in Tsd		1 USU3 30		1 USU4 30		1 USU5 30	
	%isol.	%skum.						
INS ASPART ACA NOVO (INAS)	7,87	0,12	100,00					
INS ASPART AXICORP NOVO (INAS)	9,42	0,14	99,88					
INS ASPART BERAG NOVO (INAS)	8,00	0,12	99,74					
INS ASPART CC NOVO (INAS)	0,30	0,00	99,63					
INS ASPART EMRA NOVO (INAS)	5,99	0,09	99,62					
INS ASPART EURIM NOVO (INAS)	14,37	0,21	99,53					
INS ASPART GERKE NOVO (INAS)	6,71	0,10	99,32					
INS ASPART KOHL NOVO (INAS)	37,18	0,55	99,22					
INS ASPART MILIN NOVO (INAS)		0,00	98,67					
INS ASPART MTK NOVO (INAS)	3,66	0,05	98,67					
INS ASPART NOVO (INAS)	688,81	10,19	98,62					
INS ASPART VERON NOVO (INAS)	0,26	0,00	88,43					
INS ASPART WESTEN NOVO (INAS)	25,57	0,38	88,43					
INS DETEMIR CC NOVO (INDE)	0,01	0,00	88,05					
INS DETEMIR NOVO (INDE)	335,32	4,96	88,05					
INS GLARGIN CC SANOFI (INGA)	0,02	0,00	83,09					
INS GLARGIN SANOFI (INGA)	139,00	2,06	83,09					
INS GLULISIN ACA SANOFI (INGU)	0,05	0,00	81,03					
INS GLULISIN BERAG SANOFI (INGU)	0,40	0,01	81,03					
INS GLULISIN CC SANOFI (INGU)	0,13	0,00	81,03					
INS GLULISIN EMRA SANOFI (INGU)	1,77	0,03	81,02					
INS GLULISIN EURIM SANOFI (INGU)	0,85	0,01	81,00					
INS GLULISIN GERKE SANOFI (INGU)	0,35	0,01	80,99					
INS GLULISIN KOHL SANOFI (INGU)	1,70	0,03	80,98					
INS GLULISIN SANOFI (INGU)	56,37	0,83	80,96					
INS HUMAN ACA NOVO (INHU)	2,03	0,03	80,12					
INS HUMAN ACA SANOFI (INHU)	2,46	0,04	80,09					
INS HUMAN AXICORP NOVO (INHU)	19,68	0,29	80,06					
INS HUMAN AXICORP SANOFI (INHU)	5,37	0,08	79,76					
INS HUMAN BC (INHU)	881,85	13,04	79,69					
INS HUMAN BERAG NOVO (INHU)	5,01	0,07	66,64					
INS HUMAN BRAUNMEL (INHU)	302,47	4,47	66,57					
INS HUMAN CC NOVO (INHU)	0,60	0,01	62,10					
INS HUMAN CC SANOFI (INHU)	0,03	0,00	62,09					
INS HUMAN EMRA LILLY (INHU)	2,71	0,04	62,09					
INS HUMAN EMRA NOVO (INHU)	74,28	1,10	62,05					
INS HUMAN EMRA SANOFI (INHU)	3,03	0,04	60,95					
INS HUMAN EURIM LILLY (INHU)	6,84	0,10	60,90					
INS HUMAN EURIM NOVO (INHU)	63,56	0,94	60,80					
INS HUMAN EURIM SANOFI (INHU)	21,34	0,32	59,86					

GKV-Spitzenverband, Arzneimittel-Festbeträge

Preis-/Produktstand: 01.05.2011 (AVP)

Preisübersicht zu Festbetragsgruppe Humaninsulin und Analoga, Gruppe 2
Verordnungen (in Tsd.): 6.761,7 (Basis 2010)
Umsatz (in Mio. EURO): 662,2

Wirkstärke (wvg) Darreichungsform Packingungsgröße Präparat	Vo in Tsd			1		
	%isol.	%cum.		1 US3 30	1 US4 30	1 US5 30
INS HUMAN GERKE NOVO (INHJ)	17,03	0,25	59,55			
INS HUMAN GERKE SANOFI (INHJ)	3,04	0,05	59,30			
INS HUMAN KOHL LILLY (INHJ)	32,56	0,48	59,25			
INS HUMAN KOHL NOVO (INHJ)	69,50	1,03	58,77			
INS HUMAN KOHL SANOFI (INHJ)	29,51	0,44	57,74			
INS HUMAN LILLY (INHJ)	416,64	6,16	57,30			
INS HUMAN MILIN NOVO (INHJ)		0,00	51,14			
INS HUMAN MTK SANOFI (INHJ)	6,41	0,09	51,14			
INS HUMAN NOVO (INHJ)	1,349,11	19,95	51,05			
INS HUMAN SANOFI (INHJ)	1,069,50	15,82	31,10	89,81	89,81	89,81
INS HUMAN WESTEN LILLY (INHJ)	4,88	0,07	15,28			
INS HUMAN WESTEN NOVO (INHJ)	19,35	0,29	15,21			
INS HUMAN WESTEN SANOFI (INHJ)	8,41	0,12	14,92			
INS LISPRO ACA LILLY (INLJ)	11,16	0,17	14,80			
INS LISPRO AXICORP LILLY (INLJ)	13,01	0,19	14,63			
INS LISPRO BC (INLJ)	168,36	2,49	14,44			
INS LISPRO BERAG LILLY (INLJ)	1,95	0,03	11,95			
INS LISPRO CC LILLY (INLJ)	0,18	0,00	11,92			
INS LISPRO EMRA LILLY (INLJ)	11,90	0,18	11,92			
INS LISPRO EURIM LILLY (INLJ)	16,37	0,24	11,74			
INS LISPRO GERKE LILLY (INLJ)	5,42	0,08	11,50			
INS LISPRO KOHL LILLY (INLJ)	16,06	0,24	11,42			
INS LISPRO LILLY (INLJ)	703,17	10,40	11,18			
INS LISPRO MILIN LILLY (INLJ)	0,07	0,00	0,78			
INS LISPRO MTK LILLY (INLJ)	29,39	0,43	0,78			
INS LISPRO VERON LILLY (INLJ)	0,33	0,00	0,35			
INS LISPRO WESTEN LILLY (INLJ)	23,05	0,34	0,34			
Summen (Vo in Tsd.)	6.761,75			4,94 0,07	3,07 0,05	2,36 0,03
Anteilswerte (%)						

GKV-Spitzenverband, Arzneimittel-Festbeträge

Preis-/Produktstand: 01.05.2011 (AVP)

Erläuterungen zur Erstellung von Literaturlisten als Anlage Ihrer Stellungnahme

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

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

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

Bitte verwenden Sie diese Tabellenstruktur unverändert inklusive der vorgegebenen Feldbezeichnungen.

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

Literaturliste [Institution/Firma] Niereninsuffizienz

	Nr.	Feldbezeichnung	Text
<i>Beispiel für Zeitschriften-artikel</i>	1	AU:	National Guideline Clearinghouse; National Kidney Foundation
		TI:	Clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure
		SO:	Am J Kidney Dis / 35/6 Suppl 2 (S1-140) /2000/
<i>Beispiel für Buchkapitel</i>	2	AU:	Druml W
		TI:	Ernährung bei Krankheiten der Niere. In: Stein J, Jauch KW (Ed) . Praxishandbuch klinische Ernährung und Infusionstherapie
		SO:	Berlin: Springer. 2003. S. 521-38
<i>Beispiel für Buch</i>	3	AU:	Stein J; Jauch KW (Eds)
		TI:	Praxishandbuch klinische Ernährung und Infusionstherapie
		SO:	Berlin: Springer. 2003
<i>Beispiel für Internetdokument</i>	4	AU:	National Kidney Foundation
		TI:	Adult guidelines. Maintenance Dialysis. Nutritional Counseling and Follow-Up
		SO:	http://www.kidney.org/professionals/doqi/doqi/nut_a19.html
<i>Beispiel für HTA-Dokument</i>	5	AU:	Cummins C; Marshall T; Burls A
		TI:	Percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG) feeding in the enteral nutrition of dysphagic stroke patients
		SO:	Birmingham: WMHTAC.2000

Stellungnahmeverfahren zum Thema Festbetragsgruppenbildung

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

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

1.2 Mündliche Anhörung (Einladung)

Mit Datum vom 17. Oktober 2012 wurden die pharmazeutischen Unternehmer/ Organisationen, die berechtigt sind, zu einem Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses Stellung zu nehmen und eine schriftliche Stellungnahme abgegeben haben, zu der mündlichen Anhörung eingeladen.



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 12 06 06, 10596 Berlin

Stellungnahmeberechtigte
nach § 91 Abs. 9 S. 1 SGB V

gemäß § 91 SGB V
Unterausschuss
"Arzneimittel"

Besuchsadresse:
Wegelystraße 8
10623 Berlin

Ansprechpartner/in:
Birgit Hein
Abteilung Arzneimittel

Telefon:
030 275838210

Telefax:
030 275838205

E-Mail:
festbetragsgruppen@g-ba.de

Internet:
www.g-ba.de

Unser Zeichen:
Hn/nr

Datum:
17. Oktober 2012

**Sachverständigen-Anhörung gemäß § 91 Abs. 9 S. 1 SGB V zur Änderung
der Anlage IX und X der Arzneimittel-Richtlinie**

Sehr geehrte Damen und Herren,

nach § 91 Abs. 9 S. 1 SGB V i. V. m. 1. Kapitel § 12 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses ist vor einer Entscheidung des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie jedem, der berechtigt ist, zu einem Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses Stellung zu nehmen und eine schriftliche Stellungnahme abgegeben hat, in der Regel auch Gelegenheit zu einer mündlichen Stellungnahme zu geben.

Der Vorsitzende des zuständigen Unterausschusses Arzneimittel hat demzufolge zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage IX und X bezüglich der

**Festbetragsgruppenbildung
Humaninsulin und Analoga, Gruppe 1 und 2, in Stufe 2**

- Bildung der Gruppen:
Insulin (human), Insulin aspart, Insulin detemir, Insulin glargin,
Insulin glulisin, Insulin lispro

sowie zur Änderung der Anlage III bezüglich der Aufhebung der Verordnungseinschränkungen gemäß Nummer 33 und 33a

eine mündliche Anhörung anberaunt.

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

Die Anhörung findet statt

**am 6. November 2012
um 11:00 Uhr
im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses
Wegelystraße 8
10623 Berlin**

Zu dieser Anhörung laden wir Sie hiermit herzlich ein.

An der Anhörung können höchstens zwei Sachverständige der nach § 35 Abs. 2 SGB V Stellungnahmeberechtigten teilnehmen.

- Bitte teilen Sie uns bis zum 30. Oktober 2012 per E-Mail (festbetragsgruppen@g-ba.de) mit, ob Sie an der mündlichen Anhörung teilnehmen werden und benennen Sie in dem Fall bitte auch die teilnehmenden Personen.

Es steht Ihnen frei, auf Ihr mündliches Stellungnahmerecht zu verzichten.

Die mündliche Anhörung dient in erster Linie dazu, die sich aus der schriftlichen Stellungnahme ergebenden Fragen zu klären und neuere Erkenntnisse, die sich zeitlich nach Abschluss des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens ergeben haben, einzubringen. PowerPoint-Präsentationen sind jedoch leider nicht möglich.

- Wir möchten Sie darüber informieren, dass der Unterausschuss Arzneimittel nach erster Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen zum jetzigen Beratungsstand in Erwägung zieht, hinsichtlich Wirkungseintritt und Wirkdauer der Insuline zu differenzieren und drei Festbetragsgruppen zu bilden:

- Gruppe 1
Humaninsulin und Analoga, schnell wirkend, ausgenommen Durchstechflaschen, die für die Befüllung von Insulinpumpen zugelassen sind,
- Gruppe 2
Humaninsulin und Analoga, intermediär und lang wirkend,
- Gruppe 3
Humaninsulin und Analoga, intermediär wirkend kombiniert mit schnell wirkend.

Wir bitten Sie, diese Informationen bei Ihrer Vorbereitung zur mündlichen Anhörung zu berücksichtigen.

Eine Wegbeschreibung zum Gemeinsamen Bundesausschuss ist als Anlage beigelegt.

Für Rückfragen stehen wir Ihnen gerne zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen



i. A. Birgit Hein
Referentin

2. Übersicht der eingegangenen Stellungnahmen

2.1 Schriftliches Stellungnahmeverfahren

Stellungnahmeberechtigte Organisationen	Eingangsdatum
Berlin-Chemie AG	28.10.2011
Lilly Deutschland GmbH	02.11.2011
Novo Nordisk Pharma GmbH	31.10.2011
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH	02.11.2011

Nicht stellungnahmeberechtigte Organisationen	Eingangsdatum
Roche Pharma AG	02.11.2011

Verfristet eingegangene Unterlagen

Organisation	Eingangsdatum
Lilly Deutschland GmbH	16.03.2012
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH	06.12.2012

2.2 Teilnehmer an der mündlichen Anhörung

Firma/Institution	Teilnehmer
Berlin-Chemie AG	Annika Eicke Dr. Roger Limberg
Lilly Deutschland GmbH	Dr. Oliver Bachmann Prof. Dr. Beate Kretschmer
Novo Nordisk Pharma GmbH	Monika Fenzau Dr. Dagmar Westrup
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH	Dr. Johannes Knollmeyer Prof. Dr. W. D. Paar

3. Auswertung des Stellungnahmeverfahrens

3.1 Schriftliches Stellungnahmeverfahren

3.1.1 Rechtliche Einwände gegen die Bildung der Festbetragsgruppe

1. Einwand:

Rechtmäßigkeit der Festbetragsgruppenbildung

„Die verfassungsrechtliche Legitimation der Bildung von Festbeträgen liegt in der Verbesserung der Wirtschaftlichkeit der Versorgung der Patienten mit Arzneimitteln, wie sie auch in § 12 SGB V ihren Niederschlag gefunden hat. Das vom G-BA derzeit angewandte Festbetragssystem ist für die Insulinanaloga keinesfalls geeignet, den gesamtwirtschaftlichen Nutzen der Insulinanaloga angemessen abzubilden. Die Ursache liegt darin, dass die vom GKV-Spitzenverband in einem rechnerischen Verfahren ermittelte Festbetragshöhe sich lediglich an den gelisteten Apothekenverkaufspreisen im Markt, den verordneten Packungen und den Packungsgrößen sowie der kleinsten zugelassenen Applikationsfrequenz der inkludierten Wirkstoffe orientiert. Eine Verringerung von wirkstoffassoziierten Folgekosten oder eine Betrachtung der Gesamtbehandlungskosten pro Patient findet in dem Verfahren der Festbetragsfestsetzung überhaupt nicht statt. Mit Schreiben vom 21.05.2010 hatte das Bundesministerium für Gesundheit (BMG) darauf hingewiesen, dass nach der Verfahrensordnung des G-BA zur Bewertung der Wirtschaftlichkeit bei vergleichbarem therapeutischen Nutzen gegebenenfalls die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu bewerten sind. Gerade für Insulin glargin konnte aber in vielen Studien gezeigt werden, dass der wirtschaftliche Vorteil darin besteht, dass bei Verwendung von Insulin glargin von den Krankenkassen zu tragende Gesamtkosten nicht erhöht sind, da sich die Begleitkosten vermindern.

[...]

Auch das Festbetragssystem dient dazu, dem Wirtschaftlichkeitsgebot i. S. v. § 12 SGB V Rechnung zu tragen und das Angebot an Arzneimitteln transparent zu machen. Führt die Bildung eines Festbetrags dazu, dass wirtschaftliche Versorgungsalternativen für die Patienten tatsächlich in geringem statt verstärktem Ausmaß zur Verfügung stehen, darf ein derartiger Festbetrag nicht auf diese Wirkstoffe ausgedehnt werden. Dies gilt erst recht, wenn – wie hier – der Beleg der Wirtschaftlichkeit eines Wirkstoffs mit Hilfe der Instrumente evidenzbasierter Medizin sowie vertraglicher Regelungen zwischen den gesetzlichen Krankenkassen und den Arzneiherstellern als belegt angesehen werden muss.

[...]

Für die Patienten, die derzeit vom Verordnungs Ausschluss aufgrund gravierender Risikofaktoren zu Recht ausgenommen wurden, ergibt sich durch die Festbetragsregelung eine eklatante Schlechterstellung. Dies gilt besonders für Patienten, die aus medizinischen Gründen unter die Ausnahmeregelung fallen, aber auch für solche Patienten, deren Versorgung derzeit durch den Abschluss von Rabattverträgen gewährleistet ist: Während derzeit eine – mit Ausnahme der Zuzahlungsbeträge – vollständige Erstattung im GKV-System erfolgt, wäre dies mit der Festbetragsregelung nicht mehr gewährleistet. Hier wäre eine Erstattung nur noch bis zum Festbetrag möglich, die darüber hinaus gehenden Kosten wären vom Patienten selbst zu tragen.“

Bewertung:

Nach § 92 Abs. 2 Satz 11 SGB V kann der G-BA die Verordnung eines Arzneimittels nur einschränken oder ausschließen, wenn die Wirtschaftlichkeit nicht durch einen Festbetrag nach § 35 oder durch die Vereinbarung eines Erstattungsbetrages nach § 130b hergestellt werden kann. Damit räumt der Gesetzgeber der Bildung einer Festbetragsgruppe den Vorrang vor Verordnungseinschränkungen und –ausschlüssen ein, soweit eine Gruppenbildung möglich ist und die Wirtschaftlichkeit eines Arzneimittels daher auf diesem Weg sichergestellt werden kann (BT-Drucks. 17/2413, S. 28). Die Vorschrift ist letztlich Ausfluss der dem G-BA bei Entscheidungen über Verordnungseinschränkungen und –ausschlüssen obliegenden Verhältnismäßigkeitsabwägung unter den zur Verfügung stehenden Steuerungsinstrumenten. Vor diesem Hintergrund hat das BMG bereits in seinen Schreiben zur Nichtbeanstandung von Beschlüssen zur Verordnungseinschränkung schnell und lang wirkender Insulinanaloga (z. B. Schreiben zum Beschluss zu lang wirkenden Insulinanaloga bei Typ 2 Diabetes vom 25. Juni 2010) darauf hingewiesen, dass der G-BA eine Festbetragsgruppenbildung umfassend zu prüfen hat.

Diese Prüfung ist nach Vorliegen aller Abschlussberichte zu schnell und lang wirkenden Insulinanaloga erfolgt und das Stellungnahmeverfahren eingeleitet worden.

Ausgangspunkt für die Festbetragsgruppenbildung nach § 35 Abs. 1 Satz 2 Nr. 2 SGB V ist die pharmakologisch-therapeutische Vergleichbarkeit der einbezogenen Wirkstoffe. Auf Grundlage der vom G-BA ermittelten Vergleichsgrößen wird vom GKV-Spitzenverband der Festbetrag festgesetzt. Dabei muss der Festbetrag im Allgemeinen, nicht aber im individuellen Einzelfall, eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche sowie in der Qualität gesicherte Versorgung gewährleisten. Um einen wirksamen Preiswettbewerb auszulösen haben sie sich an möglichst preisgünstigen Versorgungsmöglichkeiten auszurichten. In dieser Systematik ist die vom Stellungnehmer angeführte Betrachtung der Gesamtbehandlungskosten pro Patient oder mögliche Verringerung wirkstoffassoziierter Folgekosten grundsätzlich nicht zu berücksichtigen.

Jedenfalls war für die Beurteilung der Wirtschaftlichkeit der Insulinanaloga im Rahmen der Regelungen zu Verordnungseinschränkungen und –ausschlüssen maßgeblich, dass diese bei einem vergleichbaren therapeutischen Nutzen ggü. Humaninsulinen die unwirtschaftlichere Behandlungsmöglichkeit darstellen. Da das angestrebte Behandlungsziel mit Humaninsulin ebenso zweckmäßig aber kostengünstiger zu erreichen ist, wurde die Verordnung von Insulinanaloga unter Berücksichtigung der Maßgaben des Wirtschaftlichkeitsgebotes ausgeschlossen, solange damit Mehrkosten verbunden sind. Damit hat der G-BA vermeintliche wirtschaftliche Vorteile für Insulin glargin anhand der vorgelegten Unterlagen nicht nachvollziehen können. Die Bewertung gesundheitsökonomischer Studien ist Gegenstand einer Kosten-Nutzen-Bewertung; diese Studien sind jedoch für die Festbetragsgruppenbildung nicht als relevantes Erkenntnismaterial heranzuziehen, soweit sie keine Aussagen zu den für eine Festbetragsgruppenbildung relevanten Fragestellungen unter dem Gesichtspunkt des therapeutischen Nutzens enthalten.

Das Wirtschaftlichkeitsgebot i. S. v. § 12 SGB V steht der Festbetragsgruppenbildung auch nicht unter dem Blickwinkel der Zurverfügungstellung wirtschaftlicher Versorgungsalternativen entgegen. Die Sicherstellung einer für die Therapie hinreichenden Arzneimittelauswahl hat nur soweit wie möglich zu erfolgen und kann auch dazu führen, dass lediglich ein einziges therapiegerechtes Arzneimittel zum Festbetrag zur Verfügung steht (BSG, Urt. v. 1. März 2011 – Az.: B 1 KR 10/10 R, Rn. 89).

Die Prüfung, ob ein Festbetrag gebildet werden kann, erfolgt auch unabhängig von Rabattverträgen zwischen pharmazeutischen Unternehmen und Krankenkassen. Im Rahmen der

Festbetragsgruppenbildung werden Wirtschaftlichkeitsreserven auf der Gruppenebene und nicht produktspezifisch realisiert. Dabei dient die Festbetragsfestsetzung einer für die Versicherten allgemeinverbindlichen Festlegung von Erstattungshöchstgrenzen. Rabattverträge bleiben demzufolge von der Festbetragsregelung unberührt, soweit hierdurch Mehrkosten der Überschreitung des Festbetrages ausgeglichen werden sollen (§ 31 Abs. 2 Satz 3 SGB V).

Zu den Ausnahmetatbeständen in den Regelungen in Anl. III AM-RL siehe Bewertung zu Einwand 3.

2. Einwand:

Fehlende Spruchreife

„Der G-BA darf seine Entscheidung zur Festbetragsgruppenbildung erst dann treffen, wenn er den Sachverhalt vollständig ermittelt hat. Im Zuge des Verordnungsausschlusses für die kurzwirkenden Insulinanaloga hat das BMG in seinem Beanstandungsschreiben vom 25.06.2010 auf Seite 2 ausgeführt, dass es erwartet, dass der G-BA die Einbeziehung der Insulinanaloga in eine Festbetragsgruppe bei Vorliegen neuer Nutzenbewertungen des IQWiG umfassend prüft.

Daraus kann nicht hergeleitet werden, dass der Festbetrag grundsätzlich einem Verordnungsausschluss vorzuziehen ist, wie es nun auch § 92 Abs. 2 Satz 11 SGB V ausdrücklich vorsieht: § 92 SGB V legt eine umgekehrte Rangfolge zwischen Festbetrag und Verordnungsausschluss fest.[...]

In Anwendung dieser sozialrechtlichen Rangfolge und auch den früheren Hinweisen des BMG folgend hätte der G-BA von einem Verordnungsausschluss absehen und die Wirkstoffe direkt einer Festbetragsregelung unterwerfen müssen.[...]

Da das damalige Beanstandungsschreiben des BMG bestandskräftig geworden ist und der G-BA als Institution des öffentlichen Rechts einem rechtmäßigen Verwaltungshandeln verpflichtet ist, kann die lange Untätigkeit des G-BA trotz des klaren Regelungsauftrages des BMG als Rechtsaufsichtsinstanz nur so verstanden werden, dass der G-BA offensichtlich aufgrund der vorliegenden Abschlussberichte und den von den Herstellern eingereichten Stellungnahmen noch nicht von einer endgültig geklärten Entscheidungsgrundlage ausging, denn sonst hätte das Festbetragsverfahren schon weit früher eingeleitet werden müssen.[...]

Durch Beschluss vom 21.02.2008 wollte der G-BA einen Verordnungsausschluss für kurzwirkende Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1 herbeiführen. Diesen Beschluss beanstandete das BMG mit Schreiben vom 08.05.2008 [...]. Über eine etwaige Klageerhebung des G-BA gegen diese Beanstandung des BMG ist uns nichts bekannt, so dass wir davon ausgehen, dass die Beanstandung in Bestandskraft erwachsen ist. Am 09.02.2010 leitete der G-BA ein erneutes Stellungnahmeverfahren zu einem vergleichbaren Beschluss ein. Es ist nicht dokumentiert, dass es nach der Einleitung des Stellungnahmeverfahrens zu einer erneuten Beschlussfassung des G-BA gekommen ist. Auch dies belegt, dass offensichtlich die Bewertung der kurzwirkenden Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1 noch offen ist. [...]

Es stellt sich aber die Frage, ob der G-BA hier aufgrund der vorliegenden Unterlagen selbst eine "Spruchreife" herstellen könnte. Dies setzt voraus, dass der G-BA die Bewertung hätte zu Ende führen und seine den Beschluss tragenden Gründe auch für eine Nachprüfung offen legen müsste. Da das BSG den IQWiG-Empfehlungen den Status der Rechtsvermutung der

Richtigkeit einräumen möchte, stellt sich die Frage, ob der G-BA auf der Grundlage der vorliegenden IQWiG-Berichte nach einer Plausibilitätsprüfung diese Entscheidungsgründe zugrunde legen könnte. Dies scheidet aber aufgrund einer Reihe von Gründen aus:

Zum einen sind noch mehrere Klageverfahren gegen die IQWiG/G-BA-Bewertung zu den kurz- und langwirkenden Insulinanaloga bei Diabetes mellitus Typ 2 anhängig. Darin werden relevante und erhebliche Einwände gegen die Bewertung vorgetragen. Diese Vorbehalte sind bisher gerichtlich noch nicht entschieden, so dass unter diesem Gesichtspunkt hier eindeutige Bedenken gegen eine Spruchreife bestehen. Darüber hinaus sind die Abschlussberichte des IQWiG teilweise so alt, dass die Bewertung aktualisiert werden muss. Der G-BA muss also das gesamte neue Erkenntnismaterial aufbereiten und auch die fehlerhaft nicht berücksichtigten Studien und Metaanalysen bewerten [...].“

Bewertung:

Der G-BA hat nach Vorliegen aller Abschlussberichte zu schnell und lang wirkenden Insulinanaloga die Bildung einer Festbetragsgruppe umfassend geprüft und ist zu dem Ergebnis gekommen, dass eine Festbetragsgruppenbildung möglich ist. Dabei war dem G-BA ein – von der Rechtsprechung anerkannter – angemessener Überprüfungszeitraum im Hinblick auf die Frage einzuräumen, ob in der Gesamtschau auch aller Abschlussberichte des IQWiG zu schnell und langwirkenden Insulinanaloga die Wirtschaftlichkeit der (Human- und Analog-) Insuline durch eine Festbetragsgruppenbildung sichergestellt werden kann. Der G-BA hat dabei kein Erkenntnismaterial verifiziert, das einer Festbetragsgruppenbildung entgegensteht. Das Stellungnahmeverfahren wurde infolgedessen eingeleitet. Zu den lang wirkenden und kurz wirkenden Insulinanaloga bei Diabetes mellitus Typ 1 hat der G-BA bislang aufgrund der möglichen Festbetragsgruppenbildung, die einer Verordnungseinschränkung oder einem –ausschluss nach den gesetzlichen Regelungen vorzuziehen ist, keine Beschlüsse zur Änderung der AM-RL gefasst.

Der Festbetragsgruppenbildung steht auch nicht entgegen, dass die Beschlüsse über die Verordnungseinschränkungen der kurz- und langwirkenden Insulinanaloga der gerichtlichen Überprüfung unterliegen. Die Klagen gegen vorgenannte Entscheidungen entfalten keine Suspensivwirkung, so dass sie eine nachgängige Entscheidung des G-BA auch auf Basis der IQWiG-Abschlussberichte über die Nutzenbewertung der Insulinanaloga nicht tangieren. Die Festbetragsgruppenbildung dient, wie auch mit den in Bezug genommenen Schreiben des BMG intendiert, der Ablösung der Verordnungseinschränkungen. Mit den möglichen Einwänden etwa gegen die Bewertung des IQWiG hat der G-BA sich bereits im Rahmen vorgenannter Beschlussfassungen umfassend auseinandergesetzt; diese Bewertung wird gleichsam transferiert und auch der Festbetragsgruppenbildung zugrunde gelegt.

Ergänzend werden im Rahmen des vorliegenden Stellungnahmeverfahrens Studien im Hinblick auf den Nachweis einer therapeutischen Verbesserung, die nach Vorliegen der IQWiG-Abschlussberichte abgeschlossen wurden, in die Bewertung einbezogen.

3. Einwand:

In Kraft befindliche und geplante Ausnahmeregelungen für die Verordnung von Insulinanaloga in der AM-RL

„Wie in der Arzneimittelrichtlinie (AM-RL) anerkannt, gibt es innerhalb des gemeinsamen Anwendungsgebietes Diabetes mellitus relevante Patientengruppen, für die eine Behandlung mit Insulinanaloga erforderlich ist, um eine dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse genügende Versorgung zu gewährleisten. Sollten die Patienten das von ihnen benötigte Arzneimittel nicht ohne Aufzahlung erhalten können, ist dies faktisch mit einer Leistungseinschränkung gleichzusetzen. Ein Ausschluss medizinisch notwendiger Leistungen ist jedoch - nicht zuletzt auch in Anbetracht der zur erwartenden minimalen Einsparungen - unverhältnismäßig und deshalb abzulehnen.

Mit den bereits in Kraft getretenen bzw. geplanten Regelungen erkennt der G-BA an, dass es innerhalb des gemeinsamen Anwendungsgebietes Diabetes mellitus relevante Patientengruppen gibt, für die eine zweckmäßige Arzneimitteltherapie nicht mit Humaninsulin möglich ist. Vielmehr ist eine Behandlung mit Insulinanaloga erforderlich, um eine dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse genügende Versorgung zu gewährleisten. Demnach besteht für diese Patienten ein Zusatznutzen; Insulinanaloga stellen eine medizinisch notwendige Verordnungsalternative dar.

Die jüngste Festbetragsentscheidung des Bundessozialgerichts eröffnet zwar die Möglichkeit einer Kostenübernahme durch gesetzliche Krankenkassen für über dem Festbetrag liegende Mehrkosten in „*atypische Einzelfällen*“ (BSG vom 01.03.2011 - B 1 KR 10/10 R. Rn. 27).

Allerdings handelt es sich bei den in Nr. 33 und 33a Anlage III AM-RL genannten Fällen nicht um unvorhersehbare Ausnahmen, sondern vielmehr um bekannte und genau definierte Patientengruppen, bei denen schon im Vorhinein eine erkennbare medizinische Versorgungsnotwendigkeit bestehen.“

Bewertung:

Insulinanaloga sind nicht nach § 35 Abs. 1 Satz 3 HS 1 SGB V von der Gruppenbildung auszunehmen. Danach müssen Therapiemöglichkeiten gewährleistet werden und medizinisch notwendige Verordnungsalternativen zur Verfügung stehen. Dass der G-BA Ausnahmen vom Verordnungs Ausschluss wegen Unwirtschaftlichkeit vorgesehen hat, steht dem nicht entgegen, da die Ausnahmeregelungen ihrerseits der Konkretisierung des § 31 Abs. 1 Satz 4 SGB V dienen. Der G-BA hat daher in diesem Zusammenhang auch nicht festgestellt, dass es innerhalb des gemeinsamen Anwendungsgebietes Diabetes mellitus relevante Patientengruppen gibt, „für die eine zweckmäßige Arzneimitteltherapie nicht mit Humaninsulin möglich ist“.

Nach dem 4. Kapitel § 24 Abs. 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA können als medizinisch notwendige Verordnungsalternativen auch Arzneimittel aus anderen Wirkstoffgruppen oder auch Maßnahmen, die auch ohne Arzneimitteltherapie zur Erreichung des therapeutischen Ziels führen, zur Verfügung stehen. Insulinanaloga sind zur Behandlung von Versicherten für die ärztliche Therapie bestimmter Erkrankungen nicht generell oder auch nicht nur in bestimmten, nicht seltenen Konstellationen unverzichtbar (vgl. zur Unverzichtbarkeit BSGE 94, 1ff).

Die Festbetragsfestsetzung gilt jeweils für eine Gruppe von Arzneimitteln (§ 35 Abs. 1 S. 2 SGB V) und setzt hierfür die Geldbeträge fest, mit denen einerseits eine ausreichende medizinische Versorgung gewährleistet, andererseits aber ein Preiswettbewerb unter den Herstellern ermöglicht werden soll (§ 35 Abs. 5 S. 1 und 2 SGB V). Die gesetzlich vorgegebenen Kriterien der Festbetragsfestsetzung sind nicht an den individuellen Verhältnissen des ein-

zelen Patienten ausgerichtet, sondern orientieren sich in generalisierender Weise an allen Versicherten (*vgl näher BSGE 107, 287 = SozR 4-2500 § 35 Nr 4, RdNr 26*). Dementsprechend sind die Festbeträge so festzusetzen, dass sie lediglich "im Allgemeinen" eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche sowie in der Qualität gesicherte Versorgung gewährleisten (§ 35 Abs 5 S 1 SGB V). Demzufolge garantiert die Festbetragsregelung auf Grundlage des § 35 SGB V für die Versicherten im Wesentlichen eine Gleichbehandlung, indem sie die Rechtsgrundlage schafft, um typische Fälle in Gruppen zusammenzufassen (dazu ausführlich BSG, Urteil vom 03.07.2012 – Az.: B 1 KR 22/11 R, Rn. 15 zitiert nach Juris).

Der G-BA hat folgende Ausnahmetatbestände in den bestehenden Regelungen zum Verordnungsausschluss von Insulinanaloga festgelegt:

Schnell wirkende Insulinanaloga bei Diabetes mellitus Typ 2:

- Patienten mit Allergie gegen den Wirkstoff Humaninsulin
- Patienten, bei denen trotz Intensivierung der Therapie eine stabile Stoffwechsellage mit Humaninsulin nicht erreichbar ist, dies aber mit schnell wirkenden Insulinanaloga nachweislich gelingt
- Patienten, bei denen aufgrund unverhältnismäßig hoher Humaninsulindosen eine Therapie mit schnell wirkenden Insulinanaloga im Einzelfall wirtschaftlicher ist.

Lang wirkende Insulinanaloga bei Diabetes mellitus Typ 2:

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

Folgende Ausnahmetatbestände waren vom G-BA in den beiden bereits eingeleiteten Stellungnahmeverfahren vorgesehen:

Schnell wirkenden Insulinanaloga bei Diabetes mellitus Typ 1:

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

Lang wirkenden Insulinanaloga bei Diabetes mellitus Typ 1:

- Allergie gegen Humaninsulin

Diese Ausnahmetatbestände konkretisieren medizinische Einzelfälle, in denen gemäß § 31 Abs. 1 Satz 4 SGB V Arzneimittel, die aufgrund der AM-RL von der Versorgung ausgeschlossen sind, ausnahmsweise mit Begründung verordnet werden können. Es handelt sich

hierbei nicht um vorherbestimmbare, abgrenzbare und quantifizierbare Patientengruppen, sondern um individuelle Fallkonstellationen. Eine dem § 31 Abs. 1 vergleichbare Ausnahmeregelung gibt es für Festbeträge nicht. Vielmehr bleiben im Rahmen der Festbetragsregelung alle Arzneimittel verordnungsfähig, auch wenn der Preis eines Arzneimittels den Festbetrag übersteigt. Nur wenn in einem atypischen Einzelfall aufgrund ungewöhnlicher Individualverhältnisse nachweisbar keine ausreichende Versorgung zum Festbetrag möglich ist, greift die Leistungsbeschränkung auf den Festbetrag nicht ein (BSG 03.07.2012, Az: B 1 KR 11/22 R, Rn 16).

Kein in die vorliegende Festbetragsgruppe einbezogenes Arzneimittel ist für die ärztliche Therapie bestimmter Erkrankungen generell oder auch nur in bestimmten, nicht seltenen Konstellationen unverzichtbar.

Auf Basis der vorliegenden Daten einschließlich der IQWiG-Abschlussberichte gibt es bisher keine Belege dafür, dass Insulinanaloga einen therapeutischen Vorteil -auch nicht bezogen auf relevante Patientengruppen- haben. Der G-BA hat bei Insulin glargin aufgrund der Tragweite schwerer Hypoglykämien einen Hinweis auf einen Zusatznutzen als Ausnahmetatbestand umgesetzt. Ein bloßer Hinweis auf einen Zusatznutzen ist jedoch zum Nachweis einer therapeutischen Verbesserung gemäß § 35 Abs. 1 Satz 3, 2. Hs. SGB V i. V. m. Abs. 1b SGB V nicht geeignet. Nach 4. Kapitel § 25 Abs. 3 VerfO liegt eine therapeutische Verbesserung vor, wenn ein Arzneimittel einen therapierelevant höheren Nutzen als andere Arzneimittel dieser Wirkstoffgruppe hat und deshalb als zweckmäßige Therapie regelmäßig oder auch für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den anderen Arzneimitteln dieser Gruppe vorzuziehen ist. Dies trifft auf Basis der vorliegenden Daten für keines der Insulinanaloga zu. Ebenso wenig ergibt sich bei einem Vergleich der Fachinformationen ein therapeutisch relevanter Vorteil etwa für Insulin glargin. In der Fachinformation zu Insulin glargin (Lantus®) findet sich in Abschnitt 4.8 (Nebenwirkungen) zum Auftreten von Hypoglykämien die Angabe „sehr häufig“. In den Fachinformationen zu intermediär wirkenden Humaninsulinen (z. B. Protaphane®, Insuman® Basal) wird ausgeführt, dass keine genaue Häufigkeit angegeben werden kann. Damit ergibt sich auch aus der Fachinformation kein therapeutisch relevanter Vorteil für Insulin glargin.

- Lediglich in Einzelfällen kann trotz Intensivierung der Therapie die Situation auftreten, dass eine stabile Stoffwechsellage mit Humaninsulin nicht erreicht werden kann. In diesen Fällen ist zunächst die Insulinbehandlung einschließlich der Einhaltung des Therapiechemas durch den Patienten zu überprüfen und ggf. anzupassen. Ebenfalls kann in Einzelfällen im Rahmen einer intensivierten Insulintherapie auch nach den primär durchzuführenden Maßnahmen ein hohes Risiko für schwere Hypoglykämien bestehen bleiben. Behandlungsziel des Diabetes mellitus ist immer auch die Vermeidung schwerer Hypoglykämien. Hypoglykämien können bereits dadurch verhindert werden, dass bei einer intensivierten Insulintherapie zunächst die Therapieziele überprüft werden und eine individuelle Anpassung der Blutzuckerzielwerte vorgenommen wird. Es handelt sich bei den genannten Einzelfällen um tendenziell ungewöhnliche Fallkonstellationen.
- Eine Allergie vom Sofort-Typ kann sowohl gegenüber einem Humaninsulin als auch gegenüber einem Insulinanalogon auftreten. Es handelt sich um sehr seltene Ereignisse, die bei jeder Arzneimitteltherapie auftreten können und daher bei der Festbetragsgruppenbildung grundsätzlich nicht zu berücksichtigen sind.

- Der Ausnahmetatbestand zu Patienten, bei denen aufgrund unverhältnismäßig hoher Humaninsulindosen eine Therapie mit schnell wirkenden Insulinanaloga im Einzelfall wirtschaftlicher ist, erübrigt sich, weil dieser Sachverhalt von der Systematik der Festbetragsgruppenbildung nicht berührt wird.

4. Einwand:

Unzumutbarkeit des Beschlusses aufgrund der besonderen Bedürfnisse von Kindern und Jugendlichen

„In Bezug auf minderjährige Patienten mit Diabetes mellitus hat das BMG anerkannt, dass schnell wirkende Insulinanaloga einen Zusatznutzen gegenüber den Humaninsulinen haben. Insbesondere bei dieser Patientengruppe ist der über einen Festbetrag mögliche finanzielle Druck zur Therapieumstellung unzumutbar. Der vom Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) beschlossene Verordnungsaußchluss für schnell wirkende Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1 wurde deshalb vom Bundesministerium für Gesundheit (BMG) beanstandet und ist nach wie vor nicht in Kraft getreten.

Das daraufhin vom G-BA beim Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragte Ergänzungsgutachten (A08-01) entkräftet die Beanstandung des BMG nicht.

Trotzdem folgert der G-BA in den Tragenden Gründen zum Beschluss über die Einleitung eines Stimmnahmeverfahrens zum Ausschluss der schnell wirkenden Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1 vom 09.02.2010, dass der Beanstandung Rechnung getragen worden sei, weil das IQWiG zeigen konnte, dass Studien zur Umstellung von schnell wirkenden Insulinanaloga auf Humaninsulin auch bei Kindern möglich und von der Ethikkommission genehmigungsfähig wären. Aus dem Umstand, dass bei Abwägung von Probandensicherheit und medizinischem Erkenntnisgewinn die Durchführung einer Studie zur Umstellung von Kindern mit schnell wirkenden Insulinanaloga auf Humaninsulin ethisch noch vertretbar ist (vgl. § 40 Abs. 1 S. 3 Nr. 2 AMG), folgt indessen nichts für die verfassungsrechtliche Vertretbarkeit einer festbetragsinduzierten Therapieumstellung. Im Gegenteil, aus dem schon zitierten Urteil des Bundesverfassungsgerichts zu Festbeträgen (BVerfG vom 17.12.2002 - 1 BvL 28/95 u.a.) lässt sich entnehmen, dass eine Leistungseinschränkung unterhalb des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse verfassungsrechtlich nicht vom Festbetragsrecht gedeckt ist. Freilich ist hiermit nicht ausgesagt, dass Leistungseinschränkungen verfassungsrechtlich nicht zulässig sein können, § 35 SGB V enthält hierfür indessen nach der klaren verfassungsgerichtlichen Judikatur keine Ermächtigungsgrundlage.“

Bewertung:

Dem G-BA ist bei Zeitpunkt, Zuschnitt und Auswahl der Festbetragsgruppe ein gerichtlich nur eingeschränkt überprüfbares Gestaltungsermessen zuzugestehen (BSG, Urt. v. 01.03.2011 – Az.: B 1 KR 10/10 R, Rn. 38). Ausgehend von dieser Prämisse gibt es keine Anhaltspunkte dafür, dass es dem G-BA – wenn und soweit bei der Umsetzung die Regelungselemente des § 35 SGB V hinreichend Beachtung finden – verwehrt wäre, in bestimmten Therapie-segmenten oder bezogen auf bestimmte Patientenkollektive Wirtschaftlichkeitsreserven über eine Festbetragsgruppenbildung zu schöpfen. Eine hinreichende Verhältnis-

mäßigkeitsabwägung wird daher bereits auf Ebene des engmaschigen Prüfprogramms des G-BA anhand der Regelungselemente des § 35 SGB V gewährleistet, insbesondere unter dem Gesichtspunkt des Ausschlusses der Einschränkung von (unverzichtbaren) Therapiemöglichkeiten sowie der Verfügbarkeit medizinisch notwendiger Verordnungsalternativen. Dies gilt im Besonderen, als dass „Leistungseinschränkungen“ entgegen dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse durch die vorliegende Festbetragsgruppe gerade nicht induziert werden.

Im Einzelnen ergibt sich dies aus nachfolgenden Erwägungen:

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

Das BMG hat in seinem Schreiben vom 18. September 2008 deutlich gemacht, dass die der durch den G-BA vorzunehmenden Beurteilung der „Zumutbarkeit“ und „Eigenverantwortung“ zugrunde liegenden Sachverhalte wie die Problematik der Umstellung und Therapietreue vom IQWiG berücksichtigt werden sollten. Diese Punkte wurden vom IQWiG anhand der in den Studien präsentierten Ergebnisse z. B. zu Lebensqualität und Therapiezufriedenheit oder anderer valider Erkenntnisse einbezogen. Die Zielgrößen waren vorab definiert, valide Daten lagen jedoch für die Bewertung nicht vor.

Für die Patientengruppe der Kinder und Jugendlichen sind therapeutische Vorteile der schnell wirkenden Insulinanaloga, auch unter dem Aspekt der Verringerung von Nebenwirkungen, nicht belegt. Gleichzeitig erlaubt die arzneimittelrechtliche Zulassung der Analoginsuline keinen Rückschluss darauf, dass ausschließlich mit diesen Wirkstoffen besondere Patientenkollektive – hier Kinder und Jugendliche – zu erschließen sind. Daher kommt es unter diesem Blickwinkel auch nicht zu einer Einschränkung medizinisch notwendiger Verordnungsalternativen, die eine Therapieumstellung von vornherein ausscheiden lassen müssten.

3.1.2 Einwände zur pharmakologischen Vergleichbarkeit, chemischen Verwandtschaft und pharmakologisch therapeutischen Vergleichbarkeit

Soweit auf therapeutische Vorteile der Insulinanaloga Bezug genommen wird, wird auch auf die Ausführungen im Abschnitt „Einwände zur therapeutischen Verbesserung“ verwiesen.

5. Einwand:

„Der G-BA trennte die Bewertung nicht nur in Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2, sondern auch in die Vergleiche langwirksamer Insulinanaloga mit langwirksamem Humaninsulin und kurzwirksamen Insulinanaloga mit kurzwirksamem Humaninsulin.[...] Es ist also offensichtlich, dass der G-BA schon selbst erkannt hatte, dass nur Insuline mit gleicher Wirkdauer verglichen werden können. Die hier vorgeschlagene Zusammengruppierung von kurz-, intermediär- und langwirksamen Humaninsulinen und Analoga widerspricht somit auch der vom G-BA vertretenen Ansicht.“

Bewertung:

Dem Einwand wird durch einen hinsichtlich Wirkungseintritt und Wirkungsdauer differenzierten Zuschnitt der Festbetragsgruppen Rechnung getragen.

6. Einwand:

„In der Gruppe A10A werden Insuline nach ihrer therapeutischen Wirkungsdauer auf der 4. ATC-Ebene in verschiedene Klassen eingeteilt. Damit wird seitens WHO und DIMDI dem Umstand Rechnung getragen, dass sich die Wirkprinzipien und der darauf aufbauende klinische Einsatz der Insuline erheblich voneinander unterscheiden.[...]

Der ATC-Code und seine 4. Ebene als Gruppierungskriterium der Verfahrensordnung des G-BA liefert hier also einen Beleg dafür, dass die in diesem Anhörungsverfahren vorgeschlagene Gruppe Wirkstoffe mit unterschiedlichen Wirkungsverläufen und divergentem therapeutischen Einsatz gemeinsam gruppieren würde.“

Bewertung:

Nach 4. Kapitel § 19 Abs. 2 VerfO bildet der ATC-Code nur ein Aufgreifkriterium für die Feststellung der Vergleichbarkeit von Wirkstoffen. Es bedarf einer Bestätigung nach den Kriterien der maßgeblichen Rechtsvorschrift des § 35 Abs. 1 S. 2 Nr. 2 und 3 SGB V. Danach sind maßgebend für die Prüfung der pharmakologisch-therapeutischen Vergleichbarkeit von Wirkstoffen die pharmakologische Vergleichbarkeit, die chemische Verwandtschaft und schließlich die therapeutische Vergleichbarkeit anhand der Bewertungsgrundsätze des 4. Kapitel §§ 20 bis 22 VerfO.

Dem Einwand wird durch einen hinsichtlich Wirkungseintritt und Wirkungsdauer differenzierten Zuschnitt der Festbetragsgruppen Rechnung getragen.

7. Einwand:

„Die zentrale Bedeutung der medizinischen Austauschbarkeit für die Festbetragsgruppierung ergibt sich aus der Übertragung des § 35 SGB V Abs. 1 Satz 2 ("unterschiedliche Bioverfügbarkeiten wirkstoffgleicher Arzneimittel sind zu berücksichtigen, sofern sie für die Therapie bedeutsam sind") und dem § 14 der Verfahrensordnung des G-BA, der dies konkretisiert: "Ein Arzneimittel ist wegen seiner im Verhältnis zu anderen wirkstoffgleichen Arzneimittel unterschiedlichen Bioverfügbarkeiten dann für die Therapie bedeutsam, wenn es für Behandlung von Patienten durch ein anderes wirkstoffgleiches Arzneimittel nicht gleichwertig ersetzt werden kann." Da dies bereits für wirkstoffgleiche Arzneimittel gilt, wird deutlich, dass die therapeutische Austauschbarkeit erst recht bei wirkstoffungleichen Arzneimitteln eine wichtige Gruppierungsvoraussetzung darstellt.“

Bewertung:

Bei der Regelung in 4. Kapitel § 17 Verfo handelt es sich um eine Besonderheit der Festbetragsgruppenbildung der Stufe 1. Demnach hat der G-BA bei der Festbetragsgruppe nach § 35 Abs. 1 Satz 2 Nr. 2 SGB V keine für die Therapie bedeutsamen unterschiedlichen Bioverfügbarkeiten wirkstoffgleicher Arzneimittel zu berücksichtigen (BSG, Urt. v. 01.03.2011 – Az.: B 1 KR 10/10 R, Rn. 53). Stattdessen prüft der G-BA im Rahmen der Festbetragsgruppenbildung der Stufe 2 ergänzend, ob unter pharmakologisch-therapeutischen Gesichtspunkten bestimmte Wirkstoffe von der Gruppenbildung auszuschließen oder in Untergruppen zusammenzufassen sind.

Im Übrigen ist die Austauschbarkeit ein Kriterium der aut-idem-Regelung nach § 129 Abs. 1 S. 2 SGB V. Bei der Festbetragsgruppenbildung ist sie unerheblich. Denn der Begriff der Vergleichbarkeit nach § 35 Abs. 1 Satz 2 Nr. 2 SGB V bedeutet nicht Austauschbarkeit oder gar Identität der einbezogenen Wirkstoffe. Ziel der Festbetragsgruppenbildung der Stufe 2 ist es vielmehr, einen übergreifenden gemeinsamen Bezugspunkt mehrerer Wirkstoffe herzustellen (BSG, Urt. v. 01.03.2011 – Az.: B 1 KR 10/10 R, Rn. 48).

8. Einwand:

„Das Humaninsulinanalogon Insulin glargin unterscheidet sich von Humaninsulin durch den Austausch der Aminosäure Asparagin an Position 21 der A-Kette gegen Glycin sowie durch 2 zusätzliche Arginin-Moleküle am Ende der B-Kette. Als Resultat hat Insulin glargin eine geringe Löslichkeit im neutralen pH-Bereich. Im sauren pH-Bereich der Injektionslösung (pH 4) ist es vollständig löslich. Nach der Injektion in das Subkutangewebe wird die saure Lösung neutralisiert, was zur Bildung von Mikropräzipitaten führt, aus denen kontinuierlich geringe Mengen von Insulin glargin freigesetzt werden. Dies hat ein gleichmäßiges, berechenbares Konzentrations-Zeit-Profil ohne Spitzen und eine lang anhaltende Wirkdauer zur Folge (48) [...].

Während intermediär wirksame Insuline wie NPH-Insulin als Suspension vorliegen und daher vor der Injektion sorgfältig durchmischt werden müssen, um eine vollständige Resuspension zu erzielen, wird Insulin glargin ohne vorheriges Mischen injiziert. Wie eine Studie mit 109 Diabetikern unter NPH-Insulin zeigt, wird das Durchmischen der Suspension oft nicht sorgfältig genug durchgeführt, sodass eine erhöhte Variabilität der Insulindosierung resultieren kann (49). Eine weitere Studie kommt zu vergleichbaren Ergebnissen (50). Daher bringt die einfachere Handhabung von Insulin glargin zusätzliche Vorteile hinsichtlich Zuverlässigkeit und

Sicherheit der Therapie mit sich sowie ein geringeres Risiko für Hypo- oder Hyperglykämien (51).

Auch im Vergleich der langwirksamen Insulinanaloga zeigen sich deutliche Unterschiede.[...]

Insulin detemir hat eine niedrigere Affinität zum Insulinrezeptor und muss im Vergleich zu Humaninsulin in vierfacher Konzentration gegeben werden, um eine vergleichbare Wirkstärke zu erreichen. Dies ist bei der Handelsform von Insulin detemir berücksichtigt. Nach subkutaner Injektion von 0,35 E/kg Körpergewicht Detemir bei Typ-1-Diabetikern steigt die Insulinkonzentration im Blut langsam über ca. 5 Stunden an, um dann über ca. 10 Stunden wieder abzufallen (52).[...]

In der wissenschaftlichen Literatur werden Insuline nach ihrer Wirkdauer unterschieden (53).“

Bewertung:

Dass bei Insulin glargin im Gegensatz zu NPH-Insulin keine Resuspendierung (Wiederherstellung der milchigen Flüssigkeit z. B. durch Kippen oder Rollen des Behältnisses) vor der Anwendung erforderlich ist, spricht nicht gegen die pharmakologisch-therapeutische Vergleichbarkeit nach 4. Kap. §§ 19-22 VerfO. Auch stellt dieser Sachverhalt keine therapeutische Verbesserung dar. Aus den vorgelegten Unterlagen ergeben sich keine diesbezüglichen Vorteile hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte. Auch kann aus einer in einigen Fällen möglicherweise nicht ausreichenden Resuspendierung des NPH-Insulin durch die Patienten nicht auf einen therapeutischen Vorteil von Insulin glargin geschlossen werden, vielmehr ist sicherzustellen, dass das Arzneimittel nach den Vorgaben der Fachinformation angewendet wird. Sowohl der Arzt als auch die Apotheke sind verpflichtet, Patienten über den bestimmungsgemäßen Gebrauch von Arzneimitteln zu informieren. Daher darf der G-BA bei solcherart Anwendungsmodalitäten auch zutreffend von ordnungsgemäßer Anwendung und entsprechender Anleitung dazu ausgehen.

Hinsichtlich der pharmakologischen Vergleichbarkeit von Insulin glargin und Insulin detemir ist festzustellen, dass beide wie auch das NPH-Insulin in der Therapie als lang bzw. intermediär wirkende Basalinsuline eingesetzt werden. Der G-BA bewertet diese als Basalinsuline eingesetzten Wirkstoffe ungeachtet der Variabilitäten in den Zeit-Wirkprofilen, die für die Therapie nicht bedeutsam sind, als pharmakologisch-therapeutisch vergleichbar.

Zitat 48: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Fachinformation Lantus® SoloStar® 100 Einheiten/ml Injektionslösung in einem Fertigpen

Zitat 49: Jehle et al. Inadequate suspension of neutral protamine Hagedorn (NPH) insulin in pens. THE LANCET, Vol 354, November 6, 1999, 1604–1607

Studie mit 109 insulinpflichtigen Typ 1- und Typ 2-Diabetikern zur Resuspendierung von NPH-Insulin und Ermittlung der Effekte auf Blutzuckerkontrolle und Hypoglykämien. Die Studie beruht auf der Auswertung von Fragebögen und einer Analyse der Insulin-Ampullen. Die Studie ist nicht geeignet, einen Vorteil von Insulinanaloga zu belegen.

Zitat 50: Kaiser et al. Assessment of the Mixing Efficiency of Neutral Protamine Hagedorn Cartridges. Journal of Diabetes Science and Technology, Vol 4, Issue 3, May 2010, 652–657

Es handelt sich um eine experimentelle Studie zur Messung der Effizienz des Mischvorgangs bei suspensionshaltigen Insulinampullen. Die Studie ist nicht geeignet, einen Vorteil von Insulinanaloga zu belegen.

Zitat 51: Owens DR, Bolli GB. Beyond the era of NPH insulin-long-acting insulin analogs: chemistry, comparative pharmacology, and clinical application. DIABETES TECHNOLOGY & THERAPEUTICS, Vol 10, Number 5, 2008, 333–349

Der nicht systematische Übersichtsartikel zu Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von Insulin glargin und Insulin detemir wertet Clamp-Studien aus, die im Rahmen der Prüfung der pharmakodynamischen Eigenschaften von Wirkstoffen durchgeführt werden. Er ist nicht geeignet, einen therapeutischen Vorteil von Insulinanaloga zu belegen.

Zitat 52: Porcellati R et al. Comparison of Pharmacokinetics and Dynamics of the Long-Acting Insulin Analogs Glargine and Detemir at Steady State in Type 1 Diabetes. DIABETES CARE, Vol 30, Number 10, October 2007, 2447-2452

Die randomisierte Studie mit kleiner Probandenzahl (n=24) zu Pharmakokinetik und –dynamik von Insulin glargin und Insulin detemir liefert keine Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten. Sie ist daher nicht geeignet, einen therapeutischen Vorteil von Insulinanaloga zu belegen.

Zitat 53: Lehrbuch Diabetologie in Klinik und Praxis

9. Einwand:

„Bei dem vom BSG entschiedenen Fall der Statine ist - anders als bei den Insulinen - durch die weitgehende Übereinstimmung der Anwendungsgebiete eine grundsätzliche Austauschbarkeit gewährleistet, so dass in dem konkreten Zusammenhang es nicht zu beanstanden sein dürfte, wenn das BSG in diesem Zusammenhang ausgeführt hat, dass Vergleichbarkeit nicht notwendig eine therapeutische Austauschbarkeit oder Identität bedeutet. Dies bedeutet aber in keiner Weise, dass diese Aussage aus dem Kontext eines Krankheitsbildes mit weitgehender Substituierbarkeit auf einen stark differenzierten Therapiebereich wie die Insulinbehandlung übertragbar ist. Kurz- und langwirksame Insuline sind gerade nicht gegeneinander austauschbar, weil mit ihnen unterschiedliche therapeutische Zwecke im Rahmen des gesamten Therapiekonzeptes verfolgt werden und sogar bei der Therapie des Typ-1-Diabetes und bei der ICT des Typ-2-Diabetes obligat miteinander kombiniert werden. Jedenfalls für relevante Patientengruppen sind daher weder die langwirksamen Insuline durch die kurzwirksamen ersetzbar noch umgekehrt.“

Bewertung:

Dem Einwand wird durch einen hinsichtlich Wirkungseintritt und Wirkungsdauer differenzierten Zuschnitt der Festbetragsgruppen Rechnung getragen.

10. Einwand:

„Klinisch relevante Unterschiede von Insulinen und Insulintypen zeigen sich bei der Auswertung von entsprechenden klinischen Studien sowie in den evidenzbasierten Leitlinien, die klar zwischen kurzwirksamen ("Bolusinsuline") und intermediär bzw. langwirksamen ("Basalinsuline") unterscheiden und differenzierte Behandlungspfade einschließlich alleiniger Therapie mit Basalinsulinen, alleiniger Behandlung mit Bolusinsulinen und dem kombinierten Einsatz beider Insulintypen (regelmäßig bei Typ-1- Diabetes und der intensivierten Therapie des Typ-2-Diabetes) vorgeben (58,65).“

Bewertung:

Dem Einwand wird durch einen hinsichtlich Wirkungseintritt und Wirkungsdauer differenzier-ten Zuschnitt der Festbetragsgruppen Rechnung getragen.

Zitat 58: Matthaei et al. Medikamentöse antihyperglykämische Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 Update der Evidenzbasierten Leitlinie der Deutschen Diabetes-Gesellschaft.

Diabetologie 2009, 4: 32–64

Zitat 65: Nathan et al. Medical Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Consensus Algorithm for the Initiation and Adjustment of Therapy. DIABETES CARE, Vol 32, Number 1, January 2009, 193-203

11. Einwand:

„Insulin glargin unterscheidet sich zudem individuell durch ein geringeres Risiko symptomatischer und schwerer Hypoglykämien. Die Reduktion des Hypoglykämierisikos gehört zu den entscheidenden Vorteilen von Insulin glargin gegenüber NPH-Insulin. Dies ist eine direkte Folge der molekularen Struktur und der damit verbundenen pharmakologischen Eigenschaften von Insulin glargin, die bei einem sehr flachen Wirkprofil ohne Wirkmaxima eine gleichmäßige, über 24 Stunden anhaltende Wirkdauer garantiert (67). Dementsprechend wurde in den zahlreichen klinischen Studien bei Typ-1- und Typ-2-Diabetes mellitus eine reduzierte Hypoglykämierate gegenüber NPH-Insulin festgestellt (19, 42, 68, 69, 70, 71, 72).“

Bewertung:

Zitat 67: Fulcher et al. Glargine is superior to neutral protamine Hagedorn for improving glycated haemoglobin and fasting blood glucose levels during intensive insulin therapy. Internal Medicine Journal 2005; 35: 536-542

Die Studie ist Teil der Nutzenbewertung des IQWiG zu lang wirkenden Insulinanaloga bei Diabetes mellitus Typ 1 (Studie 4010). Zusammenfassend ergab die Nutzenbewertung keine Belege für einen Zusatznutzen lang wirkender Insulinanaloga gegenüber Humaninsulin oder eines der Insulinanaloga gegenüber dem jeweils anderen.

Zitat 19: Fritsche A et al. Glimepiride Combined with Morning Insulin Glargine, Bedtime Neutral Protamine Hagedorn Insulin, or Bedtime Insulin Glargine in Patients with Type 2 Diabetes. 952 © 2003 American College of Physicians 960

Diese Studie ist Teil der Nutzenbewertung des IQWiG zu lang wirkenden Insulinanalogen bei Diabetes mellitus Typ 2 (Studie 4001). Zusammenfassend ergab die Nutzenbewertung keine Belege für einen Zusatznutzen lang wirkender Insulinanaloge gegenüber Humaninsulin oder eines der Insulinanaloge gegenüber dem jeweils anderen.

Zitat 42: Pfohl et al. Basal Supported Oral Therapy with Insulin Glargine Results in Longer Persistence and Lower Costs Compared with Insulin Detemir in Type 2 Diabetics in Germany. Health Outcomes Research in Medicine, Vol. 2, No. 1, February 2011, 39-50

Es handelt sich um eine gesundheitsökonomische Modellierung, die zur Bewertung der pharmakologisch-therapeutischen Vergleichbarkeit oder des Nachweises einer therapeutischen Verbesserung nicht geeignet ist.

Zitat 68: Riddle MC et al. The Treat-to-Target Trial. DIABETES CARE, Volume 26, Number 11, November 2003, 3080-3086

Diese Studie ist Teil der Nutzenbewertung des IQWiG zu lang wirkenden Insulinanalogen bei Diabetes mellitus Typ 2 (Studie 4002). Zusammenfassend ergab die Nutzenbewertung keine Belege für einen Zusatznutzen lang wirkender Insulinanaloge gegenüber Humaninsulin oder eines der Insulinanaloge gegenüber dem jeweils anderen.

Zitat 69: Rosenstock et al. Basal Insulin Therapy in Type 2 Diabetes. DIABETES CARE, Volume 24, Number 4, April 2001, 631-636

Diese Studie ist Teil der Nutzenbewertung des IQWiG zu lang wirkenden Insulinanalogen bei Diabetes mellitus Typ 2 (Studie 3006). Zusammenfassend ergab die Nutzenbewertung keine Belege für einen Zusatznutzen lang wirkender Insulinanaloge gegenüber Humaninsulin oder eines der Insulinanaloge gegenüber dem jeweils anderen.

Zitat 70: Rosenstock et al. Reduced Hypoglycemia Risk With Insulin Glargine: A Meta-Analysis Comparing Insulin Glargine with Human NPH Insulin in Type 2 Diabetes. DIABETES CARE, Volume 28, Number 4, April 2005, 950-955

Diese Publikation wurde vom IQWiG in der Nutzenbewertung zu lang wirkenden Insulinanalogen bei Diabetes mellitus Typ 2 geprüft, jedoch nicht in die Bewertung eingeschlossen, da die vorgenommenen Analysen nicht zur Beantwortung der Fragestellung beitragen konnten. Es wurden verschiedene Therapieschemata wie die Kombinationsbehandlung mit oralen Antidiabetika und die intensiviertere Insulintherapie zusammengefasst.

Das IQWiG begründet auf S. 68-74 des Abschlussberichtes A05-03 die Zusammenfassung der Studien auf Basis ihrer inhaltlichen Vergleichbarkeit. Da die Zielkriterien HbA1c-Wert und Hypoglykämien entscheidend vom angewandten Therapieschema abhängen, ist die vom IQWiG vorgenommene Unterteilung der Studien sachgerecht. Da sich durch verschiedene Therapieschemata die Effekte unterscheiden, dient die Unterteilung in inhaltlich vergleichbare Studien dazu, korrekte Aussagen für unterschiedliche Anwendungssituationen der Insuline treffen zu können.

Zitat 71: Rossetti et al. Different Brain Responses to Hypoglycemia Induced by Equipotent Doses of the Long-Acting Insulin Analog Detemir and Human Regular Insulin in Humans. DIABETES, Vol. 57, March 2008, 746-756

Es handelt sich um eine Studie an zehn gesunden Probanden, die für eine Bewertung hinsichtlich der vorliegenden Fragestellung ungeeignet ist.

Zitat 72: Rosenstock J et al. 2009: Similar progression of diabetic retinopathy with insulin glargine and neutral protamine Hagedorn (NPH) insulin in patients with type 2 diabetes: a long-term, randomized open-label study

Es handelt sich um die 5-Jahres-Studie 4016, auf der der Hinweis auf einen Zusatznutzen für Insulin glargin im IQWiG-Abschlussbericht zu den lang wirkenden Insulinanaloga bei Diabetes mellitus Typ 2 basiert. Er wurde als Ausnahmetatbestand in der Anlage III AM-RL berücksichtigt (siehe auch Bewertung zu Einwand 3).

Zusammenfassend wurde die vorgelegte Literatur entweder bereits in der Nutzenbewertung des IQWiG berücksichtigt oder liefert keine neuen Erkenntnisse. Es ergibt sich daraus kein Vorteil von Insulin glargin, der einer Eingruppierung in eine Festbetragsgruppe entgegen steht (siehe auch Bewertung zu Einwand 3).

12. Einwand:

„Um eine akkurate Beurteilung der Effektivität und Wirtschaftlichkeit der Behandlung geben zu können, ist es von zentraler Bedeutung, die aktuelle Adhärenz und Persistenz einzubeziehen (73).

Die Verweildauer (Persistenz) unter einer Basalunterstützten Oralen Therapie mit Insulin glargin (BOT) im Vergleich zu einer Standard-Kombinationstherapie mit NPH-Insulin und oralen Antidiabetika (OAD) bei Typ-2-Diabetikern wurde in einer Studie untersucht (40).

[...]

Die verlängerte Verweildauer bzw. Persistenz der BOT mit Insulin glargin ist mit der flacheren Wirkkurve und dem einhergehenden geringeren Hypoglykämierisiko von Insulin glargin zu erklären. Die verlängerte Verweildauer bzw. Persistenz der BOT mit Insulin glargin legt nahe, dass dieses Basalinsulinanalogon im Vergleich zu NPH-Insulin sowohl unter medizini-

schen - weniger Hypoglykämien bei gleich guter Stoffwechseleinstellung - als auch patientenrelevanten Aspekten - geringeren Anzahl der Injektionen und zeitliche Flexibilität - vorteilhafter ist (74). Die daraus resultierende verbesserte Lebensqualität sowie bessere Behandlungszufriedenheit unter Insulin glargin im Vergleich zu NPH-Insulin ist auch im Versorgungsalltag bestätigt worden (36).“

Bewertung:

Zitat 40: Pfohl et al. Längere Verweildauer unter einer basalunterstützten oralen Therapie mit Insulin Glargin (BOT) im Vergleich zu einer Kombinationstherapie aus NPH-Insulin und oralen Antidiabetika. Diabetologie und Stoffwechsel 2009, 4: 166–171

Zitat 36: Hauner et al. Kosten für antihyperglykämische Arznei- und Verbrauchsmittel und Therapiezufriedenheit bei Typ-2-Diabetes. DMW 2009, 134: 1207–1213

Die Verweildauer ist kein geeignetes Kriterium bzw. valider Endpunkt zur Bewertung der Insulinanaloga hinsichtlich des Nachweises einer therapeutischen Verbesserung. Darüber hinaus ist auf die methodischen Mängel mit hohem Verzerrungspotenzial der Studien Hauner et al. 2009 (LIVE-DE-Studie) und Pfohl et al 2009 hinzuweisen (vgl. ergänzende Stellungnahme des G-BA an das BMG zum Beschluss zu lang wirkenden Insulinanaloga bei Typ 2-Diabetes vom 21. Juni 2010).

Zitat 73: Urquhart J. Defining the margins for errors in patient compliance with prescribed drug regimens. Pharmacoepidemiology and Drug Safety 9: 565-568 (2000)

Artikel über Compliance bei Einnahme von Antihypertensiva; bereits aus Gründen des abweichenden Indikationsgebietes, welches nicht mit Diabetes mellitus zu vergleichen ist, für die vorliegende Fragestellung nicht relevant

Zitat 74: Kaufmann S et al. 2010: Innovationsmanagement in Gesundheitssystemen

Literatur nicht vorgelegt

13. Einwand:

„Die zu diesem Thema bislang gefällten Beschlüsse des G-BA unterscheiden streng zwischen Typ-1- und Typ-2-Diabetes und zwischen kurzwirksamen Insulinen einerseits und intermediär- bzw. langwirksamen Insulinen andererseits. Dieses differenzierte Vorgehen verteidigt der G-BA z. B. in seinen "Bewertungsgrundlagen" vom 18. März 2010 und zitiert zu diesem Zweck das BMG, das unter Verweis auf die international differenzierte Bewertungspraxis eine Möglichkeit der gemeinsamen Festbetragsgruppierung bezweifelt:

"Insoweit kann auf die Ausführungen des BMG in seinem Schreiben vom 8. September 2006 zur Genehmigung der Änderung der AMR zur Umsetzung der Nutzenbewertung von schnellwirksamen Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 verwiesen werden. Danach ergibt sich ein sachlich tragfähiger Grund für den Verzicht auf eine Entscheidung über eine Festbetragsgruppenbildung daraus, „dass der Gemeinsame Bundes-

ausschuss bereits bei der Vergabe der Aufträge zur Nutzenbewertung der Insulin-Analoga nach Wirkdauer (kurz- und langwirksam) sowie nach Indikation (Typ 1 und Typ 2 Diabetes) unterschieden hat. Diese differenzierte Auftragserteilung ist auch unter Berücksichtigung international vorliegender medizinischer Erkenntnisse nachvollziehbar. Bereits vorliegende Nutzenbewertungen von öffentlichen Fachinstituten anderer Länder lassen ein nach Indikation und Wirkdauer bzw. Anwendungsschema differenzierte Bewertung der Insulin-Analoga erwarten, die die Möglichkeit zur Festbetragsgruppenbildung zumindest in Frage stellen.“

Bewertung:

Dem Einwand wird durch einen hinsichtlich Wirkungseintritt und Wirkungsdauer differenzierten Zuschnitt der Festbetragsgruppen Rechnung getragen.

Zu den Anwendungsgebieten Typ 1 – und Typ 2-Diabetes ist festzustellen, dass die Insuline und Insulinanaloga für das gemeinsame Anwendungsgebiet Behandlung des Diabetes mellitus zugelassen sind. In den einzelnen Fachinformationen der Insuline und Insulinanaloga wird nicht zwischen der Behandlung eines Typ 1- und Typ 2-Diabetes unterschieden. Die Festbetragsgruppenbildung erfolgt gemäß § 35 Abs. 1 Abs. 2 Nr. 2 SGB V auf der Ebene von Wirkstoffen. Davon unbenommen bleibt die differenzierte Nutzenbewertung für einzelne Indikationsgebiete, wie sie vom G-BA beauftragt und vom IQWiG vorgenommen wurde.

14. Einwand:

„Bei der Kombination von kurz- und langwirksamen Insulinen bzw. Analoga muss der Patient sich pro Tag 4 bis 6 Insulininjektionen setzen. Um die Komplexität einer solchen Behandlung zu reduzieren, wurden so genannte Mischinsuline entwickelt.

[...]

Bei der Gabe von Mischinsulinen ist der Vorteil der einfacheren und weniger komplexen Behandlung gegen den Nachteil einer weniger normnahen Blutzuckereinstellung abzuwägen. Mischinsuline auf Basis von Humaninsulin sind zudem nur für Patienten mit einem sehr gleichförmigen Tagesablauf geeignet (7).

Die therapeutischen Eigenschaften der kurzwirksamen Analoga zeigen sich auch bei den Mischinsulinen auf Basis kurzwirksamer Analoga. Der fehlende Spritz-Ess-Abstand, die nicht notwendige Zwischenmahlzeit und die Möglichkeit der Injektion nach der Mahlzeit sind dabei besonders für den Pflegebereich von großer Bedeutung.“

Bewertung:

Dem Einwand wird durch einen hinsichtlich Wirkungseintritt und Wirkungsdauer differenzierten Zuschnitt der Festbetragsgruppen Rechnung getragen.

Bezüglich des Argumentes zum Spritz-Ess-Abstand siehe Bewertung zu Einwand 22.

Ein therapeutischer Vorteil der Mischinsuline wird durch den Stellungnehmer nicht belegt. Ferner ist anzumerken, dass Mischinsuline eine untergeordnete Rolle in der Insulintherapie spielen. Sie werden üblicherweise nur im Rahmen einer konventionellen Therapie eingesetzt.¹

15. Einwand:

„Unverzögerte Humaninsuline und kurzwirksame Analoga können intravenös bzw. subkutan mittels Pumpen appliziert werden, was für Mischinsuline, verzögerte Humaninsuline und langwirksame Analoga nicht möglich ist (12).“

Bewertung:

Zitat 12: Fachinformation Liprolog. Stand April 2010. 2010

Dem Einwand wird durch einen hinsichtlich Wirkungseintritt und Wirkungsdauer differenzier-ten Zuschnitt der Festbetragsgruppen Rechnung getragen.

Zur Anwendung von Insulinpumpen vgl. Einwand 24.

¹ Matthaei S et al. Medikamentöse antihyperglykämische Therapie des Diabetes mellitus Typ 2, Update der Evidenzbasierten Leitlinie der Deutschen Diabetes-Gesellschaft, Diabetologie 2009; 4: 32 – 64

3.1.3 Einwände zur therapeutischen Verbesserung

16. Einwand:

Insulin glargin, Insulin lispro

In den IQWiG-Nutzenbewertungen nicht enthaltene Studien

„Fünfundzwanzig heranwachsende Typ-1-Diabetiker im Alter zwischen 12 und 18 Jahren wurden entweder mit Insulin glargin plus Insulin lispro oder mit auf Humaninsulin basierendem Verzögerungsinsulin und regulärem Humaninsulin über 2x16 Wochen behandelt. Bei vergleichbarer Blutzuckereinstellung wurde die Rate nächtlicher Unterzuckerungen in den Behandlungsphasen mit Insulinanaloga um 43 Prozent reduziert (11).

Eine weitere im Crossover Design geführte klinische Prüfung bei 56 Typ-1-Diabetikern vergleicht ebenfalls Insulin glargin plus Insulin lispro mit auf Humaninsulin basierendem Verzögerungsinsulin und auf Humaninsulin basierendem Normalinsulin. In dieser Studie wird bei einer HbA1c-Differenz von 0,5 Prozent ebenfalls eine Reduktion nächtlicher Unterzuckerungen um 44 Prozent erreicht (12).

Die 4-mal tägliche Gabe von auf Humaninsulin basierendem Verzögerungsinsulin wird in einer über 52 Wochen laufenden Studie mit einer 1-mal täglichen Gabe mit Insulin glargin jeweils in Kombination mit Insulin lispro verglichen. Bei statistisch signifikant und klinisch relevant verbesserter Blutzuckerführung am Ende der Studie wurde ebenfalls eine Reduktion hypoglykämischer Episoden um ca. 45% (jährlich 7,2 statt 13,2 Episoden) gezeigt (13).

Die Stoffwechselführung unter Insulin glargin bei der Gabe zu drei verschiedenen Injektionszeitpunkten bei Typ-1-Diabetikern wird in einer über 24 Wochen laufenden Studie untersucht. Wirksamkeit und Verträglichkeit zeigen keinen Unterschied zwischen den drei unterschiedlichen Injektionszeitpunkten. Daraus leitet sich die in den amtlichen Texten beschriebene Möglichkeit der Wahl des Injektionszeitpunktes im Tagesverlauf ab. Diese Flexibilisierung der Insulingabe wird von Diabetikern sehr geschätzt, insbesondere von denen, die eine Individuelle Tagesplanung benötigen bzw. auf fremde Hilfe bei der Insulinapplikation angewiesen sind (14). Eine weitere Studie bei Typ-1-Diabetikern kommt zu dem gleichen Ergebnis bei morgendlicher bzw. abendlicher Gabe (15).

Im Rahmen der APOLLO-Studie wird die 3-mal tägliche Gabe von Insulin lispro mit der 1-mal täglichen Gabe von Insulin glargin über 44 Wochen verglichen. Bei vergleichbarer Stoffwechselführung ergaben sich statistisch signifikant und klinisch relevant weniger Unterzuckerungen. Die Unterschiede waren jeweils hochsignifikant. Im Rahmen dieser Studie wurden zudem deutliche Vorteile der Patientenzufriedenheit gemessen (16).

Ein erster Vergleich von Insulin glargin 1-mal täglich in Kombination mit oraler Therapie mit einem auf Humaninsulin basierenden 30/70 Mischinsulin 2-mal täglich ergab eine Absenkung des HbA1c um 1,7% vs. 1,34%. Die Unterzuckerungen waren bei Patienten unter Insulin glargin deutlich reduziert. Schwere Unterzuckerungen gab es lediglich bei den mit Mischinsulin behandelten Diabetikern (17).

Auch für den Typ-2-Diabetes liegen Ergebnisse klinischer Prüfungen vor, die die Möglichkeit der flexiblen Wahl des Injektionszeitpunktes für Insulin glargin belegen (18,19).“

Bewertung:

Zitat 11: Murphy et al. Randomized Cross-Over Trial of Insulin Glargine Plus Lispro or NPH Insulin Plus Regular Human Insulin in Adolescents With Type 1 Diabetes on Intensive Insulin Regimens. Diabetes Care, Volume 26, Number 3, March 2003, 799-804

Diese Cross-Over-Studie hat eine Behandlungsdauer von weniger als 24 Wochen je Behandlungsarm.

Der G-BA sieht sich in seiner bisherigen Bewertung der Insulinanaloge auf Basis der IQWiG-Abschlussberichte hinsichtlich der Studiendauer durch das Urteil des SG Berlin vom 13.01.2010 – S 83 KA 588/07 bestätigt: „Bei Diabetes mellitus handelt es sich um eine chronische Erkrankung, die einer lebenslangen Behandlung bedarf. Diesem für die Versorgung der Patienten wesentlichen Umstand muss bei der Nutzenbewertung Rechnung getragen werden, denn sie muss dem Versorgungsalltag der Patienten folgen. Dementsprechend ist Langzeitstudien eine besondere Bedeutung für die Beurteilung der Wirksamkeit der Therapien beizumessen. Das IQWiG kann sich für sein Vorgehen auf die Vorgaben der europäischen Behörde für Arzneimittelzulassung EMEA stützen, die für die Zulassung von Insulin-Arzneimitteln zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 regelmäßig konfirmatorische Studien mit einer gewöhnlichen Mindeststudiendauer von sechs Monaten vorsieht (Nr. 3.3.3.3 der „Note for Guidance on clinical investigation of medical products in the treatment of diabetes mellitus“ vom 30. Mai 2002).“

Es ist darüber hinaus auf die sehr geringe Fallzahl (n=25) hinzuweisen.

Zitat 12: Ashwell et al. Improved glycaemic control with Insulin glargin plus Insulin lispro: a multicentre, randomized, cross-over trial in people with Type 1 diabetes. Diabetic Medicine 2006, 23, 285-292

Diese Cross-Over-Studie hat ebenfalls eine Behandlungsdauer von weniger als 24 Wochen je Behandlungsarm.

Zitat 13: Porcellati F. et al. Better long-term glycaemic control with the basal insulin glargine as compared with NPH in patients with Type 1 diabetes mellitus given meal-time lispro insulin. Diabetes UK 2004. Diabetic Medicine, 21, 1213–1220

Zu dieser Studie gibt das IQWiG im Abschlussbericht A05-01 an, dass die NPH-Insulin-Gabe nicht an die individuelle Situation des Patienten angepasst wurde. Die NPH-Gabe erfolgte generell viermal täglich, was nicht der Empfehlung der Fachinformation hinsichtlich einer individuellen Dosierung gemäß dem Bedarf des Patienten entspricht. Da somit unklar blieb, ob die Patienten im Sinne einer optimierten Therapie behandelt wurden, ist die Studie nachrangig zur Studie 4019 gewertet worden, war jedoch in die Bewertung eingeschlossen.

Zitat 14: Hamann A et al. A Randomized Clinical Trial Comparing Breakfast, Dinner, or Bedtime Administration of Insulin Glargine in Patients With Type 1 Diabetes. DIABETES CARE, Vol 26, Number 6, June 2003, 1738-1744

In dieser Studie wurde untersucht, ob es Unterschiede in Wirksamkeit und Sicherheit von Insulin glargin bei Gabe zu verschiedenen Tageszeiten gibt. Diese Studie ist jedoch für einen Nachweis einer therapeutischen Verbesserung von Insulin glargin ungeeignet.

Zitat 15: Grimaldi et al. Equivalent efficacy of dinner or bedtime administration of Insulin glargine in type 1 diabetes. ADA Scientific Sessions 2004, Poster 533

Es handelt sich um ein Poster-Abstract und nicht um eine Volltextpublikation.

Zitat 16: Bretzel el al. Once-daily basal Insulin glargine versus thrice-daily prandial Insulin lispro in people with type 2 diabetes on oral hypoglycaemic agents (APOLLO): an open randomised controlled trial. Lancet, Vol 371 March 29, 2008, 1073-1084

In dieser randomisierten, kontrollierten Studie wurde die einmal tägliche Gabe von Insulin glargin mit einer dreimal täglichen Gabe von Insulin lispro bei 418 Patienten, die orale Antidiabetika einnehmen, untersucht. Es handelt sich folglich um den Vergleich der Therapieschemata einer prandialen Gabe schnell wirkender Insulinanaloge gegen eine einmal tägliche Basalinsulingabe. Aus diesem Vergleich kann kein Nachweis einer therapeutischen Verbesserung von Insulin glargin abgeleitet werden.

Zitat 17: Janka el al. Comparison of Basal Insulin Added to Oral Agents Versus Twice-Daily Premixed Insulin as Initial Insulin Therapy for Type 2 Diabetes. DIABETES CARE, Volume 28, Number 2, February 2005, 254-259

In dieser randomisierten, kontrollierten Studie über 24 Wochen wurden 371 Typ 2-Diabetiker, die zuvor nicht ausreichend mit Sulfonylharnstoffen und Metformin behandelt werden konnten, entweder einmal täglich mit Insulin glargin plus Glimepirid und Metformin behandelt oder zweimal täglich mit einem Mischinsulin (70% NPH-Insulin/30% Normalinsulin) ohne die Gabe oraler Antidiabetika.

Die Studie ist im Hinblick auf den Nachweis einer therapeutischen Verbesserung von Insulin glargin nicht geeignet, da zum einen die Vergleichbarkeit vor dem Hintergrund des Einsatzes von Mischinsulin in der Vergleichsgruppe nicht gewährleistet ist und zum anderen die Behandlungsarme bezüglich der zusätzlichen blutzuckersenkenden Therapie ungleich sind. In einem Arm wurden zusätzlich orale Antidiabetika gegeben, im anderen wurde die orale Therapie abgesetzt.

Zitat 18: Standl E et al. Once-daily Insulin Glargine Administration in the Morning Compared to Bedtime in Combination with Morning Glimepiride in Patients with Type 2 Diabetes: An Assessment of Treatment Flexibility. Horm Metab Res 2006; 38: 172-177

In dieser Studie wurde untersucht, ob es Unterschiede im Auftreten nächtlicher Hypoglykämien und in der Blutzuckerkontrolle bei morgendlicher oder abendlicher Insulin glargin - Gabe gibt. Diese Studie ist jedoch für einen Nachweis einer therapeutischen Verbesserung von Insulin glargin ungeeignet. Aus dem Sachverhalt, dass sowohl eine morgendliche als auch eine abendliche Gabe von Insulin glargin möglich sind, ergibt sich kein therapeutischer Vorteil. Jede Insulintherapie bedarf der individuellen Einstellung. In den IQWiG-Abschlussberichten wurden in der Gesamtschau aller Studien keine Belege für eine Überlegenheit von Insulin glargin gegenüber Humaninsulin im Hinblick auf das Auftreten nächtlicher Hypoglykämien festgestellt. In den Studien zur basalunterstützten Therapie, in denen sich Unterschiede zeigten, wurde das NPH-Insulin nicht gemäß Fachinformation an die individuelle Situation des Patienten angepasst und damit nicht im Sinne einer optimierten Therapie eingesetzt. Darüber hinaus gab es keine Belege für eine Überlegenheit eines der lang wirkenden Insulinanaloga gegenüber dem jeweils anderen. Das IQWiG hat die Studien unter Berücksichtigung der jeweiligen Therapieschemata ausgewertet.

Zitat 19: Fritsche A et al. Glimepiride Combined with Morning Insulin Glargine, Bedtime Neutral Protamine Hagedorn Insulin, or Bedtime Insulin Glargine in Patients with Type 2 Diabetes. 952 © 2003 American College of Physicians 960

Diese Studie wurde vom IQWiG in die Bewertung lang wirkender Insulinanaloga bei Typ 2-Diabetes eingeschlossen.

17. Einwand:

Insulin glargin

„Für das Analoginsulin Insulin glargin wurde in zahlreichen Studien und Metaanalysen nachgewiesen, dass im Vergleich mit NPH-Insulin deutlich weniger Hypoglykämien auftreten, sowohl in der ICT in Kombination mit Mahlzeiteninsulin bei Typ-1- und Typ-2-Diabetikern, als auch in der Kombination mit oralen Antidiabetika bei Typ-2-Diabetikern:

Rosenstock et al. stellten in einer Metaanalyse aus vier randomisierten kontrollierten Studien (RCT) mit Typ-2-Diabetikern, die Insulin glargin-basierte mit NPH-basierten Therapien verglichen, fest, dass die Verwendung von Insulin glargin zu einer statistisch signifikanten Risikoreduktion für alle dokumentierten Hypoglykämien um 11 %, für alle dokumentierten nächtlichen Hypoglykämien um 26%, für alle dokumentierten schweren Hypoglykämien um 46% und für alle dokumentierten schweren nächtlichen Hypoglykämien um 59% führte (70). Eine Metaanalyse aus 11 RCT mit Glargin vs. NPH-Insulin bei Typ-1- und Typ-2-Diabetikern, in der Patientenrohdaten analysiert werden konnten, zeigte, dass bei Adjustierung auf den Endpunkt HbA_{1c} Insulin glargin zu einer Reduktion der Ereignisrate bei bestätigten Hypoglykämien um 26,6% ($p < 0,05$) führte und bei schweren Hypoglykämien um 30,0% ($p = 0,08$). Wurden ausschließlich Phase-IV-Studien herangezogen, die die klinische Wirksamkeit beider Insuline verglichen, so war bei vergleichbarer HbA_{1c}-Senkung die Rate an bestätigten Hypoglykämien gegenüber NPH-Insulin um 40,8% ($p < 0,05$) reduziert und die Rate an schweren Hypoglykämien um 46,8% ($p < 0,05$). In einer weiteren Metaanalyse wurde die Zahl der Patienten (Number-needed-to-treat = NNT), die mit Insulin glargin anstelle von NPH-Insulin behandelt werden müssen, um eine nächtliche Hypoglykämie zu verhindern, mit acht Patienten ermittelt, wenn Insulin glargin abends gegeben wurde ($p < 0,001$), und mit fünf Patienten, wenn Insulin glargin morgens gegeben wurde ($p < 0,001$) (75). Die im Rahmen der IQWiG-Bewertung nach

Vorgaben des IQWiG durchgeführte IPD-Metaanalyse zeigte für die Patienten der Langzeitstudie 4016 eine NNT zur Vermeidung schwerer Hypoglykämien von 22,9 ($p = 0,0232$) (72).

Die Kombination von Insulin glargin mit oralen Antidiabetika war verglichen mit der Kombination von Insulin lispro zu den Mahlzeiten und oralen Antidiabetika vergleichbar effektiv in der Absenkung des Langzeitblutzuckerwertes HbA_{1c} , führte jedoch zu einer erheblich geringeren Rate an bestätigten Hypoglykämien (1,73 vs. 7,40 Ereignisse pro Patient; $p < 0,0001$) (16).

Im Vergleich zu einer Therapie mit 2-mal täglich Mischinsulin 30/70 war die Kombination von Insulin glargin mit oralen Antidiabetika effektiver in der Absenkung des HbA_{1c} bei gleichzeitig geringerer Häufigkeit an Hypoglykämien (4,07 vs. 9,87 Ereignisse pro Patientenjahr; $p < 0,0001$) (17).

Eine Metaanalyse von Home et al. zeigt, dass das Risiko für nächtliche Hypoglykämien jedweden Schweregrades signifikant reduziert ist, wenn Insulin glargin anstelle von NPH-Insulin verwendet wird, mit einer Odds Ratio von 0,44 (symptomatische nächtliche Hypoglykämien mit einem Blutzuckerwert von $< 2,0$ mmol/l [< 36 mg/dl]) bzw. von 0,52 (symptomatische nächtliche Hypoglykämien mit einem Blutzuckerwert von $< 3,9$ mmol/l [< 70 mg/dl] und schwere nächtliche Hypoglykämien), was ungefähr einer Halbierung des Risikos entspricht (75)

Bewertung:

Zitat 16: Bretzel et al. Once-daily basal Insulin glargine versus thrice-daily prandial Insulin lispro in people with type 2 diabetes on oral hypoglycaemic agents (APOLLO): an open randomised controlled trial. Lancet, Vol 371 March 29, 2008, 1073-1084

Siehe Bewertung Einwand 16

Zitat 17: Janka et al. Comparison of Basal Insulin Added to Oral Agents Versus Twice-Daily Premixed Insulin as Initial Insulin Therapy for Type 2 Diabetes. DIABETES CARE, Volume 28, Number 2, February 2005, 254-259

Siehe Bewertung Einwand 16

Zitat 70: Rosenstock et al. Reduced hypoglycemia risk with insulin glargine: a meta-analysis comparing insulin glargine with human NPH insulin in type 2 diabetes. DIABETES CARE, Volume 28, Number 4, April 2005, 950-955

Diese Publikation wurde vom IQWiG in der Nutzenbewertung zu lang wirkenden Insulinanaloga bei Diabetes mellitus Typ 2 geprüft, jedoch nicht in die Bewertung eingeschlossen, da die vorgenommenen Analysen nicht zur Beantwortung der Fragestellung beitragen konnten. Es wurden verschiedene Therapieschemata wie die Kombinationsbehandlung mit oralen Antidiabetika und die intensivierte Insulintherapie zusammengefasst.

Das IQWiG begründet auf S. 68-74 des Abschlussberichtes A05-03 die Zusammenfassung der Studien auf Basis ihrer inhaltlichen Vergleichbarkeit. Da die Zielkriterien HbA_{1c} -Wert und Hypoglykämien entscheidend vom angewandten Therapieschema

abhängen, ist die vom IQWiG vorgenommene Unterteilung der Studien sachgerecht. Da sich durch verschiedene Therapieschemata die Effekte unterscheiden, dient die Unterteilung in inhaltlich vergleichbare Studien dazu, korrekte Aussagen für unterschiedliche Anwendungssituationen der Insuline treffen zu können.

Zitat 72: Rosenstock J et al. 2009: Similar progression of diabetic retinopathy with insulin glargine and neutral protamine Hagedorn (NPH) insulin in patients with type 2 diabetes: a long-term, randomised open-label study

Es handelt sich um die 5-Jahre-Studie 4016, auf der der Hinweis auf einen Zusatznutzen für Insulin glargin im IQWiG-Abschlussbericht zu den lang wirkenden Insulinnanaloge bei Diabetes mellitus Typ 2 basiert, weil im Rahmen der Studie bei vergleichbarer Blutzuckersenkung statistisch signifikant weniger schwere Hypoglykämien unter Insulin Glargin auftraten. Er wurde als Ausnahmetatbestand in der Anlage III AM-RL berücksichtigt (siehe auch Bewertung zu Einwand 3).

Zitat 75: Home et al. Meta-analysis of individual patient data to assess the risk of hypoglycaemia in people with type 2 diabetes using NPH insulin or insulin glargine. Diabetes, Obesity and Metabolism 2010, 12: 772–779

In diese Meta-Analyse gingen weniger Studien ein, als vom IQWiG in der Nutzenbewertung zu lang wirkenden Insulinnanaloge bei Diabetes mellitus Typ 2 bewertet wurden. Es handelt sich ausschließlich um Studien, in denen Insulin in Kombination mit oralen Antidiabetika gegeben wurde. In der Auswertung wurde eine Verminderung nächtlicher Hypoglykämien festgestellt.

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

Die vom Stellungnehmer angeführte Metaanalyse aus 11 RCT mit Glargin vs. NPH-Insulin bei Typ-1- und Typ-2-Diabetikern wurde durch den Stellungnehmer weder benannt noch im Literaturverzeichnis aufgeführt noch als Volltext vorgelegt.

18. Einwand:

Insulin glargin

„Das IQWiG hat in dem Abschlussbericht A05-03 (Langwirksame Insulinnanaloge bei Diabetes mellitus Typ 2) basierend auf Metaanalysen der randomisierten Studien, Untersuchungen der höchsten Evidenzklasse Ia ("Systematische Übersichtsarbeiten von Studien der Evidenzstufe Ib", § 11 Abs. 2 Satz 1 VerfO), einzig für Insulin glargin eine verringerte Häufigkeit von symptomatischen und von schweren Hypoglykämien identifiziert. Mit Verweis auf eine erst im Abschlussbericht nachträglich eingeführte und angewandte sogenannte "adjustierte Entscheidungsgrenze" wurde die statistisch signifikante Verminderung symptomatischer Hypoglykämien nicht als Beleg für einen Vorteil gewertet.[...]

Zu den schweren Hypoglykämien konstatiert das IQWiG mehrere Hinweise auf Verminderung des Risikos schwerer Hypoglykämien durch Insulin glargin.

Hierzu ist anzumerken, dass schon nach der Logik der IQWiG-Methodik („2-Studien-Regel“) mehrere Hinweise zu einem Beleg hätten aufaddiert werden müssen. Bedeutsamer noch ist die hochgradige Segmentierung der Auswertung des IQWiG [...].

Neben einer Ausnahme für Insulinanaloga bei Bestehen einer "Allergie gegen intermediär wirkende Humaninsuline" wurde als Folge der IQWiG-Feststellungen zu einem verminderten Risiko schwerer Hypoglykämien eine Ausnahme ausschließlich für Insulin glargin festgelegt für: "Patienten, bei denen im Rahmen einer intensivierten Insulintherapie auch nach individueller Therapiezielüberprüfung und individueller Anpassung des Ausmaßes der Blutzuckersenkung in Einzelfällen ein hohes Risiko für schwere Hypoglykämien bestehen bleibt".[...]

Die Fachinformation zu Insulin glargin schreibt zu den vom G-BA Beschluss genannten Hypoglykämiewahrnehmungsstörungen: "Bei bestimmten Risikogruppen können die Warnsymptome einer Hypoglykämie verändert oder abgeschwächt sein oder ganz fehlen. Dazu zählen Patienten,

- bei denen sich die Blutzuckereinstellung deutlich verbessert hat,
- bei denen sich eine Hypoglykämie langsam entwickelt,
- die älter sind,
- die von tierischem auf Humaninsulin umgestellt worden sind,
- bei denen eine autonome Neuropathie vorliegt,
- bei denen die Diabeteserkrankung schon lange besteht,
- die an einer psychiatrischen Erkrankung leiden,
- die gleichzeitig mit bestimmten anderen Arzneimitteln behandelt werden

Konkretisierend definiert dieselbe Fachinformation ältere Patienten als solche mit einem Alter ab 65 Jahre: „Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)". Der referenzierte Abschnitt 4.5 nennt zudem eine Reihe von Arzneimitteln, "z.B. orale Antidiabetika, Angiotensin-Converting-Enzym-(ACE-)-Hemmer, Disopyramid, Fibrate, Fluoxetin, Monoaminoxidase-(MAO-)-Hemmer, Pentoxifyllin, Propoxyphen, Salicylate und Sulfonamid-Antibiotika" sowie "Betablocker, Clonidin, Guanethidin und Reserpin", die in Kombination mit Insulin glargin zu einer Hypoglykämiewahrnehmungsstörung führen können.

Diese Feststellungen der Zulassungsbehörde machen deutlich, dass die vom G-BA als Teil der Ausnahmekriterien genannten Hypoglykämiewahrnehmungsstörungen eine häufige Konstellation darstellen. Aus den Fachinformationen geht hervor, dass es sich ferner um eine situative, nicht um eine patientenspezifische Konstellation handelt.

Wie bereits vom G-BA konstatiert, handelt es sich bei den genannten Hypoglykämien um eine Nebenwirkung von nicht zu vernachlässigender Tragweite.

Angesichts der durch Insulin glargin verringerten Häufigkeit der Nebenwirkung der symptomatischen Hypoglykämie sowie der verringerten Häufigkeit der schwerwiegenden Nebenwirkung schwerer Hypoglykämien würde eine Aufnahme von Insulin glargin in eine gemeinsame Gruppe mit anderen Insulinen gegen die gesetzlichen Vorgaben des § 35 Abs. 1 Satz 3 SGB V:

- Nichteinschränkung medizinisch notwendiger Verordnungsalternativen oder

- Vorhandensein einer therapeutischen Verbesserung durch geringere Nebenwirkungen

verstoßen und ist deshalb ausgeschlossen.“

Bewertung:

Mit dem methodischen Vorgehen des IQWiG hat sich der G-BA ausführlich in der Auswertung der Stellungnahmen zum Beschluss zu lang wirkenden Insulinanaloga bei Diabetes mellitus Typ 2 auseinandergesetzt (siehe Zusammenfassende Dokumentation zum Beschluss vom 18. März 2010). Er hat dieses als nachvollziehbar und sachgerecht bewertet.

Zu den Ausnahmetatbeständen für die Verordnung von Insulinanaloga siehe Bewertung zu Einwand 3.

Die zitierten Ausführungen aus der Fachinformation zu Insulin glargin (Lantus®) finden sich in ähnlicher Form in jeder Fachinformation zu einem Insulin, unabhängig ob Humaninsulin oder Insulinanalogon. Die Erwähnung in Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ der Fachinformation zu Insulin glargin zeigt, dass das betreffende Risiko auch bei dieser Insulinvariante von zentraler Bedeutung ist. Die Warnhinweise beschreiben bestimmte Fallkonstellationen, in denen eine Hypoglykämiewahrnehmungsstörung oder allgemein ein Risiko für das Auftreten von Hypoglykämien bestehen kann. Empfohlen wird in diesen Fällen eine engmaschige Kontrolle, eine entsprechende Beratung der Patienten oder, wie auch in der Fachinformation zu Insulin glargin, eine Dosisanpassung: *„Das Einhalten des Dosierschemas und der Ernährungsempfehlungen, die korrekte Insulinverabreichung und das Erkennen von Symptomen einer Hypoglykämie durch den Patienten sind von zentraler Bedeutung, um das Risiko für Hypoglykämien zu senken. Faktoren, die zu einer Verstärkung der Hypoglykämieeigung führen, müssen besonders beachtet werden und können eine Dosisanpassung erfordern.“*

Dies deckt sich mit der bestehenden Ausnahmeregelung in Anlage III zu Insulin glargin. Als primäre Maßnahme ist bei einem Risiko für schwere Hypoglykämien eine individuelle Therapiezielüberprüfung und Anpassung des Ausmaßes der Blutzuckersenkung erforderlich. Eine Umstellung auf ein Insulinanalogon wie Insulin glargin kommt dann in Betracht, wenn trotz dieser Maßnahmen ein hohes Risiko für schwere Hypoglykämien bestehen bleibt.

Dies kann nach den Ausführungen in den Tragenden Gründen z.B. Patienten mit einer Hypoglykämiewahrnehmungsstörung betreffen.

Jedoch sind nicht alle in der Fachinformation aufgeführten Konstellationen zwingend mit einer Hypoglykämiewahrnehmungsstörung verbunden, auch sind nicht alle Patienten mit einer Hypoglykämiewahrnehmungsstörung vom Ausnahmetatbestand zwingend umfasst, da wie bereits ausgeführt primär andere Maßnahmen durchzuführen sind.

Aus der Fachinformation zu Insulin glargin geht nicht hervor, dass es unter Insulin glargin zu einer Verringerung von Hypoglykämien kommt.

Für Insulin glargin liegt auf Basis des IQWiG-Berichtes lediglich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen vor, der als Nachweis für eine therapeutische Verbesserung nicht ausreichend ist.

19. Einwand:

Insulin detemir

„Diabetes mellitus Typ 2

Insulindetemir senkt signifikant das Risiko von Unterzuckerungen und verringert damit in anerkannter Weise maßgebliche Nebenwirkungen der Insulintherapie. Das IQWiG findet für Insulindetemir im Abschlussbericht A05-03 mehrere Hinweise auf Zusatznutzen bei nicht schweren (nächtlichen) Hypoglykämien (IQWiG A05-03). Insulindetemir bietet ebenfalls signifikante Vorteile bei der Vermeidung von schwerwiegenden Hypoglykämien (IQWiG A05-03), also Unterzuckerungen, die als schwere, lebensbedrohliche Nebenwirkungen mit z.B. stationärem Aufenthalt, klassifiziert sind. Zudem gibt es Belege für einen Vorteil von Insulindetemir gegenüber NPH-Insulin im Hinblick auf die Gewichtsentwicklung (IQWiG A05-03), sowie statistisch signifikante Vorteile in Bezug auf Lebensqualität und Therapiezufriedenheit (IQWiG A05-03).

Diabetes mellitus Typ 1

Das IQWiG findet für Insulindetemir im Abschlussbericht A05-01 einen Hinweis auf Vorteil für Insulindetemir hinsichtlich schwerer Hypoglykämien (IQWiG A05-01). (Die Ergebnisse der Langzeitstudie 1595 werden allerdings als nicht auf die deutsche Behandlungssituation übertragbar eingeschätzt, wobei die damalige Versorgungssituation, die zulassungskonforme Anwendung von NPH-Insulin sowie der lange Beobachtungszeitraum außer acht gelassen werden und damit das Ergebnis signifikant weniger schwerer (nächtlicher) Unterzuckerungen unter einer Therapie mit Insulindetemir abgewertet wird.) Sogar bei schwerwiegenden Hypoglykämien zeigten sich unter Insulindetemir weniger solche Ereignisse. Schwerwiegende Unterzuckerungen sind Hypoglykämien, die mindestens ein Kriterium für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse erfüllen (A05-01, Seite 112). Auf Seite 219 des IQWiG-Abschlussberichtes A05-01 wird festgehalten: „In Bezug auf schwerwiegende Hypoglykämien hatten auffällig weniger Patienten unter Insulin Detemir ein solches Ereignis erlitten als unter NPH-Insulin ...“. Insulindetemir bietet ebenfalls signifikante und numerische Vorteile bei nicht schweren nächtlichen Hypoglykämien (IQWiG A05-01), bietet statistisch signifikante Vorteile bei Lebensqualität (IQWiG A05-01) und Therapiezufriedenheit (IQWiG A05-01) und zeigt Vorteile in der Gewichtsentwicklung (IQWiG A05-01).

Auch in der Anwendung bei Kindern zeigen sich numerisch auffällig weniger schwere und schwerwiegende Hypoglykämien unter Insulindetemir (IQWiG A05-01) sowie statistisch signifikante und numerische Vorteile bei nicht schweren nächtlichen Unterzuckerungen (IQWiG A05-01). Für Insulindetemir wurde am 25. Oktober 2011 die Zulassungserweiterung für Kinder mit Typ 1 Diabetes im Alter zwischen 2 – 5 Jahren von der EU Kommission genehmigt. Auch wurde der Beleg für eine geringere Gewichtszunahme (BMI) unter Insulindetemir im Vergleich zu Humaninsulin gefunden (IQWiG A05-01).“

Bewertung:

Für den Typ 2-Diabetes wurden vom IQWiG keine Belege für einen Zusatznutzen gefunden außer für die geringere Gewichtszunahme im Vergleich zu NPH-Insulin. Die Relevanz des mittleren Unterschiedes zwischen den Gruppen von ca. 0,4 kg bis 1,6 kg nach 6 Monaten Behandlungsdauer ist jedoch unklar. Ebenso unklar ist, ob dieser Effekt nachhaltig ist.

Auch für den Typ 1-Diabetes wurden keine Belege für einen Zusatznutzen gegenüber NPH-Insulin festgestellt. Auch hier blieb die Relevanz einer geringeren Gewichtszunahme unklar.

Hinweise auf einen Zusatznutzen, wie sie sich für Insulin detemir gegenüber NPH-Insulin beim Typ 2 – Diabetes für nicht schwere (nächtliche) Hypoglykämien zeigten, sind als Nachweis für eine therapeutische Verbesserung im Rahmen der Festbetragsgruppenbildung nicht ausreichend.

20. Einwand:

Insulin aspart

„Nach Kriterien der Evidence Based Medicine (EBM) bildet die beste verfügbare Evidenz den Zusatznutzen von Insulinaspart gegenüber Humaninsulin in den Bereichen Wirkkinetik, postprandiale Blutzuckerwerte, HbA1c-Wert, Hypoglykämien sowie Therapiezufriedenheit ab. Insulinaspart weist gegenüber Humaninsulin aufgrund der unterschiedlichen Kinetiken eine überlegene Regulation der postprandialen Blutzuckerspiegel auf (Fachinformation NovoRapid®), die integraler Bestandteil einer Blutzuckereinstellung ist, welche die Vermeidung langfristiger Folgeschäden zum Ziel hat. Der Zusatznutzen von Insulinen unterschiedlicher Kinetik in Bezug auf die leitliniengerechte Anpassung der Therapie an den flexiblen Alltag insbesondere von Kindern und Jugendlichen ist offensichtlich. So kann Insulinaspart im Gegensatz zu Humaninsulin unmittelbar vor oder auch kurz nach einer Mahlzeit verabreicht werden (Fachinformation NovoRapid®). Der Zusatznutzen zeigt sich z.B. bei der Injektion nach einer Mahlzeit entsprechend der tatsächlich gegessenen Kohlenhydrate, wenn Mahlzeiten vorzeitig abgebrochen werden oder mehr gegessen wird als zunächst geplant. So kann Hypo- und Hyperglykämien individuell vorgebeugt werden. Für Insulinaspart konnten für Typ 1 Diabetes in randomisierten, kontrollierten Studien gegenüber Humaninsulin signifikante Vorteile in den Bereichen Wirkkinetik, postprandiale Blutzuckerwerte, HbA1c-Wert, nächtlicher Hypoglykämien sowie Therapiezufriedenheit gezeigt werden (Rys 2011). Für Insulinaspart konnte für Typ 2 Diabetes in randomisierten, kontrollierten Studien gegenüber Humaninsulin ein signifikanter Vorteil bezüglich des postprandialen Blutzuckerwerts gezeigt werden (Rys 2011).

Das ist von besonderer Bedeutung, da viele Daten ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre und andere Spätschäden bei erhöhten postprandialen Blutzuckerwerten belegen, wie u. a. auch in der „IDF Leitlinie für die postprandiale Glukoseeinstellung, 2007“ (IDF 2007) sowie anderen Publikationen (Shaw 1999, Scognamiglio 2005, Home 2005, Hanefeld 1996) beschrieben.

Insulinaspart zeigte bei Menschen mit Typ 2 Diabetes signifikante kardiovaskuläre Vorteile: Insulinaspart trägt zu einer Verminderung des postprandialen oxidativen Stresses bei (Ceriello 2002), verbessert die postprandiale Endothelfunktion (Ceriello 2004) sowie die postprandiale Myokardperfusion (Scognamiglio 2006) und in Kombination mit Insulindetemir die Herzfunktion (Siegmond 2009) gegenüber Humaninsulin. In einer japanischen Endpunktstudie traten im Studienarm mit Insulinaspart signifikant weniger kardiovaskuläre Ereignisse im Vergleich zu Humaninsulin auf (Nishimura 2008). Eine pharmakoökonomische Analyse dieser Studie zeigte, dass die geringere Rate an Folgekomplikationen (Myokardinfarkt, zerebraler Infarkt, perkutane Koronarintervention, PCI/kardiale Bypass-OP, TIA/zerebraler Infarkt, schwere Hypoglykämie und Mortalität) unter Insulinaspart im Vergleich zu Humaninsulin zu signifikant weniger Kosten für Folgekomplikationen führt (Pollock 2011). Die Folgekosten

unter Insulinaspart nahmen verglichen mit Humaninsulin ab dem 2. Behandlungsjahr deutlich ab. Auch in europäischen Studien (Schweden, Spanien, Italien) zeigte sich die Kosteneffektivität von Insulinaspart vs. Humaninsulin u. a. aufgrund der geringeren Rate an Folgekomplikationen (Palmer 2008).“

Bewertung:

Es ist zu beachten, dass die Ausnahmeregelungen in § 35 Abs. 1 S. 3 HS. 2 und Abs. 1a S. 2 und 3 SGB V voraussetzen, dass für den Wirkstoff des betreffenden Arzneimittels ein gültiges Wirkstoffpatent besteht. Dies ist für Insulin aspart nicht der Fall. Insofern besteht keine Möglichkeit, das Arzneimittel von einer Festbetragsgruppenbildung wegen einer therapeutischen Verbesserung auszunehmen.

Im Übrigen ergibt sich aber auch aus der vorgelegten Literatur kein therapeutischer Vorteil für Insulin aspart.

Postprandiale Blutzuckerspiegel

Bei der postprandialen Blutzuckersenkung handelt es sich um einen nicht validierten Surrogatparameter. Auch wenn erhöhte Blutzuckerwerte in epidemiologischen Studien mit dem Risiko mikro- und makrovaskulärer Folgekomplikationen assoziiert sind, fehlen bislang Belege, dass durch Senkung erhöhter postprandialer Blutzuckerspiegel mikro- oder makrovaskuläre Folgekomplikationen vermindert werden können. Ob sich aus einer postprandialen Blutzuckersenkung eine positive Beeinflussung patientenrelevanter Endpunkte ergibt, wäre anhand direkt vergleichender klinischer Studien mit Insulinanaloga nachzuweisen.

Das IQWiG schreibt in seinem Abschlussbericht zu Gliniden bei Diabetes mellitus Typ 2:

„Unterschiedliche, d. h. mit unterschiedlichen Wirkstoffen durchgeführte medikamentöse Strategien, die zumeist auf die Senkung der Nüchternblutzuckerkonzentrationen ausgerichtet waren, bei denen aber unvermeidbarerweise auch postprandiale Blutzuckerwerte gesenkt wurden, haben in der Vergangenheit diesbezüglich zu unterschiedlichen Ergebnissen geführt: von einer Risikosenkung hinsichtlich mikrovaskulärer Komplikationen bei deutlicher Blutzuckersenkung [13] über eine deutliche Risikominderung bezüglich makrovaskulärer Ereignisse trotz fehlender Blutzuckerunterschiede zwischen den Therapiearmen [14] bis hin zu einer numerischen [15] oder sogar statistisch signifikanten [14] Risikosteigerung in Bezug auf makrovaskuläre Komplikationen bei stärkerer Blutzuckersenkung. Für Rosiglitazon, einen Vertreter aus der Wirkstoffgruppe der Glitazone, ergab sich in einer vor Kurzem veröffentlichten Meta-Analyse ein Hinweis darauf, dass trotz Blutzuckersenkung das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse erhöht wird [16].

Derart unterschiedliche Ergebnisse, bezogen auf diese patientenrelevanten Endpunkte, lassen auf substanzspezifische nützliche und schädliche Effekte schließen. Das Ausmaß der Blutzuckersenkung stellt für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 daher keinen validen Surrogatparameter dar: Der Nutzen hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte lässt sich aus dem Ausmaß der Blutzuckersenkung allein, auch postprandial, nicht direkt ableiten, sondern muss für die einzelnen Substanzen in entsprechenden Studien individuell geprüft werden.“

Die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft schreibt in ihren Therapieempfehlungen zum Diabetes mellitus² zu postprandialen Hyperglykämien Folgendes:

„Neben der globalen Einstellungsqualität wird die postprandiale Hyperglykämie von verschiedenen Autoren aufgrund pathophysiologischer Erwägungen, epidemiologischer Untersuchungen und klinischer Studien mit Surrogatparametern als unabhängiger Risikofaktor für Mortalität und für makro- und mikrovaskuläre Erkrankungen angesehen (73–85). Derzeit liegen jedoch noch keine Interventionsstudien vor, die diesen Zusammenhang sichern oder die einen Vorteil für die gezielte Senkung postprandialer Blutzuckerwerte bei gleichem HbA_{1c} belegen. Dies entspricht auch der aktuellen Bewertung der American Diabetes Association (ADA) (26; 86).“

Zum Spritz-Ess-Abstand siehe Bewertung zu Einwand 22.

Rys P et al. Comparison of Efficacy and Safety of Insulin Aspart and Human Insulin in Treatment of Type 1 Diabetes Mellitus. The Results of a Systematic Review. Diabetes Metab 2011; doi:10.1016/j.diabet.2010.12.003

In diesem systematischen Review wurden Studien mit Insulin aspart gegenüber Humaninsulin einschließlich Mischinsulinen bei Typ 1- und Typ 2-Diabetes bewertet. Eingeschlossen wurden Studien mit einer Studiendauer von mindestens 4 Wochen.

Da keine Studien mit patientenrelevanten Endpunkten wie diabetische Folgekomplikationen oder Mortalität gefunden wurden, wurden Surrogatenpunkte wie Nüchternblutzuckerspiegel, postprandialer Blutzuckerspiegel und HbA_{1c}-Wert bewertet. Zusätzlich wurden die Gewichtsentwicklung, Lebensqualität, Therapiezufriedenheit und Hypoglykämien berücksichtigt.

Der Studienpool unterscheidet sich aufgrund anderer Einschlusskriterien, insbesondere bezogen auf die Studiendauer, von den in die IQWiG-Bewertung eingeschlossenen Studien. Bei den Endpunkten Nüchternblutzuckerspiegel, postprandialer Blutzuckerspiegel und HbA_{1c}-Wert handelt es sich nicht um patientenrelevante Endpunkte. Der HbA_{1c}-Wert spielt lediglich bei der Bewertung des Hypoglykämierisikos eine Rolle.

Bezüglich des Typ 1 - Diabetes wurde bei der Behandlungszufriedenheit (anhand des Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire (DTSQ)) nach den Angaben in der Publikation auf Basis von drei Studien (ohne konkrete Benennung) ein signifikanter Unterschied zugunsten von Insulin aspart, auf Basis von zwei dieser Studien auch hinsichtlich der Therapieflexibilität festgestellt. Zum Endpunkt Lebensqualität lagen nicht genug Daten vor. Von zwei Studien zeigte eine einen signifikanten Unterschied

² Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ). Therapieempfehlungen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Diabetes mellitus Typ 2, 2. Auflage 2009

zugunsten von Insulin aspart, die andere nicht. Eine Metaanalyse konnte dazu nicht durchgeführt werden.

Hinsichtlich der Gesamtrate an Hypoglykämien auf Grundlage von Angaben aus Patientenaufzeichnungen wurde in der Metaanalyse eine höhere Rate für Insulin aspart festgestellt. Bezüglich schwerer Hypoglykämien wurden keine Unterschiede festgestellt. Zu nächtlichen Hypoglykämien wurde in zwei von drei Studien ein signifikant geringeres Risiko festgestellt.

Bezüglich des Typ 2 – Diabetes wurden beim Hypoglykämierisiko keine Unterschiede zwischen Insulin aspart und Humaninsulin gefunden. Zur Behandlungszufriedenheit und zum Endpunkt Lebensqualität wurden keine Studien identifiziert.

Im IQWiG-Abschlussbericht zu schnell wirkenden Insulinanaloga beim Typ 1 – Diabetes (A05-02) lagen hinsichtlich des Endpunktes Lebensqualität Daten aus der auch von Rys et al. genannten Aspart-Studie vor. Es handelte es sich um eine Untergruppe der Patienten. Nach Angaben des IQWiG blieben wesentliche methodische Fragen offen.

Bezüglich der Behandlungszufriedenheit lagen zu einer der in die IQWiG-Bewertung eingeschlossenen Aspart-Studien Daten vor, ebenfalls nur zu einer Untergruppe der Patienten. Der beobachtete Unterschied beruhte nach Angaben des IQWiG insbesondere auf Zielgrößen, die die Annehmlichkeit und/oder Flexibilität der Behandlung beschreiben. Ob der beobachtete Effekt daher durch die Vorgabe eines festen Spritz-Ess-Abstandes in der Humaninsulin-Gruppe bedingt ist oder tatsächlich auf Insulin aspart zurückgeführt werden kann, ist nach der Bewertung des IQWiG zu diesem Endpunkt unklar.

Im Hinblick auf das Auftreten schwerwiegender Hypoglykämien wurden auch vom IQWiG keine Unterschiede festgestellt. Dies gilt auch für schwerwiegende nächtliche Hypoglykämien. Auch aus dem Abschlussbericht A08-01 zu schnell wirkenden Insulinanaloga bei Kindern und Jugendlichen ergeben sich keine Vorteile für Insulin aspart.

Das Ergebnis der Metaanalyse von Rys et al. zu nächtlichen Hypoglykämien beim Typ 1 – Diabetes beruht auf drei Studien, die die Einschlusskriterien der IQWiG-Bewertung nicht erfüllt haben.

In der Gesamtschau ergibt sich aus dieser Metanalyse kein therapeutischer Vorteil für Insulin aspart.

Bezüglich nicht schwerer Hypoglykämien ist im Übrigen auf die hohe Messunsicherheit hinzuweisen. Hypoglykämie-assoziierte Symptome sind zumeist unspezifisch und werden individuell unterschiedlich in Art und Schweregrad wahrgenommen. Aber auch Hypoglykämien, die ausschließlich über eine Blutzuckermessung definiert sind, sind nicht ausreichend aussagesicher. Auf diesen Sachverhalt hat das IQWiG in den Abschlussberichten zu Insulinanaloga hingewiesen (z.B. S. 170ff Bericht A05-03).

Das Verzerrungspotenzial kommt insbesondere bei unverblindet durchgeführten Studien, was für die Insulinstudien durchweg zutrifft, zum Tragen, in denen die Patienten Kenntnis von der Therapie haben. Die Aussagekraft der Ergebnisse zu nicht schwe-

ren Hypoglykämien ist daher eingeschränkt.

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

IDF Leitlinie für die postprandiale Glukoseeinstellung, ISBN 2-930229-51-9, 2007

Zunächst ist festzustellen, dass in dieser Leitlinie genaue und nachvollziehbare Angaben unter anderem zur Recherchestrategie, Literatursauswahl, Auswertung und dem Reviewprozess fehlen. Insgesamt wäre zu hinterfragen, ob es sich bei dieser Unterlage überhaupt um eine Leitlinie handelt.

In dem Dokument wird unter „Frage 2: Bietet die Behandlung der postprandialen Hyperglykämie einen Nutzen?“ ausgeführt, dass bis jetzt keine Ergebnisse aus abgeschlossenen Studien vorliegen, in denen geprüft wurde, ob die Kontrolle der postprandialen Plasmaglukose Auswirkungen auf makrovaskuläre Erkrankungen hat. Es gebe jedoch Belege dafür, dass Therapien mit spezifischer Wirkung auf den postprandialen Plasmaglukosespiegel von Nutzen sind. Diesbezüglich wird eine Meta-Analyse genannt, die „positive Tendenzen“ für eine Risikoreduktion bei der Therapie mit Acarbose ergeben habe. Einen Effekt auf die Intima media-Dicke gebe es für Repaglinid. Weitere „indirekte Hinweise“ auf einen Nutzen über verschiedene Surrogatparameter werden aufgeführt. Es werden Studien zur schnell wirkenden Insulinanaloge genannt, in denen sich ein positiver Einfluss auf kardiovaskuläre Risikomarker gezeigt habe. Zu Insulin aspart wird unter anderem angegeben, dass der myokardiale Blutfluss gesteigert werden konnte. Ähnliche Ausführungen hinsichtlich Surrogatparametern finden sich für Insulin lispro. Die zitierte Kumamoto-Studie zur intensivierten Insulintherapie wurde auch vom IQWiG in den oben zitierten Ausführungen zu postprandialen Blutglukosespiegeln berücksichtigt (Zitat 13).

Zusammenfassend lässt sich aus diesem Dokument nicht ableiten, dass die Anwendung von Insulinanaloga einen therapeutischen Vorteil gegenüber Humaninsulin hinsichtlich eines positiven Effektes auf Folgekomplikationen oder Mortalität aufgrund der Senkung postprandialer Blutzuckerspiegel hätte.

Postprandialer oxidativer Stress, postprandiale Endothelfunktion und Myokardperfusion oder myokardiale Dysfunktion sind nicht validierte Surrogatendpunkte und als Nachweis einer therapeutischen Verbesserung eines Insulins nicht geeignet.

Shaw et al. Isolated post-challenge hyperglycaemia confirmed as a risk factor for mortality, Diabetologia (1999) 42: 1050-1054

Epidemiologische Studie zur Untersuchung eines Zusammenhangs erhöhter postprandialer Blutglukosewerte und Mortalität. Für die vorliegende Fragestellung bereits vom Studiendesign her nicht geeignet. Zur Bewertung postprandialer Blutzuckerspiegel siehe Bewertung oben zum vorliegenden Einwand.

Scognamiglio et al. Postprandial Myocardial Perfusion in Healthy Subjects and in Type 2 Diabetic Patients, 2005 American Heart Association, Inc, DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.495127

Studie zur Myokardperfusion, für die vorliegende Fragestellung nicht geeignet. Es handelt sich um einen nicht validierten Surrogatparameter.

Home P.D., Gallagher A., The effect of improved post-prandial blood glucose control on post-prandial metabolism and markers of vascular risk in people with Type 2 diabetes, Diabetes Research and Clinical Practice 67 (2005) 196–203

Studie zu nicht validierten Surrogatparametern, für die vorliegende Fragestellung nicht geeignet. Zur Bewertung postprandialer Blutzuckerspiegel siehe Bewertung oben zum vorliegenden Einwand.

Hanefeld et al. Risk factors for myocardial infarction and death in newly detected NIDDM: the Diabetes Intervention Study, 11-year follow-up, Diabetologia (1996) 39: 1577–1583

Epidemiologische Studie zu Risikofaktoren für Myokardinfarkte, die für die vorliegende Fragestellung bereits vom Studiendesign her nicht geeignet ist. Zur Bewertung postprandialer Blutzuckerspiegel siehe Bewertung oben zum vorliegenden Einwand. Im Übrigen handelt es sich um eine Studie an nicht-insulinpflichtigen Diabetikern, so dass auch Insulinanaloga nicht untersucht wurden. Ein Insulinanalogon kam im Publikationsjahr dieser Studie erstmalig auf den Markt.

Nishimura H et al. Does multiple injection therapy with a rapid-acting insulin analogue prevent cardiovascular disease in type 2 diabetes? Diabetologia 2008; 51(Suppl1):S543

Zu dieser japanischen Studie liegt nur ein Abstract vor, der nicht detailliert bewertet werden kann.

Pollock et al. The cost effectiveness of rapid-acting insulin aspart compared with human insulin in type 2 diabetes patients: an analysis from the Japanese third-party payer perspective. Journal of Medical Economics Vol. 14, No. 1, 2011, 36–46

Palmer et al. Cost-effectiveness of insulin aspart versus human soluble insulin in type 2 diabetes in four European countries: subgroup analyses from the PREDICTIVE study. Cost-

Pharmakoökonomische Studien sind als Nachweis einer therapeutischen Verbesserung im Rahmen der Festbetragsgruppenbildung nicht geeignet.

21. Einwand:

Schnell wirkende Insulinanaloga (Insulin lispro)

„Schnell wirkende Insulinanaloga - wie beispielsweise Insulin lispro – verursachen weniger Hypoglykämien als Humaninsulin und erlauben dem Patienten eine höhere Flexibilität, da auf einen Spritz-Ess-Abstand verzichtet werden kann. Damit dürfen Insulinanaloga als therapeutische Verbesserung nicht zusammen mit Humaninsulin in eine Festbetragsgruppe eingruppiert werden.

Hypoglykämiehäufigkeit des schnell wirkenden Insulinanalogons lispro versus Humaninsulin:

Die Metaanalyse von Singh et al. (2009) zeigt für Insulin lispro eine statistisch signifikante Überlegenheit gegenüber Normalinsulin für die Raten schwerwiegender (RR 0,80, 95% C.I. 0,67; 0,96) und nächtlicher Hypoglykämien (RR 0,51, 95% C.I. 0,42; 0,62). Diese Diskrepanz zwischen den Ergebnissen von Singh und denen des IQWiG erklärt sich durch die deutlich kleinere Zahl von Studien, die in die Metaanalyse des IQWiG eingingen (9 vs. 17 bei Singh). Auch in den Studien von Melki et al. (1998), Tsui et al. (1998), Holcombe et al. (2002) und Garg et al. (1996) wurde eine geringere Rate von Hypoglykämien allgemein bzw. von schweren Hypoglykämien im Vergleich zu Humaninsulin gemessen. In einer weiteren Studie (Rönemaa und Viikari, 1998) sowie bei Melki et al. (1998) waren sogar die Raten der Komata bzw. Hypoglykämien mit Glukosewerten von $< 2,5 \text{ mmol/l}$, $< 2 \text{ mmol/l}$ bzw. die Raten nächtlicher Hypoglykämien signifikant reduziert. Ohne Veränderung blieb die Hypoglykämierate bei Annuzzi et al. (2001), Howorka et al. (2000), Renner et al. (1999) und Zinman et al. (1997). Dort waren jedoch die HbA1c-Werte signifikant verbessert. Betrachtet man eine möglichst normnahe Einstellung von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1, charakterisiert durch den "composite endpoint" eines möglichst niedrigen HbA 1 c bei möglichst wenigen Hypoglykämien, als Therapieziel und als klinisch relevanten Patientennutzen, so demonstriert jede der genannten Studien einen Zusatznutzen gegenüber Humaninsulin, da jede einzelne von ihnen für Insulin lispro entweder eine statistisch signifikante HbA1c-Verbesserung bei gleichem Hypoglykämierisiko oder ein geringeres Hypoglykämierisiko bei nicht signifikant unterschiedlicher HbA 1 c-Verbesserung zeigen konnte.

In seinen Abschlussberichten A05-02 und A05-04 folgert das IQWiG, dass weder für Diabetes mellitus Typ 1 noch für Diabetes mellitus Typ 2 ein zusätzlicher Nutzen von schnell wirkenden Insulinanaloga im Vergleich zu Humaninsulin besteht. In den Berichten wird aber auch geschrieben, dass für Patienten mit einem erhöhten Risiko für schwerwiegende Hypoglykämien der vorliegenden Daten unklar ist, ob Insulin lispro einen Zusatznutzen hat. Gleiches findet sich für Kinder und Jugendliche.[...]

In einer solchen Situation, in der die Ergebnisse von RCTs (randomised controlled trials) keine abschließende Beurteilung zulassen, wäre nach der Methodik der evidenzbasierten Medizin die nächstniedrigere Evidenzstufe heranzuziehen, um dann eine Aussage treffen zu können.[...]

Z. B. das CADTH sieht eine Bevorzugung der schnell wirkenden Insulinanaloga im Vergleich zu Humaninsulinen bei Diabetes mellitus Typ 1 für wissenschaftlich gerechtfertigt an (CADTH, 2007). Die aktuelle S3 Leitlinie der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG) von 2011 für Diabetes mellitus Typ 1 sieht den Einsatz für beide Insulinarten zwar als gleichwertig an, allerdings findet sich auch hier unter 4-9a, dass Insulinanaloga zum Einsatz kommen sollten, wenn die Hypoglykämie ein relevantes therapeutisches Problem darstellt (Danne und Kellerer, 2011).“

Bewertung:

Es ist zu beachten, dass die Ausnahmeregelungen in § 35 Abs. 1 S. 3 HS. 2 und Abs. 1a S. 2 und 3 SGB V voraussetzen, dass für den Wirkstoff des betreffenden Arzneimittels ein gültiges Wirkstoffpatent besteht. Dies ist für das im Einwand in Bezug genommene Insulin lispro nicht der Fall. Insofern besteht keine Möglichkeit, das Arzneimittel von einer Festbetragsgruppenbildung wegen einer therapeutischen Verbesserung auszunehmen.

Im Übrigen ergibt sich aber auch aus der vorgelegten Literatur kein therapeutischer Vorteil für eines der Insulinanaloga (siehe Bewertung zur Literatur im Folgenden).

Zum Spritz-Ess-Abstand siehe Bewertung zu Einwand 22.

Singh SR; Ahmad F; Lal A; Yu C; Bai Z; Bennett H. Efficacy and safety of insulin analogues for the management of diabetes mellitus: a meta-analysis. CMAJ. 2009; 180:385-397

Es handelt sich um eine systematische Übersichtsarbeit und Meta-Analyse von Studien mit schnell- und lang wirkenden Insulinanaloga beim Diabetes mellitus Typ 1 und 2. Sie stellt eine Aktualisierung zweier HTA-Berichte der Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) dar. Die Datengrundlage unterscheidet sich von der der IQWiG-Bewertungen, da die Einschlusskriterien für die Studien andere sind. Insbesondere wurden auch Kurzzeitstudien eingeschlossen.

Insgesamt kommen die Autoren zu dem Ergebnis, dass Vorteile von Insulinanaloga gegenüber Humaninsulin minimal sind. Darüber hinaus wird auf das Fehlen von Langzeitstudien hingewiesen.

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

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

[...]

Conclusion

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

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

Ein Nachweis einer therapeutischen Verbesserung für eines der Insulinanaloga ist aus dieser Metaanalyse nicht abzuleiten.

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Short-acting Insulin Analogues for Diabetes Mellitus: Meta-analysis of Clinical Outcomes and Assessment of Cost-effectiveness. HTA. 2007; Issue 87

In dem HTA-Bericht der CADTH wurde für einen Teil der Studien ein statistisch signifikant geringeres Auftreten von nächtlichen Hypoglykämien unter Insulin lispro angegeben, in anderen Studien bestand kein Unterschied. Von den vier gepoolten Studien, aus denen sich insgesamt ein signifikanter Unterschied ergab, handelt es sich um drei Kurzzeitstudien und eine Studie, die auch vom IQWiG bewertet wurde. Kein Unterschied bestand im Auftreten von Hypoglykämien insgesamt und bei schweren Hypoglykämien. Ebenfalls wurde kein Unterschied bei den Mortalitätsdaten festgestellt. In Bezug auf den Endpunkt Lebensqualität wird auf die limitierte Evidenz hingewiesen.

Das CADTH weist auch auf die Notwendigkeit der Durchführung von Langzeitstudien hin.

Die zuvor aufgeführte Metaanalyse von Singh et al. stellt eine Aktualisierung des HTA-Berichtes dar.

Danne T; Kellerer M (Hrsg.). Therapie des Typ-1-Diabetes. Deutsche Diabetes-Gesellschaft. 2011

Folgende Ausführungen finden sich in der Leitlinie der DDG auf S. 32:

„Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die bisherigen Studien zum Vergleich der Insulinarten aufgrund ihres Designs nicht dazu geeignet sind, alle Aspekte der Wirkung der verschiedenen Insulinarten auf Morbidität, Mortalität, Lebensqualität und Behandlungszufriedenheit zuverlässig beurteilen zu können.

Die bisherigen Studien zeigen überwiegend einen statistisch signifikanten, aber klinisch marginalen positiven Effekt der Insulinanaloga auf den HbA1c-Wert der Menschen mit Typ-1-Diabetes. Bezüglich des Risikos von Hypoglykämien (insgesamt,

symptomatische, durch Blutglukosemessung bestätigte, schwere oder nächtliche Hypoglykämien) liegen keine konsistenten Ergebnisse für einen Zusatznutzen gegenüber Humaninsulinen vor. Die bislang durchgeführten Studien wurden hinsichtlich der Fallzahlkalkulation nicht für den Nachweis von Unterschieden in den Hypoglykämieraten angelegt und weisen hierfür nicht die erforderlichen Patientenzahlen (Power) auf. Auch für Behandlungszufriedenheit und Lebensqualität liegen keine konsistenten Effekte vor. Nach den derzeitigen Studienergebnissen gibt es demzufolge keine Belege für einen relevanten Vor- oder Nachteil beim Vergleich zwischen Insulinanaloga und Humaninsulinen. Die Mehrzahl der Experten der DDG und der hinzugezogenen Organisationen werten beide Insulinarten als gleichermaßen zur Insulintherapie geeignet. Die Indikation für Insulinanaloga wird vor allem dort gesehen, wo Hypoglykämien ein relevantes Problem darstellen. Beim individuellen Patienten kann die besondere Pharmakokinetik der Analoginsuline Vorteile bei der Erreichung der Blutglukoseziele bieten z.B. wenn mit verzögertem Humaninsulin keine befriedigenden Nüchternglukosewerte ohne nächtliche Hypoglykämien erreicht werden können, diese aber durch ein länger wirkendes Analogon verbessert werden können.“

Die Ausführungen in der Leitlinie decken sich in weiten Teilen mit den bisherigen Bewertungen des IQWiG und des G-BA.

Die weiteren vom Stellungnehmer zitierten Studien sind alle vom IQWiG im Abschlussbericht A05-02 entweder berücksichtigt oder nach Prüfung aus methodischen Gründen ausgeschlossen worden. Damit ergeben sich keine neuen Erkenntnisse.

22. Einwand:

Notwendigkeit des Spritz-Ess-Abstandes unter Humaninsulin

„Beispielsweise konnte in einer Dreimonats-cross-over Studie von Del Sindaco et al. eindeutig gezeigt werden, dass die Gabe von Humaninsulin direkt zu den Mahlzeiten (5minütiger Spritz-Ess-Abstand) den HbA 1 c-Wert (+0,18%) und die Hypoglykämierate im Vergleich zu einem 10-40minütigen Spritz-Ess-Abstand signifikant steigert. Dieses Ergebnis konnte auch in verschiedenen anderen Studien gezeigt werden (Kinmonth und Baum, 1980; Danne et al., 2003; Rassam et al., 1999; Strachan und Frier, 1998; Schemthaler et al., 1998; Schemthaler et al., 2004; Rave et al., 2006; Witt et al., 1983; Lean et al., 1985; Dimitriadis und Gerich, 1985). Die Notwendigkeit des Spritz Ess-Abstandes hat abseits der wissenschaftlichen Diskussion längst Eingang in viele Schulungsunterlagen und Lehrbücher gefunden - so beispielsweise im "Schulungsbuch für Diabetiker" (Schmeisl, 2002) - und ist damit ein fest etablierter Bestandteil der Diabetestherapie.

Anders als Humaninsuline ermöglichen es Insulinanaloga, auf den Spritz-Ess-Abstand zu verzichten oder sogar das Insulin erst nach der Mahlzeit zu applizieren. Diese Flexibilität bringt nicht nur eine höhere Lebensqualität für den Patienten, sondern auch eine höhere medizinische Sicherheit, weil die Insulindosis nachträglich der Nahrungsmenge angepasst werden kann. Diese Möglichkeit ist insbesondere bei Kindern und Patienten mit Demenz von großer Bedeutung (Kellerer und Danne, 2010; Haak und Kellerer, 2009). Darüber hinaus berichten viele Patienten nach Umstellung auf schnell wirkende Insulinanaloga positiv über ihre Lebensqualität, da sie mit der schnelleren Galenik des Insulins auch andere Produkte mit einem höheren glykämischen Index essen können.

Vor allem in der Pädiatrie benötigen zahlreiche Patienten beide Insulinarten für eine optimale Einstellung. So wurde beispielsweise bei einer kürzlich von der Firma Lilly durchgeführten Studie festgestellt, dass neun von 263 rekrutierten Patienten vor Studienbeginn gleichzeitig

sowohl mit kurzwirksamen Insulinanaloga als auch kurzwirksamen Humaninsulinen therapiert wurden, was den Bedarf an beiden Insulinen innerhalb eines Patienten verdeutlicht (Lilly Deutschland GmbH, data on file).

Besonders in der Kinderdiabetologie scheint der Bedarf für beide Therapiemöglichkeiten zu bestehen. So halten es diabetesDE, DDG und AGPD in einer gemeinsamen Stellungnahme für möglich, dass sich die in den letzten Jahren beobachtete Verbesserung der Stoffwechseleinstellung pädiatrischer Patienten kausal aus der deutlichen Zunahme der Verwendung von kurzwirksamen Insulinanaloga in diesem Zeitraum ergibt.

Trotz der medizinischen Evidenz und der im medizinischen Alltag allgemein verbreiteten Akzeptanz stellen sowohl das Sozialgericht Berlin in seinem unsere Klage abweisenden (nicht rechtskräftigen) Urteil als auch der G-BA in den Tragenden Gründen seines Verordnungs-ausschlusses sowie im Gerichtsverfahren dabei in Frage, ob die Notwendigkeit der Einhaltung eines Spritz-Ess-Abstandes bei Humaninsulin im Gegensatz zur Anwendung von schnell wirkenden Insulinanaloga überhaupt medizinisch notwendig sei. Hierbei wird indes- sen übersehen, dass der Nachweis einer therapeutischen Verbesserung gemäß § 35 Abs. 1 b S. 4 SGB V nicht nur durch Bewertung von klinischen Studien erbracht wird, sondern auch aufgrund der Fachinformationen erfolgt. Dies ist - unabhängig davon, ob ein Arzneimittel Pa- tentschutz hat oder nicht - gesetzlich (§ 92 Abs. 2 Satz 12 SGB V) und höchstrichterlich an- erkannt (BSG vom 31.05.2006 - B 6 KA 13/05 R).

[...]

Damit ist wegen der Vorgeiflichkeit des Arzneimittelsicherheitsrechts vor der sozialversiche- rungsrechtlichen Bewertung für den G-BA verbindlich vorgegeben, dass bei Humaninsulin ein Spritz-Ess-Abstand einzuhalten ist, wohingegen dieses Erfordernis bei schnell wirkenden Insulinanaloga nicht besteht. Eines weiteren Belegs, etwa durch Vorlage kontrollierter Stu- dien, bedarf es nicht. Dies wurde zwischenzeitlich vom Bundessozialgericht in seiner Festbe- tragsentscheidung bestätigt (BSG vom 01.03.2011 - B 1 KR 10/10 R, Rn. 39 ff.). Da die Er- höhung der Lebensqualität als eigenständiger patientenrelevanter Nutzen anerkannt ist (vgl. z.B. §§ 35 Abs. 1 b, 35b Abs. 1 S.4 SGB V; 2. Kap. § 11 Abs. 7 VerfO GBA), bedarf es ins- besondere auch keiner Studien, die belegen, dass sich der alltagspraktische Vorteil des Fort- falls des Spritz-Ess-Abstandes in anderen klinisch relevanten Endpunkten (Mortalität, Morbi- dität) ausdrückt. Vielmehr ist allein die Erhöhung der Lebensqualität für sich genommen aus- reichend und durch die Fachinformationen sowie die Gutachten der EMA belegt.“

Bewertung:

Die klinische Relevanz eines verkürzten Spritz-Ess-Abstandes im Hinblick auf einen Zusatz- nutzen der schnell wirkenden Insulinanaloga ist bisher nicht wissenschaftlich belegt. Dieses Ergebnis wurde mit dem ergänzenden IQWiG-Abschlussbericht bestätigt. Unterschiede in der Bewertung der Lebensqualität oder Therapiezufriedenheit wurden nicht gefunden, da dazu kaum Studiendaten vorlagen und die vorhandenen nicht verlässlich waren.

Allein auf Basis pharmakokinetischer Aspekte und auch der Möglichkeit einer postprandialen Gabe ergibt sich keine therapeutische Verbesserung hinsichtlich patientenrelevanter End- punkte.

Bezüglich des Spritz-Ess-Abstandes ist auch darauf hinzuweisen, dass gemäß Fachinforma- tionen bei der Gabe von Humaninsulin „innerhalb von 30 Minuten nach einer Injektion eine kohlenhydrathaltige Mahlzeit oder Zwischenmahlzeit eingenommen werden sollte“ (Fachin- formation zu Actrapid®). Daraus folgt nicht, dass ein fester Abstand von 30 Minuten einge-

halten werden muss, sondern dass das Humaninsulin auch kurz vor einer Mahlzeit gespritzt werden kann. In der Fachinformation zu Insuman Rapid wird angegeben, dass das Insulin 15 bis 20 Minuten vor einer Mahlzeit gespritzt werden sollte. Bisher fehlen darüber hinaus qualitativ hochwertige Studien zur Notwendigkeit des häufig postulierten festen Spritz-Ess-Abstandes bei der Anwendung von Humaninsulin im Hinblick auf patientenrelevante Endpunkte.

Der G-BA sieht sich in seiner Einschätzung zum medizinisch-therapeutischen Stellenwert des Spritz-Ess-Abstandes auch durch das Urteil des SG Berlin vom 13.01.2010 – S 83 KA 588/07 bestätigt. Danach habe das IQWiG die relevanten Endpunkte Lebensqualität und Behandlungszufriedenheit in Bezug auf Insulin Lispro und Insulin Glulisin untersucht (Nr. 5.3.5 des Abschlussberichts) und konnte unter Zugrundelegung eines vollständig ermittelten Sachverhaltes nachvollziehbar zu dem Ergebnis kommen, dass sich in Bezug auf Lebensqualität und Therapiezufriedenheit, auch aufgrund der geringen Belastbarkeit der in die Beurteilung einbezogenen Untersuchungen kein Vorteil für eine der beiden Behandlungsoptionen ergibt.

Zutreffend weist auch das SG Berlin darauf hin, dass der Aussagegehalt der in den Fachinformationen festgehaltenen Art und Weise der Anwendung (Applikationsschema) im Hinblick auf den therapeutischen Nutzen eingeschränkt ist. Denn Fachinformationen folgen in der Regel dem Design der Zulassungsstudien, deren Applikationsschema übernommen wird. Relevant ist dies im Hinblick auf einen möglicherweise kürzeren Spritz-Ess-Abstand bei der Gabe von Humaninsulin. Für die Notwendigkeit der Einhaltung eines festen Spritz-Ess-Abstands von 30-40 Minuten bei einer Therapie mit Humaninsulin zur Verbesserung der Stoffwechselkontrolle, gemessen anhand des HbA1c-Werts und/oder zur Reduktion des Risikos für Diabeteskomplikationen, fehlt bislang ein Nachweis.

Der Nachweis einer therapeutischen Verbesserung ist auch nicht allein auf Basis der Angaben der Fachinformation zu führen. Vielmehr erfolgt der Nachweis der therapeutischen Verbesserung aufgrund der Fachinformation und durch Bewertung von klinischen Studien nach methodischen Grundsätzen der evidenzbasierten Medizin (BSG, Ur. v. 01.03.2011 – Az.: B 1 KR 10/10 R, Rn. 62). Dabei beschränkt sich der Bedeutungsgehalt des Wortes „und“ nicht in einer bloßen Aufzählung, sondern verdeutlicht den kumulativen Charakter der Fachinformation einerseits und der klinischen Studien zum Nachweis der therapeutischen Verbesserung andererseits. Denn nur im Zusammenhang mit einer an der positiven Beeinflussung patientenrelevanter Endpunkte ausgerichteten Therapie, kann sich ein höherer Nutzen auch daraus ergeben, dass das Arzneimittel eine überlegene Wirksamkeit zeigt oder (nachweislich) über besondere therapierelevante Leistungsmerkmale verfügt (BT-Drucks. 16/194, S. 8). Dieser Nachweis eines ggü. Humaninsulin verkürzten Spritz-Ess-Abstandes und die therapeutische Relevanz dieses Umstandes kann daher nicht allein anhand der Fachinformation geführt werden. Insbesondere ist die Aussagekraft der Fachinformation über den einzuhaltenden Spritz-Ess-Abstand limitiert.

Auch aus den Beurteilungsberichten der EMA zu den kurzwirksamen Insulinanaloga Apidra® (Wirkstoff Insulin Glulisin) und Novorapid® (Wirkstoff Insulin Aspart) ergibt sich nichts anderes. Der Zulassungsentscheidung der EMA liegen ausweislich der Beurteilungsberichte Vergleichsstudien mit Humaninsulinen zugrunde, in denen die Konzentration des glykolisierten Hämoglobin (HbA1c) gemessen wurde, die anzeigt, wie gut der Blutzucker eingestellt ist. Dazu führt die EMA aus, dass Novorapid® nahezu die gleichen Ergebnisse zeigte wie Humaninsulin bzw. dass mit Apidra die Einstellung des Blutzuckers mindestens so wirksam wie die mit Vergleichsinsulinen gewesen sei. In allen Studien sei die bei Apidra beobachtete Änderung der HbA1c-Konzentration ähnlich wie bei Vergleichsinsulinen ausgefallen. Auch bei den Nebenwirkungen, insbesondere den von der Klägerin thematisierten Hypoglykämien

(Unterzuckerungen, wenn die Insulindosis den Insulinbedarf überschreitet), finden sich keine wesentlichen Unterschiede in den Feststellungen der EMA. Ebenso wie bei der Gabe von Humaninsulin sind auch bei den Insulinanaloga Hypoglykämien die häufigste Nebenwirkung (mehr als 1 von 10 Patienten bei Insulin Glulisin und 1 bis 10 von 100 Patienten bei Insulin Aspart). Ein Vorteil des verkürzten Spritz-Ess-Abstands für die Behandlung der Patienten ergibt sich somit auch nicht aus den zitierten Beurteilungsberichten.

Nicht zuletzt bleibt die Therapierelevanz eines ggf. verkürzten Spritz-Ess-Abstandes unklar. Jedenfalls kann der Spritz-Ess-Abstand den Endpunkt der Lebensqualität nicht als alleiniger Parameter bestimmen und ausfüllen. Vielmehr ist der (mehrdimensionale) Endpunkt anhand valider Messinstrumente zu erheben, um hinreichend aussagekräftige Angaben über die Beeinflussung der Lebensqualität durch die Gabe eines schnell wirkenden Insulinanalogons machen zu können.

Hinzu kommt, dass eine Organisation des beruflichen Alltags im Hinblick auf den Spritz-Ess-Abstand bei Humaninsulin möglich bleibt und zumutbar ist. Die Frage der Einhaltung des Spritz-Ess-Abstands bei der Anwendung von Humaninsulin ist in erster Hinsicht eine Frage der Organisationsfähigkeit, des Organisationswillens und der Compliance der Patienten.

23. Einwand:

„Auf Grund der kurzwirksamen Analoginsuline können viele Menschen auf den Spritz-Ess-Abstand und Zwischenmahlzeiten verzichten. Sie sind dadurch weniger an feste Essens-, Lebens- und Arbeitsrhythmen gebunden. Gerade Menschen im Schichtdienst, mit unregelmäßigen Pausenzeiten oder nicht planbarem Tagesablauf benötigen diese Flexibilität (11). Patienten, die mit kurzwirksamen Insulinanaloga behandelt werden, sind hinsichtlich der Lebensführung deutlich weniger eingeschränkt als Menschen, die mit Humaninsulin versorgt werden.“

Im Bedarfsfall können kurzwirksame Analoga sogar erst nach der Mahlzeit gespritzt werden (12). Diese Option verbessert die Therapiesicherheit vor allem bei Kindern und Demenzpatienten, bei denen die Nahrungsaufnahme nicht vorhersehbar ist. Ein weiterer Sicherheitsvorteil der kurzwirksamen Analoga ist die Vermeidung von Überschneidungen der Insulinwirkung mehrerer Injektionen (4).“

Bewertung:

Zitat 11: Insulintherapie: Welche Wünsche haben die Patienten? Patientenumfrage der Berlin-Chemie AG. Allgemeinarzt 2011;33(14):56-7.

Zitat 12: Fachinformation Liprolog. Stand April 2010. 2010

Zitat 4: Heinemann L, Woodworth J. Pharmacokinetics and glucodynamics of insulin lispro. Drugs of Today 1998; 34(Suppl.C):23-36.

Siehe Bewertung zu Einwand 22.

3.1.4 Einwände zur Berücksichtigung von Therapiemöglichkeiten und medizinisch notwendigen Verordnungsalternativen

24. Einwand:

„Sanofi-Aventis Deutschland GmbH ist der einzige Insulinhersteller, der Insuline in der Wirkstärke 40 I.E./ml in den Zubereitungen Rapid-, Basal- und als Mischinsulin mit dem Mischungsverhältnis 25/75 anbietet. Einzelne Patienten kommen mit der Wirkkinetik der Insuline der Konzentration 100 I.E./ml nicht zurecht. Die Anflutung des höher konzentrierten Insulins erfolgt zu langsam, weil die Oberfläche des subkutanen Depots bei der höheren Insulinkonzentration kleiner ist als bei Verwendung der geringer konzentrierten Darreichungsform. Die Verwendung der U40-Zubereitungen erfolgt sehr häufig bei Typ-1-Diabetikern, einige davon sind Kinder und Jugendliche.[...]

Die Bedienung eines sehr kleinen Marktsegmentes mit konsekutiv geringeren Produktionsmengen führt relativ gesehen zu erhöhten Produktionskosten. Wird dies bei der Festbetragsbildung nicht berücksichtigt, so können die Produktionskosten oberhalb des Festbetrages liegen. Um den auf diese Spezialzubereitungen eingestellten Diabetikern Aufzahlungen zu ersparen, sollte von der Möglichkeit der Ausgruppierung Gebrauch gemacht werden. Deshalb sind die Spezialzubereitungen Insuman Rapid U40, Insuman Comb U40, Insuman Basal U40 in der bestehenden Festbetragsgruppe "Insuline 40 I.E./ml - Durchstechflaschen" zu belassen. Die Handelsformen von Insuman Infusat sind von der Festbetragsgruppenbildung auszunehmen.“

Bewertung:

Der Einwand ist nicht ausreichend belegt. Aus den Fachinformationen (z.B. Insulin B.Braun, Firma Braun; Insuman Rapid und Insuman Basal, Firma Sanofi-Aventis) sind die Angaben zur Pharmakokinetik wie Wirkeintritt, Wirkmaximum und Wirkdauer (bei Insulin B.Braun) zumindest identisch bzw. es findet sich kein Hinweis auf Unterschiede. Es können anhand der Fachinformationen keine Patientenkollektive identifiziert werden, die nur mit U40-Insulin behandelt werden können. Dafür, dass eine Ausgruppierung nicht gerechtfertigt ist, spricht auch, dass das U 40 – Insulin weltweit in fast allen Ländern nicht mehr am Markt verfügbar ist.

Auch in der Leitlinie der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG) zu Typ 1 –Diabetes³ finden sich keine Hinweise auf ein Patientenkollektiv, das nur mit U40-Insulin behandelt werden kann. Es finden sich lediglich Informationen unter dem Punkt „Insulinapplikation“ auf S. 34, aus denen sich aber kein Vorteil eines U40-Insulins ableiten lässt:

„Menschen mit Typ-1-Diabetes benötigen meist pro Injektion nicht mehr als 20 IE in der Spritze. Diese Patienten profitieren von den bis zu 20 IE fassenden Spritzen für die Konzent-

³ Deutsche Diabetes Gesellschaft. Therapie des Typ 1 – Diabetes, S3-Leitlinie. Stand September 2011. http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Leitlinien/Evidenzbasierte_Leitlinien/AktualisierungTherapieTyp1Diabetes_1_2012_0319_TL.pdf (letzter Zugriff 3.08.2012)

ration U40, die bis auf 0,5 Einheiten genau dosiert werden können. Ebenfalls bis auf 0,5 Einheiten können Insulinspritzen mit der Konzentration U100 in der Größe 0,3 ml mit einem Volumen von 30 IE dosiert werden.“

In der Leitlinie der DDG zu Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Kindes- und Jugendalter⁴ finden sich auf S. 23 folgende Ausführungen:

„In der Bundesrepublik Deutschland sind Insulinpräparate sowohl 40 I.E. Insulin/ml (U40-Insulin) als auch 100 I.E. Insulin/ml (U100-Insulin) erhältlich. Da in den meisten anderen Ländern ausschließlich U100-Insulin verwendet wird, geht das Angebot von U40-Insulin zurück. Insbesondere Säuglinge oder Kleinkinder weisen einen sehr niedrigen Insulinbedarf auf. Daher kann die Umstellung von U40 auf U100 zu praktischen Problemen in der Dosierung führen, ohne dass in einer größeren Kohorte Verschlechterungen der Stoffwechsellage beobachtet wurden [Datz et al. 2008 EK III]. Bei geringen Einzeldosen kann mit Hilfe eines insulinfreien Mediums, das über die Herstellerfirmen zu beziehen ist, vom Apotheker eine niedrig konzentrierte Insulinzubereitung herstellen lassen [Bangstad et al. 2007].“

Ein therapeutischer Vorteil oder eine Einschränkung von Therapiemöglichkeiten, die eine Ausgruppierung rechtfertigen könnten, ergeben sich aus den Informationen der Leitlinie nicht.

Bei Insuman Infusat handelt sich um ein U100-Insulin, welches speziell für den Einsatz in Insulinpumpen vorgesehen ist. Auch schnell wirkende Insulinanaloga sind gemäß Fachinformation für den Einsatz in Insulinpumpen geeignet.

Um bezogen auf die Anwendung von Insulinpumpen keine Therapiemöglichkeiten einzuschränken, werden für die Befüllung von Insulinpumpen zugelassene Durchstechflaschen von der Gruppenbildung ausgenommen.

⁴ Deutsche Diabetes Gesellschaft. Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Kindes- und Jugendalter. http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Leitlinien/Evidenzbasierte_Leitlinien/EBL_Kindesalter_2010.pdf (letzter Zugriff 03.08.2012)

3.1.5 Einwände zu den Anhörungsunterlagen

25. Einwand:

„Die zur Anhörung gestellten Unterlagen sind unvollständig, wesentliche für die Konkretisierung des Wirtschaftlichkeitsgebots vom G-BA beauftragte Übersichten (z. B. Dosierungen) sind bisher geheim geblieben. Damit wird den Stellungnehmenden eine zielgenaue Argumentation praktisch unmöglich.“

Bewertung:

Es wurden alle notwendigen Unterlagen zur Anhörung gestellt.

3.1.6 Einwände zur Vergleichsgröße

26. Einwand:

„Die auf Basis der verordnungsgewichteten Wirkstoffmengen ermittelten Vergleichsgrößen nach § 2 der Anlage I zum 4. Kapitel der Verfahrensordnung des G-BA sind für Insuline unabhängig von der Art der Gruppierung nicht geeignet, da die aus ihnen errechneten Wirkstärkenvergleichsgrößen in Kombination mit den in der Großen Deutschen Spezialitätentaxe (Lauer-Taxe) gelisteten Packungsgrößen zu verzerrten Festbeträgen führen würden.[...]

Das BSG sieht in der Vorgabe in § 35 Abs. 1 Satz 5 und Abs. 3 Satz 1 SGB V keine Verpflichtung, Vergleichsgrößen primär auf der Grundlage von rechnerisch und mittleren Tages- oder Einzeldosen festzulegen. Dies gilt besonders in jenen Fällen, in denen dieses Modell ungeeignet ist und die Verwendung einen Rechtsfehler nach sich zieht. Der rechtlichen Überprüfung unterliegt hierbei, ob der G-BA auf Grundlage eines vollständig ermittelten Sachverhaltes den Zweck der Vergleichsgrößenbildung nachvollziehbar beachtet hat und damit umsetzt, die Arzneimittel mit den verschiedenen Wirkstoffen innerhalb einer Gruppe vergleichbar zu machen, so dass sichergestellt wird, dass die aufzuwendenden Arzneimittelkosten unabhängig vom jeweiligen Wirkstoff für die von jedem Versicherten individuell benötigte Arzneimitteldosis annähernd gleich sind.

Obwohl es sich bei Insulinen um eine Therapie mit patientenindividuellen und fließend veränderbaren Dosierungen handelt, wird in den zur Anhörung gestellten Unterlagen allen Wirkstoffen eine Einzelwirkstärke von 100 zugeordnet. Das vom G-BA verwendete Verfahren nach § 2 der Anlage I zum 4. Kapitel der Verfahrensordnung des G-BA führt daher zwangsläufig bei allen Insulinen zu einer Vergleichsgröße von 100. Interpretiert bedeutet diese Vergleichsgröße, dass im Durchschnitt jedem Patienten 100 Einheiten pro Tag und Wirkstoff im Jahr 2010 verordnet wurden. Dass dies der Versorgungsrealität in keinsten Weise entspricht, ist offensichtlich. Soweit der G-BA rein statistische Verbrauchswerte zugrunde legt, muss er zunächst positiv feststellen, dass diese im konkreten Fall hinreichend aussagekräftig sind.[...]

27. Einwand:

Unterschiedliche Dosierungen

„Des Weiteren ist festzustellen, dass die vom G-BA im Anhörungsverfahren vorgeschlagenen Vergleichsgrößen für Insuline auf einer Normenunklarheit beruhen. Es wird unsachgerecht angenommen, dass die in den Fachinformationen angegebenen Einheiten der verschiedenen Insuline die exakt gleiche therapeutische Wirkung haben.

Wie der G-BA in seinem Beschluss zur Verordnungsfähigkeit lang wirkender Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes Mellitus Typ 2 feststellt, müssen beim Vergleich der Insuline die unterschiedlichen "notwendigen Dosierungen zur Erreichung des therapeutischen Zieles" berücksichtigt werden.

Wie auf randomisierten Studien basierende Berechnungen zeigen, werden mit Insulin glargin nicht die als DDD für alle Insuline angegebenen 40 Einheiten benötigt, um das Therapieziel zu erreichen (91). So ergab eine Metaanalyse von 14 Studien mit über 3000 Patienten (Typ 1 und Diabetes mellitus Typ 2), dass durchschnittlich 27,7 Einheiten Insulin glargin für die Einstellung des Blutzuckers verwendet wurden.[...]

Analysen von Studiendaten legen nahe, dass von NPH-Insulin und insbesondere von Insulin detemir höhere Dosierungen benötigt werden. Der G-BA hat dies selbst bestätigt [...].

Die vom G-BA für alle Insuline vorgeschlagene Vergleichsgröße von 100, die eine angebliche Dosisgleichheit zwischen Humaninsulin, Insulin glargin und Insulin detemir voraussetzen, widersprechen somit der von ihm selbst erhobenen Evidenz.[...]

Unterschiede der Dosierungen entstehen, da bei allen Insulinen gleichermaßen von "Einheiten" die Rede ist, obwohl hinter diesem Begriff keine einheitliche Definition steht:

NPH-Insulin wird in "Internationalen Einheiten" gemessen, wobei eine solche Einheit mit 35 µg wasserfreiem Insulin gleichgesetzt wird. Bei Insulinanaloga konnte diese Maßzahl nicht beibehalten werden, da Moleküle von Insulinanaloga eine andere Masse und Wirksamkeit als die von Humaninsulin haben.[...]

28. Einwand:

Verordnungsmengen unberücksichtigt

„Hinzu kommt, dass den Verordnungsmengen im vorliegenden Verfahren gerade keine Rechnung getragen werden kann. Da bei Humaninsulin und den Analoga in der vorgeschlagenen Gruppe alle Packungen eines Wirkstoffes die exakt gleiche Einzelwirkstärke haben, spielen die Verordnungen bei der hier gewählten Vergleichssystematik keine Rolle, sodass das System der Verordnungsgewichtung bei den Insulinen komplett ad absurdum geführt wird.“

Bewertung:

zu den Einwänden 26, 27, 28:

Die Ermittlung der Vergleichsgrößen nach § 35 Abs. 1 S. 5 SGB V für Festbetragsgruppen nach § 35 Abs. 1 S. 2 Nr. 2 und 3 SGB V ist in § 29 sowie in der Anlage I zum 4. Kapitel der VerfO des G-BA beschrieben. Danach werden zur Ermittlung der Vergleichsgröße wirkstoffbezogen die im Markt vorhandenen, arzneimittelrechtlich zugelassenen Wirkstärken und die zuletzt verfügbaren Jahresdaten nach § 84 Abs. 5 SGB V herangezogen. Dass die Methodik der verordnungsgewichteten Wirkstärke zur Bestimmung der Vergleichsgröße geeignet ist, wurde inzwischen vom Bundessozialgericht in seinen Entscheidungen vom 1. März 2011 bestätigt (Az.: B 1 KR 10/10 R und Az.: B 1 KR 7/10 R). Ausgangspunkt und Basis der Vergleichsgröße ist, dass die Zulassungsbehörden nur therapeutisch sinnvolle Wirkstärken zulassen. Auf diese Weise werden alle in der Arzneimittelversorgung der GKV genutzten ambulanten Therapiemöglichkeiten und die therapeutisch notwendigen Dosierungen berücksichtigt. Aus den Fachinformationen ergibt sich, dass bei allen Wirkstoffen des Festbetragsgruppenvorschlags die Wirkstärke als „Einheit“ ausgewiesen wird und die Dosierung bei allen Wirkstoffen gleichermaßen individuell auf den Patienten abgestimmt erfolgt. Die errechneten Vergleichsgrößen orientieren sich somit an der tatsächlichen „verordneten Wirkstärke“ in der Praxis. Werden alle Wirkstoffe einer Festbetragsgruppe lediglich in einer Wirkstärkenausprägung angeboten, beträgt der prozentuale Verordnungsanteil je Wirkstoff zwangsläufig 100 Prozent. Die sich daraus ergebenden Vergleichsgrößen von 100 für alle Wirkstoffe sind somit nachvollziehbar und plausibel.

29. Einwand:

Gleiche therapeutische Wirkung

„Der G-BA nimmt unsachgerecht an, dass die in den Fachinformationen angegebenen Einheiten der verschiedenen Insuline die exakt gleiche therapeutische Wirkung haben. Da sich pro Wirkstoff die Wirksamkeit der jeweiligen Einheiten unterscheidet, fallen die Therapierreichweiten der verschiedenen Insulinanaloga bei gleicher Packungsgröße unterschiedlich aus. Es ist daher nicht sachgerecht, die in den Fachinformationen ausgewiesenen Konzentrationen als äquivalent anzusehen.“

Gefordert wird eine andere Vergleichsgrößenberechnung, die die therapeutische Äquivalenz der einzelnen Wirkstoffe und deren Therapierreichweite adäquat abbildet.

Bewertung:

Der G-BA hat aufgrund sowohl methodischer als auch rechtlicher Einwände gegen die Vergleichsgröße nach Maßgabe der definierten Tagesdosis (DDD) ab dem Jahre 2004 die Ermittlung der Vergleichsgröße auf die so genannte verordnungsgewichtete durchschnittliche Einzel- oder Gesamtwirkstärke umgestellt. Diese Umstellung erfolgte nicht zuletzt auch in Hinblick auf Vorschläge der pharmazeutischen Unternehmer. Nach §§ 1 und 2 der Anlage I zum 4. Kapitel der VerfO des G-BA werden die Vergleichsgrößen als verordnungsgewichtete durchschnittliche Einzelwirkstärken ermittelt. Sie basieren auf der Ist-Situation des zugelassenen Marktangebots und der aktuell verfügbaren Verordnungen (Jahresdaten der GKV nach § 84 Abs. 5 SGB V). Die Vergleichsgröße dient dazu, die Wirkstoffgehalte der Arzneimittel mit verschiedenen Wirkstoffen in ein mathematisches Verhältnis zu setzen. Eine Gleichsetzung der Verhältnisse von Vergleichsgrößen mit Wirkäquipotenzen erfolgt dabei nicht.

30. Einwand:

Applikationsfaktor

„§ 2 Nr. 3 Abs. 3 der Anlage I zum 4. Kapitel der Verfahrensordnung sieht vor, dass die Applikationsfrequenzen pro Wirkstoff gegebenenfalls je nach gruppenspezifischen Besonderheiten zu kategorisieren sind. Vor allem zwischen kurz- und langwirksamen Insulinen besteht hier ein erheblicher Unterschied, da letztere in der Regel nur 1-mal oder 2-mal täglich, erstere aber bedarfsorientiert pro Mahlzeit gegeben werden. Daher ist die unterschiedslose gleiche Bemessung des Applikationsfaktors nicht sachgerecht.“

31. Einwand:

„Bei der Bestimmung der Applikationsfaktoren findet sich in diesen FB-Gruppen bei den Wirkstoffen Insulin glulisin und Insulin lispro in der Spalte „Applikationsfrequenz (APFR) pro Tag (Fachinformation)“ die Angabe „individuell“.

Als Applikationsfaktor wird dann bei diesen Wirkstoffen ohne Erläuterung eine 1 gesetzt.

Im Hinblick auf ein „sachgerechtes, nachvollziehbares und willkürfreies Verfahren“ bitten wir um Aufklärung, warum hier so verfahren wird, obwohl „individuell“ nicht eindeutig ist und evtl. auch 3 mal täglich als kleinste Applikationsfrequenz bedeuten könnte.“

Bewertung:

zu den Einwänden 30 und 31:

Die Einwände erübrigen sich mit der Änderung der Gruppenbildung.

32. Einwand:

Unterschiedliche Werte je Gruppe

„Der gleiche Wirkstoff Humaninsulin bekommt in zwei Festbetragsgruppen eine unterschiedliche Vergleichsgröße. Dass hier von einer „geeigneten Vergleichsgröße“ im Sinne des § 35 Abs. 1 SGB V gesprochen werden kann, ist nicht erkennbar.“

Bewertung:

Der Zweck der Vergleichsgrößenbildung besteht darin, die Arzneimittel mit verschiedenen Wirkstoffen innerhalb einer Festbetragsgruppe vergleichbar zu machen.

3.1.7 Sonstige Einwände

33. Einwand:

Wirtschaftlichkeit

„Festbeträge sollen die Wirtschaftlichkeit der Arzneimittelversorgung sicherstellen. Deshalb ist zu fordern, dass vor jeder Festbetragsgruppenbildung die Unwirtschaftlichkeit der aktuellen Versorgung festgestellt wird. Ist die Wirtschaftlichkeit schon gegeben, entfällt die Grundlage für einen Festbetrag.“

Um ein möglichst vollständiges Bild der Wirtschaftlichkeit von Insulin glargin in der deutschen Versorgungsrealität zu erhalten, wurden sowohl pharmakoökonomische Head-to-Head-Vergleiche zwischen den unterschiedlichen Basalinsulinzubereitungen als auch Vergleiche zwischen den etablierten Behandlungsregimen durchgeführt. Zum Stichtag 31.10.2011 lagen insgesamt 22 publizierte Studien und eine Übersicht zur Wirtschaftlichkeit von Insulin glargin bei Patienten mit insulinbehandeltem Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2 in Deutschland vor.

[...]

Neben einer Ausnahme für Insulinanaloge bei Bestehen von "Allergie gegen intermediär wirkende Humaninsuline" wurde als Folge der IQWiG-Feststellungen eines verminderten Risikos schwerer Hypoglykämien im Rahmen der Nutzenbewertung eine Ausnahme ausschließlich für Insulin glargin festgelegt für: "Patienten, bei denen im Rahmen einer intensivierten Insulintherapie auch nach individueller Therapiezielüberprüfung und individueller Anpassung des Ausmaßes der Blutzuckersenkung in Einzelfällen ein hohes Risiko für schwere Hypoglykämien bestehen bleibt". Der G-BA begründet dies in der "Zusammenfassende[n] Dokumentation über die Änderung der Arzneimittelrichtlinie (AM-RL)" vom 18.03.2010 wie folgt: "Der G-BA berücksichtigt auf Grund der Tragweite schwerer Hypoglykämien mit diesem Ausnahmetatbestand einen vom IQWiG festgestellten Hinweis auf einen Vorteil von Insulin glargin bezüglich schwerer Hypoglykämien." Der G-BA führt weiter aus: Ein hohes Risiko für das Auftreten schwerer Hypoglykämien kann zum Beispiel dann bestehen, wenn eine Hypoglykämiewahrnehmungsstörung vorliegt oder wenn in der Vergangenheit bereits ein schweres hypoglykämisches Ereignis aufgetreten ist". Das Wirtschaftlichkeitsprinzip zeichnet sich dadurch aus, dass bei zwei therapeutisch gleichwertigen Therapiealternativen in der Regel nur die preisgünstigere Alternative wirtschaftlich ist. Umgekehrt heißt dies, wenn die bei den Alternativen therapeutisch nicht gleichwertig sind, kann es auf den Preisunterschied - abgesehen von den Besonderheiten der Kosten-Nutzen-Bewertung - nicht ankommen.[...]

Nach Auffassung des Bundesverfassungsgerichts sollen die Festbeträge nur konkretisieren, was auch ohne sie schon gilt, nämlich eine Beschränkung der Leistungspflicht der GKV auf wirtschaftliche Arzneimittel; die Veröffentlichung der Festbeträge soll also nur diese Leistungsbeschränkung transparent machen. Wenn aber Präparate nicht gegeneinander austauschbar sind, kann das eine dem anderen gegenüber nicht wirtschaftlicher sein, so dass ein Festbetrag in dieser Situation keine Leistungsbeschränkung transparent macht, denn eine Leistungsbeschränkung für das höherpreisige Präparat besteht durch die Nichtaustauschbarkeit gerade nicht.

[...]

Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2

Ausweislich der Schreiben des BMG und der Arzneimittelrichtlinien zu Insulinanaloga sind für die Beurteilung der Wirtschaftlichkeit die "den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten" entscheidend. 13 Kostenvergleiche zu Insulin glargin bei insulinbehandelten Typ-2-Diabetikern umfassen fünf Modellrechnungen und acht Beobachtungsstudien. [...]

Über alle Therapieformen und Komparatoren hinweg zeigte sich ein Kostenvorteil für die Therapie mit Insulin glargin. Allen Studien gemeinsam ist die Kosteneinsparung vor allem aufgrund des geringeren Gesamtinsulinverbrauchs sowie der Verbrauchsmaterialien (Nadeln, Blutzuckerteststreifen und Lanzetten). Darüber hinaus trägt die längere Verweildauer der Typ-2-Diabetespatienten auf der Basalunterstützten Orale Therapie (BOT) mit Insulin glargin wesentlich zum ökonomischen Vorteil von Insulin glargin gegenüber NPH-Insulin und Insulin detemir bei.

Weitere Vorteile von Insulin glargin wie z. B. die höhere Behandlungszufriedenheit der Patienten sowie deren verbesserte Lebensqualität tragen ebenfalls zum Nutzen von Glargin bei, wurden aus methodischen Gründen jedoch nicht monetär bewertet.

Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1

Die fünf Kostenvergleiche zu Insulin glargin bei Typ-1-Diabetikern umfassen drei Modellrechnungen und zwei Beobachtungsstudien.[...]

Auch bei Patienten mit Typ-1-Diabetes beruhen die Einsparungen zugunsten von Insulin glargin auf dem geringeren Verbrauch an Insulin und Materialien zur Blutzuckerkontrolle.

Durch die seit mehreren Jahren wirkenden Rabattverträge wurde für die lang- und kurzwirkenden Insulinanaloga die Wirtschaftlichkeit dieser Arzneimittel sichergestellt.“

Bewertung:

Siehe Bewertung zu Einwand 1.

Pharmakoökonomische Studien für die Festbetragsgruppenbildung nicht relevant, vgl. auch Regelungen der VerfO zu Festbetragsgruppenbildung.

34. Einwand:

Bestehende Rabattverträge

„Da für Insulinanaloga flächendeckend Rabattverträge bestehen, sind durch die geplanten Neugruppenbildungen keine maßgeblichen Wirtschaftlichkeitseffekte zu erzielen. Ebenso wenig ist eine Verbesserung der Patientenversorgung zu erwarten; im Gegenteil, für relevante Patientengruppen wird die Versorgung verschlechtert.“

Darüber hinaus ist zu befürchten, dass infolge einer Veränderung des Status Quo durch die geplanten Festbetragsgruppenbildungen erneut eine Diskussion um die Insulinversorgung dieses ohnehin schon sehr belasteten Patientenkollektivs losgetreten wird.“

Bewertung:

Siehe Bewertung zu Einwand 1.

35. Einwand:

Risikovorsorgeprinzip

„Der geplanten Eingruppierung von Insulin glargin in eine Festbetragsgruppe steht das gesetzliche Risikovorsorgeprinzip entgegen. Das Risikovorsorgeprinzip kommt zum Tragen, wenn zwar aufgrund einer wissenschaftlichen Ungewissheit keine abschließende Risikobewertung möglich ist, gleichwohl aber sichere Anhaltspunkte eine Reduzierung von Gesundheitsgefahren nahelegen. Eine Reduzierung potentieller Gesundheitsgefahren ist bei Lantus unter anderem vom IQWiG festgestellt worden.

[...]

Das Risikovorsorgeprinzip darf bei der Anwendung der Vorschriften des SGB V nicht unbeachtet bleiben und auch die kollektiven Entscheidungen im GKV-System können nicht dazu führen, dass Versicherte vermeidbaren Risiken ausgesetzt werden. Der G-BA unterliegt bei der Festbetragsgruppeneinteilung nach § 35 Abs. 1 Satz 1 bis 3 SGB V als öffentlich-rechtlich etabliertes Beschlussgremium den verfassungsrechtlichen Bindungen an Gesetz und Recht (Art. 20 Abs. 3 GG) und damit auch dem normativ fundierten Risikovorsorgeprinzip.

[...]

Die Anwendung des Prinzips führt vorliegend dazu, dass in die Nutzenbilanzierung nicht allein der letztendliche Nachweis geringerer Nebenwirkungen einzubeziehen ist, sondern auch Hinweise auf eine Risikoreduktion. Da es sich um potentiell lebensbedrohliche Risiken handelt, sind sie aus verfassungsrechtlichen Gründen im Einklang mit der Rechtsprechung des Bundesverfassungsgerichtes von maßgeblicher Bedeutung.

Daher sind die verringerten Nebenwirkungen bei Insulinen nicht nur medizinisch relevant, sondern betreffen als Risikoreduktion auch die gesamte mit diesen Wirkstoffen behandelte Patientenpopulation. Die Verhinderung der Nebenwirkungen durch Insulin glargin ist somit für die Therapie relevant.“

Bewertung:

Nach § 35 Abs. 1b SGB V ist der Nachweis einer therapeutischen Verbesserung auf Grund der Fachinformation und durch Bewertung von klinischen Studien nach methodischen Grundsätzen der evidenzbasierten Medizin zu führen. Vorrangig sind klinische Studien, insbesondere direkte Vergleichsstudien mit anderen Arzneimitteln der Wirkstoffgruppe mit pati-

entenrelevanten Endpunkten, insbesondere Mortalität, Morbidität und Lebensqualität zu berücksichtigen.

Dies schließt auch den Nachweis einer therapeutischen Verbesserungen unter dem Gesichtspunkt geringerer Nebenwirkungen (Häufigkeit oder Schweregrad) ein, § 35 Abs. 1b Satz 4 SGB V. Der Gesetzgeber hat damit nicht dem Risikovorsorgeprinzip den Vorrang eingeräumt, sondern auch mit Blick auf die Grundsätze der evidenzbasierten Medizin den Nachweis der therapeutischen Verbesserung, auch wegen geringerer Nebenwirkungen, insgesamt den allgemeinen Anforderungen an die Ermittlung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse unterstellt. Danach ist der Nachweis der erfolgreichen therapeutischen Verbesserung in einer für die sichere Beurteilung ausreichenden Zahl von Behandlungsfällen auf der Grundlage wissenschaftlich einwandfrei geführter Statistiken über die Zahl der behandelten Fälle und deren Therapierelevanz erforderlich (BSG, Urt. . 01.03.2011 – Az.: B 1 KR 10/10 R, Rn. 62 mwN).

Hinweise auf eine Risikoreduktion können demzufolge keine ausreichende Beurteilungsgrundlage für die Annahme eines therapierelevant höheren Nutzens sein. Sie stützen letztlich auch nicht die mit dem Nachweis der therapeutischen Verbesserung verbundene Schlussfolgerung, dass das Arzneimittel als zweckmäßige Therapie regelmäßig den anderen Arzneimitteln dieser Gruppe vorzuziehen wäre.

36. Einwand:

Formale Gründe für die Unzulässigkeit der Festbetragsgruppenbildung

„Es besteht ein Widerspruch zur bisherigen Entscheidungspraxis des G-BA, parenterale Darreichungsformen in unterschiedliche Festbetragsgruppen aufzutrennen.[...]“

In der aktuellen Festbetragsgruppe 2 Insuline (100 I.E./ml) hat der G-BA allerdings Durchstechflaschen, Kartuschen und Fertigspritzen in einer Festbetragsgruppe zusammengefasst. Ebenso sind z. B. in der Festbetragsgruppe "andere Antianämika" parenterale Darreichungsformen mit Durchstechflasche, Fertigspritze, Injektionsflasche, Injektor und Patrone zusammengefasst. Sollte es Absicht des G-BA gewesen sein, den technischen Mehraufwand der Fertigspritzen zu berücksichtigen, so ließe sich dieser besser analog zur Festbetragsgruppe 2 Insuline (100 I.E./ml) mit festen Faktoren berechnen.

Die Festbetragshöhe ist nicht Teil dieser Anhörung, allerdings sollte an dieser Stelle darauf hingewiesen werden, dass das Ergebnis des multiplen Regressionsverfahrens im Rahmen der Festbetragsfestsetzung stark durch die Gruppengröße beeinflusst wird.

Das multiple Regressionsverfahren kann bei einer Aufteilung eben nur den Insulinmarkt getrennt nach Fertigspritzen und Ampullen/Durchstechflaschen mathematisch abbilden. Eine solche Aufteilung führt zwangsläufig zu Verzerrungen bei der gewünschten "Abbildung des Marktes".“

Bewertung:

Der Einwand erübrigt sich mit der Änderung der Gruppenbildung.

37. Einwand:

Uneinheitlichkeit der Bewertungsgrundlagen

„Da alle Insuline in einer Festbetragsgruppe mit zwei Untergruppen zusammengeführt werden sollen, müssen einheitliche Bewertungsstandards insbesondere bei der Frage Anwendung finden, ob therapeutische Verbesserungen i. S. d. § 35 Abs. 1 b SGB V vorliegen. Für die Bewertung des Nutzens der langwirksamen Insulinanaloga bei Diabetes mellitus Typ 2 hatte das IQWiG bei Sanofi-Aventis eine eigene IPD-Analyse angefordert.[...]

Eine vergleichbare Analyse für die langwirksamen Insulinanaloga bei Diabetes mellitus Typ 1 wurde nicht angefordert, gleichwohl durch Sanofi-Aventis erstellt und das Ergebnis wurde dem G-BA im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zu langwirkenden Insulinanaloga bei Typ-1-Diabetes eingereicht. Es wäre daher ein gleichheitswidriger Bewertungsverstoß, nur in einem Fall die IPD-Analyse heranzuziehen, im anderen Fall aber nicht.“

Bewertung:

Das IQWiG begründet sein Vorgehen auf S. 310-311 des Abschlussberichtes A05-01. Dort wird unter anderem Folgendes ausgeführt:

„Das Institut sieht Analysen, in denen eine Adjustierung nicht nach Baselinecharakteristika vorgenommen wird, sondern nach Faktoren, die potenziell durch die Therapien beeinflusst sind, kritisch. Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials können aus solchen Analysen alleine in der Regel keine Vor- oder Nachteile einer Therapie hinreichend sicher abgeleitet werden. Solche Analysen dienen im Rahmen einer Nutzenbewertung allenfalls der Stützung von Ergebnissen aus nicht (nach Verlaufswerten) adjustierten Analysen und haben demnach nur supportiven Charakter.

Es gibt 2 Situationen, in denen die adjustierten Analysen demnach zum Tragen kommen können. Falls auf Basis nicht adjustierter Analysen eine Therapie A einen Vorteil gegenüber B bez. Hypoglykämien aufweist, gleichzeitig aber B den HbA1c-Wert stärker senkt, stellt sich die Frage, ob der Hypoglykämieeffekt gerade durch den Unterschied im HbA1c-Wert hervorgerufen wird. In diesem Fall kann eine adjustierte Analyse, deren Ergebnis weiterhin den Effekt bez. Hypoglykämien zeigt, den Vorteil hinsichtlich der Hypoglykämien stützen. Falls auf Basis nicht adjustierter Analysen ein vergleichbares Hypoglykämierisiko zwischen A und B vorliegt, gleichzeitig aber A den HbA1c-Wert stärker senkt, kann eine adjustierte Analyse, die auch die Vergleichbarkeit hinsichtlich der Hypoglykämien zeigt, ebenfalls das Ergebnis stützen. Demnach ist die Einbeziehung der Ergebnisse von adjustierten Analysen nur dann angezeigt, wenn ein Unterschied in der HbA1c-Änderung zwischen den beiden Therapiegruppen vorliegt. Da dies aber im vorliegenden Bericht auf keinen Vergleich zutrifft, sieht das Institut nicht die Notwendigkeit, adjustierte Analysen in die Bewertung einzubeziehen.“

Das Vorgehen des IQWiG ist nachvollziehbar und sachgerecht. Es handelt sich um eine methodische Entscheidung, IPD-Analysen in begründeten Fällen in die Bewertung einzubeziehen. Diese sind vom IQWiG benannt worden mit entsprechender Erläuterung, treffen aber für die vorliegende Nutzenbewertung von lang wirkenden Insulinanaloga bei Typ 1 Diabetes nicht zu.

Neben diesen Aspekten muss berücksichtigt werden, dass in dem Bericht bezüglich des Vergleiches von Insulin detemir und NPH-Insulin lediglich ein Hinweis auf einen Vorteil von Insulin detemir bezüglich schwerer (nächtlicher) Hypoglykämien auf Basis einer einzigen Studie gefunden wurde, der zusätzlich unter der Einschränkung steht, dass es sich um eine nicht optimierte Behandlung handelt.

Aus dem Einwand ergibt sich damit keine Änderung.

Verfristet eingegangene Unterlagen der Firma Lilly Deutschland GmbH

Die Firma Lilly geht in ihren ergänzend eingereichten Unterlagen vom 14. März 2012 auf die Evidenz der verfügbaren Daten zu schnell wirkenden Insulinanaloga im Vergleich zu schnell wirkendem Humaninsulin auf Basis einer von der Firma durchgeführten Literaturrecherche von August 2006 bis Januar 2012 ein.

Die aufgeführten Studien lagen entweder bereits vor oder sind vornehmlich aus methodischen Gründen oder aufgrund der gewählten Endpunkte für die Bewertung hinsichtlich der Festbetragsgruppenbildung nicht relevant.

Zusammenfassend ergeben sich aus den nicht fristgerecht eingegangenen Unterlagen der Firma Lilly keine neuen Erkenntnisse.

3.2 Auswertung der mündlichen Anhörung

Einwände, die noch nicht im schriftlichen Stellungnahmeverfahren vorgebracht wurden:

1. Einwand:

Von Firma Lilly in der mündlichen Anhörung vorgestellte Studie:

Patientenpräferenzstudie

Quantitative Onlinestudie mit Kindern und Jugendliche mit Diabetes Typ1 und ihre Familien

Fragestellung/Zielsetzung der Studie:

- Wie erleben die Patienten und ihre Familien aus ihrer Lebenssituation heraus die Therapie des Diabetes im Ganzen und in ihren einzelnen Bausteinen.
- Was präferieren sie für eine Therapie
- Was wünschen sie sich, um dem Ziel „Leben so normal wie andere“ näher zu kommen (Patientenpräferenzstudie).

Bewertung:

Mit der Studie sollten anhand einer Conjoint-Analyse die Patientenpräferenzen von Kindern- und Jugendlichen mit Typ 1-Diabetes ermittelt werden.

Die dem G-BA übermittelten Unterlagen zu der Studie liegen nicht in einer Form vor, die eine Auswertung zur Methodik der Studie und Aussagekraft der Ergebnisse nach den üblichen wissenschaftlichen Standards ermöglichen würde. Die Angaben sind nicht ausreichend transparent dargestellt. So finden sich zum Beispiel keine genauen Informationen zum verwendeten Fragebogen und zur Validierung des Messinstruments. Die Studienpopulation ist nur ungenau beschrieben. Auch erfolgte keine Auswertung zu den einzelnen Wirkstoffen der Insulinanaloga.

Eine Conjoint-Analyse ist kein geeignetes Studiendesign für eine vergleichende Bewertung zum therapeutischen Nutzen von Arzneimitteln bzw. zum Nachweis einer möglichen therapeutischen Verbesserung im Rahmen der Festbetragsgruppenbildung. Sie kommt vornehmlich bei gesundheitsökonomischen Fragestellungen zum Einsatz. Es handelt sich folglich bei dieser Studie nicht um eine randomisierte, kontrollierte klinische Studie, wie sie für die vorliegende Fragestellung erforderlich wäre.

Auch ist darauf hinzuweisen, dass die Patientenpräferenz kein geeigneter Endpunkt zum Nachweis einer therapeutischen Verbesserung ist. Der diesbezüglich patientenrelevante Endpunkt nach § 35 Abs. 1b SGB V ist die Lebensqualität: *„Vorrangig sind klinische Studien, insbesondere direkte Vergleichsstudien mit anderen Arzneimitteln dieser Wirkstoffgruppe mit patientenrelevanten Endpunkten, insbesondere Mortalität, Morbidität und Lebensqualität, zu berücksichtigen.“*

Ein Volltext / eine Publikation zu dieser Studie liegt nicht vor.

Zusammenfassend ergeben sich keine Änderungen.

2. Einwand:

Urteile zur Festbetragsgruppenbildung zu Selektiven-Serotonin-Wiederaufnahmehemmern in Stufe 2 (betrifft Escitalopram) und Antipsychotika, andere, in Stufe 2 (betrifft Paliperidon)

- Ausschluss vorhandener Evidenz ist nicht zulässig, eine Begründung für den Ausschluss erforderlich.
In den IQWiG-Bewertungen wurde vorhandene Evidenz ausgeschlossen.
- Ausschluss von Patientengruppen ist nicht zulässig.
Insulin lispro ist das einzige Insulinanalogon, dass ab dem Zeitpunkt der Geburt zugelassen ist. Gerade sehr junge Kinder würden durch ein Nichtvorhandensein von Humalog® im Markt stark benachteiligt.

Bewertung:

Vorhandene Evidenz, soweit sie für die vorliegende Festbetragsgruppenbildung relevant ist, wurde nicht ausgeschlossen. Der Ausschluss bestimmter Studien durch das IQWiG (z.B. Studien mit einer Studiendauer < 24 Wochen) war begründet und sachgerecht. Diese Studien werden auch für die Bewertung im Hinblick auf die Bildung der vorliegenden Festbetragsgruppen nicht herangezogen (siehe Auswertung schriftliches Stellungnahmeverfahren). Auch erfolgt keine Einschränkung von Therapiemöglichkeiten. Neben Insulin lispro ist auch Humaninsulin für Kinder ab dem Zeitpunkt der Geburt zugelassen. Es liegen keine Belege für einen therapeutischen Vorteil von Insulin lispro gegenüber Humaninsulin vor.

3. Einwand:

Von Firma Sanofi-Aventis vorgestellte Daten zu Hypoglykämiewahrnehmungsstörungen:

- etwa 200.000 Patienten betroffen
- Risikofaktoren für ein erhöhtes Hypoglykämierisiko in der Fachinformation, Abschnitt 4.4., aufgezählt
- weitere Risikofaktoren von klinischen Diabetologen ergänzt (Niereninsuffizienz, Hyperthyreose, Nebennierenrindeninsuffizienz), hinzu kommen bereits vorher stattgehabte Unterzuckerungen
- Auswertung von IMS Health aus den Daten des Disease Analyzers zur Prävalenz der insgesamt neun Risikofaktoren
- ca. 20% aller Typ-2-Diabetiker weisen Risikokonstellation für erhöhtes Hypoglykämierisiko auf
- Hypoglykämierisiko aufgrund einer Hypoglykämiewahrnehmungsstörung oder weil durch Krankheit oder Medikamentengabe eine veränderte Nahrungsaufnahme oder eine Wirkungsverstärkung des Insulins auftreten kann

Bewertung:

Die zitierten Ausführungen aus der Fachinformation zu Insulin glargin (Lantus®) finden sich in ähnlicher Form in jeder Fachinformation zu einem Insulin, unabhängig ob Humaninsulin oder Insulinanalogon. Die Erwähnung in Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ der Fachinformation zu Insulin glargin zeigt, dass das betreffende Risiko auch bei dieser Insulinvariante von zentraler Bedeutung ist. Die Warnhinweise beschreiben bestimmte Fallkonstellationen, in denen eine Hypoglykämiewahrnehmungsstörung oder allgemein ein Risiko für das Auftreten von Hypoglykämien bestehen kann. Empfohlen wird in diesen Fällen eine engmaschige Kontrolle, eine entsprechende Beratung der Patienten oder, wie auch in der Fachinformation zu Insulin glargin, eine Dosisanpassung: *„Das Einhalten des Dosierschemas und der Ernährungsempfehlungen, die korrekte Insulinverabreichung und das Erkennen von Symptomen einer Hypoglykämie durch den Patienten sind von zentraler Bedeutung, um das Risiko für Hypoglykämien zu senken. Fakto-*

ren, die zu einer Verstärkung der Hypoglykämieeigung führen, müssen besonders beachtet werden und können eine Dosisanpassung erfordern.“

Dies deckt sich mit der bestehenden Ausnahmeregelung in Anlage III zu Insulin glargin. Als primäre Maßnahme ist bei einem Risiko für schwere Hypoglykämien eine individuelle Therapiezielüberprüfung und Anpassung des Ausmaßes der Blutzuckersenkung erforderlich. Eine Umstellung auf ein Insulinanalogon wie Insulin glargin kommt dann in Betracht, wenn trotz dieser Maßnahmen ein hohes Risiko für schwere Hypoglykämien bestehen bleibt.

Dies kann nach den Ausführungen in den Tragenden Gründen z.B. Patienten mit einer Hypoglykämiewahrnehmungsstörung betreffen.

Jedoch sind nicht alle in der Fachinformation aufgeführten und vom Stellungnehmer darüber hinaus angeführten Konstellationen zwingend mit einer Hypoglykämiewahrnehmungsstörung verbunden, auch sind nicht alle Patienten mit einer Hypoglykämiewahrnehmungsstörung vom Ausnahmetatbestand zwingend umfasst, da wie bereits ausgeführt primär andere Maßnahmen durchzuführen sind.

Aus der Fachinformation zu Insulin glargin geht nicht hervor, dass es unter Insulin glargin zu einer Verringerung von Hypoglykämien kommt.

Für Insulin glargin liegt auf Basis des IQWiG-Berichtes lediglich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen vor, der als Nachweis für eine therapeutische Verbesserung nicht ausreichend ist.

Auch die vorgelegte tabellarische Darstellung von Daten des Disease Analyzers bezüglich der Ermittlung der Typ 2-Diabetes-Population mit den vom Stellungnehmer genannten Risikokonstellationen für Hypoglykämiewahrnehmungsstörungen sowie die weiteren erwähnten populationsbasierten Untersuchungen zu Risikofaktoren für Hypoglykämien und zu Hypoglykämiewahrnehmungsstörungen führen daher zu keinem anderen Bewertungsergebnis.

Grundsätzlich ist darauf hinzuweisen, dass zwischen Risikofaktoren für Hypoglykämiewahrnehmungsstörungen und Risikofaktoren für Hypoglykämien zu differenzieren ist.

4. Einwand:

Zur vorgesehenen Änderung der Gruppenbeschreibung:

- Die künftige Preisbildung der Fertigpens bleibt unklar. Dem wesentlich höheren Produktionsaufwand für Fertigpens wurde bisher sachgerecht durch einen prozentualen Aufschlag von 3 bis 6 Prozent auf die Festbeträge für die Insulinpatronen entsprochen. Die Fortführung dieser Regelung erscheint angemessen und ist auch wirtschaftlich, weil die Kosten, die separat für die Insulinpumpen gezahlt werden, bei Verwendung des Fertigpens, der eben die Patrone mit dem Injektionsgerät zusammen beinhaltet, dem Festbetrag des Fertigpens durchaus zugeschlagen werden können.

Bewertung:

Die Voraussetzungen für eine Festbetragsgruppenbildung nach § 35 Abs. 1 S. 2 Nr. 2 entsprechend der §§ 19 bis 22 des 4. Kapitels der VerfO liegen vor, die Gruppenbildung ist daher sachgerecht.

5. Einwand:

Zur Vergleichsgrößenberechnung

Nach Durchsicht aller Festbeträge der Festbetragsgruppen der Stufen 2 und 3, die seit 2004 mit dem verordnungsgewichteten Wirkstärkenverfahren berechnet wurden, hatten alle Wirkstoffe Packungen mit festen, für die jeweiligen Anwendungsgebiete zugelassenen Einzelwirkstärken und Applikationsfrequenzen. Eine rein wirkstärkenbasierte Vergleichsgrößenberechnung stößt immer dann an ihre Grenzen, wenn in einer Festbetragsgruppe nur eine Wirkstärke vorliegt, aus der patientenindividuell dosiert wird. Einen solchen Fall hat es auch gegeben: Bei der Festbetragsgruppenbildung der niedermolekularen Heparine wurde nämlich initial die Enoxaparin-Mehrfachentnahmeflasche mit 10.000 E/ml in die Vergleichsgröße als Einzelwirkstärke von 10.000 E eingerechnet. Ähnlich den Insulinampullen dient die Enoxaparin-Durchstechflasche mit 10.000 E als Behältnis für individuelle Einzeldosen, die zwischen 2.000 E und 10.000 E liegen. Eine exakte Bestimmung der tatsächlich angewendeten Einzelwirkstärke aus der Mehrfachentnahmeflasche ist bei Verwendung in unterschiedlichen Dosierungen und in unterschiedlichen Anwendungsgebieten über unterschiedliche Zeitdauern unmöglich. Der G-BA hat nach Abschluss der Anhörung folgerichtig die Durchstechflaschen aus der Berechnung der verordnungsgewichteten Vergleichsgröße herausgenommen. Wenn keine Packungen mit festen Einzelwirkstärken verordnet werden, kann eben auch keine mittlere Tagesdosis über alle Wirkstärken ermittelt werden. Eine Verordnungsgewichtung macht also keinen Sinn, da immer nur die Gesamtwirkstärke des Behältnisses das Ergebnis sein kann.

Bewertung:

Der Einwand, wonach die vorgesehene Vergleichsgrößenberechnung nicht sachgerecht ist, wenn in einer Festbetragsgruppe nur eine Wirkstärke vorliegt, aus der patientenindividuell dosiert wird, wurde bereits unter den Einwänden 26 bis 28 des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens bewertet.

Mit der Änderung der Gruppenbildung, die hinsichtlich Wirkungseintritt und Wirkdauer der Insuline differenziert vorgenommen wird, erfolgt die Vergleichsgrößenberechnung gemäß § 1 der Anlage I zum 4. Kapitel der VerfO als Vergleichsgröße für Wirkstoffe mit vergleichbarer Applikationsfrequenz.

6. Einwand:

Nach Kapitel 1 § 14 Abs. 1 der Verfahrensordnung des G-BA ist vor dem Hintergrund der völlig neuen Gruppierung der Festbetragsgruppen ein erneutes Stellungnahmeverfahren einzuleiten.

Bewertung:

Der Einwand des Stellungnehmers hinsichtlich der Einleitung eines erneuten Stellungnahmeverfahrens ist unbegründet. Zutreffend ist, dass nach 1. Kapitel § 14 Abs. 1 VerfO ein erneutes Stellungnahmeverfahren bei wesentlicher Änderung der Tatsachengrundlage oder des Beschlussinhaltes durchzuführen ist. Jedoch lösen solche Änderungen – selbst wenn sie wesentlich sind – kein erneutes Stellungnahmerecht aus, die von den Stellungnahmeberechtigten vorgeschlagen wurden. So liegt es hier, denn der Einwand, dass durch die Gruppenbildung entgegen der VerfO keine hinreichende Differenzierung zwischen Wirkdauer vorgenommen werde, fanden sich in einer Vielzahl der schriftlichen Stellungnahmen.

7. Einwand:

Aktuelle Studien der Firma Novo Nordisk:

- Metaanalyse von klinischen randomisierten Studien zum Vergleich von Levemir® und NPH-Insulin in der Basis-Bolus-Therapie bei Patienten mit Typ-1-Diabetes
- Studie zu Real-Life-Daten in Finnland
- Zwei klinische randomisierte Studien zu Levemir® in speziellen Patientenpopulationen (Anwendung in der Schwangerschaft und bei Kindern und Jugendlichen), beide Studien haben zur Zulassungserweiterung geführt
- Auswertung zu Real-Life-Daten zu Insulin aspart (IMS-Analyse)

Bewertung:

Szypowska A, Golicki D, Groele L, Pańkowska E. Long-acting insulin analogue detemir compared with NPH insulin in type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. Pol Arch Med Wewn. 2011 Jul-Aug;121(7-8):237-45.

Für diese Metaanalyse wurde eine Literaturrecherche bis November 2010 durchgeführt. Eingeschlossen wurden RCTs mit einer Studiendauer von mindestens 12 Wochen. Damit handelt es sich nicht um neues Erkenntnismaterial. Alle Studien mit der Mindeststudiendauer von 24 Wochen wurden vom IQWiG in die Bewertung eingeschlossen oder begründet ausgeschlossen. Es ergibt sich keine Änderung.

P. Korhonen, J. Haukka, F. Hoti, P. Erästö, S. Mäkimattila, T. Saukkonen. The risk of first severe hypoglycaemia depends on the type of basal insulin but does not differ between patients with type 1 and type 2 diabetes: The EpiHypo Study Diabetologia 2012; 55 (Suppl. 1): Abstract 616-P.

Es liegen lediglich ein Abstract und ein Poster vor, keine für eine Bewertung erforderliche Volltextpublikation.

Thalange N, Bereket A, Larsen J, Hiort LC, Peterkova V. Insulin analogues in children with Type 1 diabetes: a 52-week randomized clinical trial. Diabet Med. 2012 Oct 24. doi: 10.1111/dme.12041. [Epub ahead of print]

Die Studie wurde im IQWiG-Abschlussbericht zu lang wirkenden Insulinanaloga beim Typ 1 Diabetes berücksichtigt (Studie 1689), es handelt sich damit nicht um neue Evidenz.

Für Insulin detemir liegt keine therapeutische Verbesserung vor (siehe auch Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens, Bewertung zu Einwand 19).

Thalange N, Bereket A, Larsen J, Hiort LC, Peterkova V. Treatment with insulin detemir or NPH insulin in children aged 2-5 yr with type 1 diabetes mellitus. Pediatr Diabetes. 2011 Nov;12(7):632-41.

Siehe Bewertung vorheriges Zitat. Bei dieser Publikation zu Kindern von 2-5 Jahren als Subgruppenanalyse der oben genannten Studie handelt es sich wegen der geringen Fallzahl um eine rein deskriptive Datenauswertung ohne statistische Analyse, die daher keine gesicherten Aussagen zulässt.

Mathiesen ER, Hod M, Ivanisevic M, Duran Garcia S, Brøndsted L, Jovanovic L, Damm P, McCance DR; on behalf of the Detemir in Pregnancy Study Group. Maternal Efficacy and Safety Outcomes in a Randomized, Controlled Trial Comparing Insulin Detemir With NPH

Insulin in 310 Pregnant Women With Type 1 Diabetes. Diabetes Care. 2012 Oct;35(10):2012-2017

Aus dieser Studie zu Insulin Detemir bei Schwangeren mit Typ 1 – Diabetes, in der Insulin Detemir mit NPH-Insulin verglichen wurde, ergibt sich kein Vorteil von Insulin detemir. Es wurde die Nicht-Unterlegenheit von Insulin detemir gezeigt. Nüchternblutglukosespiegel, die unter Insulin detemir signifikant geringer waren, sind kein patientenrelevanter Endpunkt. Die Hypoglykämierate war zwischen den Gruppen vergleichbar.

K. Kostev, J. Rex, D. Schröder-Bernhardi, G. Giani, W. Rathmann. Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse bei Typ-2-Diabetespatienten mit Insulin Aspart und kurzwirksamen Humaninsulinen: eine retrospektive Datenbankanalyse. Diabetologie und Stoffwechsel 2012;7-P-101; DOI: 10.1055/s-0032-1314598

Es handelt sich um eine retrospektive Datenbankanalyse zur Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse, die für den Nachweis einer therapeutischen Verbesserung methodisch nicht ausreichend ist.

3.2.1 Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



gemäß § 91 Abs. 9 Satz 1 SGB V zur Änderung der Anlagen
IX und X sowie der Anlage III
der Arzneimittel-Richtlinie

**hier: Festbetragsgruppenbildung Humaninsulin und
Analoga, Gruppe 1 und 2, in Stufe 2
sowie
Aufhebung der Verordnungseinschränkungen ge-
mäß Nrn. 33 und 33a**

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 6. November 2012
von 10.50 Uhr bis 12.43 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Berlin-Chemie AG**:

Frau Eicke

Herr Dr. Limberg

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Lilly Deutschland GmbH**:

Herr Dr. Bachmann

Frau Prof. Dr. Kretschmer

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Novo Nordisk Pharma GmbH**:

Frau Fenzau

Frau Dr. Westrup

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Sanofi-Aventis Deutschland GmbH**:

Herr Dr. Knollmeyer

Herr Prof. Dr. Paar

Beginn der Anhörung: 10.50 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlich Willkommen zur mündlichen Anhörung gemäß § 91 Abs. 9 Satz 1 SGB V zur Änderung der Anlagen IX und X sowie der Anlage III der Arzneimittel-Richtlinie. Zunächst einmal Entschuldigung dafür, dass wir Sie jetzt so überfallartig hier hereingebeten haben. Die vorherige Anhörung ist ein bisschen früher zu Ende gewesen, und da haben wir gesagt: Zeit ist auch für Sie ein knappes Gut, und wenn man ohnehin schon vor der Tür steht, kann man auch ein paar Minuten früher anfangen. Diese paar Minuten müssen wir nicht unbedingt am Ende dranhängen, aber wir sollten über den hier zur Diskussion stehenden Sachverhalt mit der gebotenen Gründlichkeit diskutieren.

Wir haben im heutigen Anhörungsverfahren die Firma Berlin-Chemie AG, vertreten durch Frau Eicke und Herrn Dr. Limberg. Wir haben Lilly Deutschland, vertreten durch Herrn Dr. Bachmann und durch Frau Professor Dr. Kretschmer. Wir haben Novo Nordisk Pharma GmbH, vertreten durch Frau Fenzau und Frau Dr. Westrup, und wir haben Sanofi-Aventis Deutschland, vertreten durch Herrn Dr. Knollmeyer und durch Herrn Professor Dr. Paar.

Es geht heute um die Aufhebung der Verordnungseinschränkung gemäß Nummern 33 und 33a, im Prinzip um eine Festbetragsgruppenbildung für Humaninsulin und Analoga der Stufe 2. Es hat hierzu ein schriftliches Stellungnahmeverfahren gegeben, in dem Sie Stellung genommen haben, ein Stellungnahmeverfahren, das im Prinzip schon Früchte gezeitigt hat. Wir haben uns sehr intensiv mit dem, was vorgetragen worden ist, auseinandergesetzt. Vor diesem Hintergrund möchte ich auf ein paar Dinge hinweisen, damit wir nicht philosophische Grundsatzdiskussionen über Fragestellungen führen, die im Prinzip hier bei uns schon einer vorweggenommenen Betrachtung unterzogen worden sind und über die Sie ja auch, wenn ich das richtig sehe, unterrichtet worden sind.

Wir haben uns entschlossen – in Abweichung von dem, was Ihnen als Beschlussvorschlag vorgelegen hat –, zum einen die Pumpeninsuline auszugruppieren. Wir haben weiterhin die Gruppen – es geht um das, wozu Sie Stellung genommen haben – neu gebildet, neu gruppiert. Wir sind also in vielen, vielen Punkten im Prinzip schon auf das eingegangen und werden das auch in der weiteren Beschlussfassung berücksichtigen, was Gegenstand von berechtigten Einwänden und berechtigten Stellungnahmen war.

Wir müssen in der heutigen Anhörung im Prinzip über zwei Komplexe sprechen, wobei wir jetzt nicht in irgendeiner Form Ihre Äußerungen präjudizieren wollen. Zum einen ist allgemein rechtlich vorgebracht worden, und das Verfahren ist infrage gestellt worden. Man sagt: Hier ist der Gemeinsame Bundesausschuss tätig geworden auf der Basis eines Schreibens mit bestimmten wegweisenden Inhalten, das der BMG vor nunmehr über zwei Jahren an den G-BA gerichtet hat; in der Zwischenzeit hat es eine ganze Reihe von veränderten wissenschaftlichen Gesichtspunkten gegeben. – Dazu sage ich an der Stelle, dass wir, wenn wir uns im weiteren Verfahren dann mit einer endgültigen Beschlussfassung auseinandersetzen, selbstverständlich auch noch eine Update-Recherche machen werden – das ist ja selbstverständlich in einem rechtsstaatlichen Verfahren –, um zu schauen, was jetzt aktueller Stand der Technik ist. Wir haben also zunächst über verfahrensmäßige Einwände zu sprechen, die von Ihnen nach dem Motto: „Das hätte man so nach so langem Zeitlauf nicht mehr machen können“, vorgetragen worden sind, und dann über eine Reihe von technischen Einwänden, die ich eben hier schon zum Teil angesprochen habe, also bezüglich der Ausgruppierung der Pumpeninsuline und der neuen Eingruppierung.

Ich schlage vor, dass wir Sie in dieser Reihenfolge anhören: zunächst Lilly, dann Novo, dann Sanofi und als Letztes Berlin-Chemie, die eine andere Produktgruppe vertreten. Nach den einzelnen Vorträgen würden wir dann den Bänken die Möglichkeit zu weitergehenden Fragestellungen geben. Meine herzliche Bitte wäre, dass Sie, wenn Sie gleich vortragen oder sich zu Wort melden, Ihren Namen nennen; denn wir führen ein Wortprotokoll, und so können die Stenografen das, was Sie sagen, leichter dem entsprechenden Menschen in Person und dem Unternehmen als Institution zuordnen.

Wenn Sie einverstanden sind, gehen wir so vor. – Dann würde ich gerne mit Lilly beginnen. Für Lilly spricht jetzt Frau Professor Kretschmer.

Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly): Guten Morgen zusammen! Vielen Dank für die Möglichkeit der Anhörung; denn zu den Analoga ist ja in den letzten Jahren bereits einiges gelaufen. Wir haben uns, glaube ich, auch schon öfter in dieser oder in ähnlicher Konstellation gesehen. Wir haben bereits viele Informationen zu dem Thema ausgetauscht. Das Verfahren läuft bereits sehr, sehr lange; das haben Sie, Herr Hecken, ja auch schon gesagt. Das erste Verfahren wurde im Februar 2006 durch das IQWiG abgeschlossen. Jetzt sind wir in 2012. Auch das Stellungnahmeverfahren hatte bereits im November 2011 mit der Abgabe der ersten Stellungnahme angefangen. Das heißt, man muss sich, wie Sie sagen, noch einmal anschauen, was zwischenzeitlich passiert ist.

Auch das haben Sie erwähnt: Typ 1 ist nie – ich drücke es einmal so aus – exekutiert worden, weil es Einwände vom Ministerium gab. Daran angeschlossen haben sich ja auch Rabattverträge an die anderen AMRs, die ausgesprochen wurden; so haben wir natürlich eine ganze Menge Ruhe im System. Die Verträge laufen sehr, sehr gut. Abrechnungstechnisch gibt es keine Probleme; die Informationen laufen zwischen den Krankenkassen problemlos hin und her. Auch die Zahlungen laufen gut. Das heißt, wir haben eine sehr ruhige Situation.

Ich kann mich noch sehr lebhaft daran erinnern, was in 2006 passiert ist, als im vorausseilenden Gehorsam bereits viele Patienten umgestellt wurden. Krankenkassen haben uns erzählt, dass dies eine enorme Last an Anrufen zur Folge hatte; auch unsere medizinischen Abteilungen und Informationsabteilungen waren durch Anrufe von Patienten sehr stark belastet, obwohl es in dem Moment noch keine Notwendigkeit gab. Das heißt, zu dem Zeitpunkt war eine extreme Verunsicherung der Patienten gegeben. Das konnten wir eindämmen, indem wir, auch wenn wir vielleicht mit den Entscheidungen nicht zufrieden waren, gesagt haben: Wir machen Rabattverträge. Wir haben gesagt: Zum Wohle des Patienten wollen wir an der Stelle Ruhe im System haben. Ich glaube, es hat sich auch beruhigt.

Nicht passiert ist das, was viele befürchtet haben, nämlich dass dann nur noch 100 Prozent Analoga verschrieben werden. Ich glaube, die Ärzteschaft hat bewiesen, dass sie sehr gut differenzieren kann und weiß, was sie tut. Nur die Patienten, die mit Analoga besser laufen oder erwartet besser laufen, bekommen tatsächlich nur Analoga. Das heißt, wir haben keine sauren Drops – so nenne ich das gerne –, dass immer das Neueste und Teuerste verwendet wird, wenn nur kleine Anreize gesetzt werden. Darauf möchte ich besonders hinweisen. Diese Rabattverträge und die Ruhe, die wir im System haben, sind, wie ich glaube, für alle Parteien ganz erträglich, für uns, für Sie, für die Krankenkassen, für die Ärzteschaft, sodass ich mich tatsächlich frage: Warum jetzt an der Stelle rühren? Warum jetzt unbedingt wieder Unruhe reinbringen? Denn das wird passieren. Die Ärzte werden verunsichert sein, und die Patienten werden verunsichert sein. Das heißt, wir haben eine Last, die zu heben ist, und zum Wohle des Patienten sollte sehr gut überlegt werden, ob das tatsächlich stattfinden muss.

Wir kennen den Sachstand Ihrer aktuellen Diskussion nicht. Herr Hecken hat darauf hingewiesen, dass Sie sich sehr intensiv mit den Stellungnahmen auseinandergesetzt haben. Zwei offene Punkte

haben Sie erwähnt. Deshalb sind wir, wenn es nachher noch Fragen gibt, natürlich gerne bereit, darauf zu antworten.

Drei Punkte möchte ich jetzt nach diesen Vorworten noch anführen. Das eine ist ein kurzer Abriss zum aktuellen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis; das wird Herr Bachmann gleich übernehmen. Dann werde ich anhand der Rahmenbedingungen kurz darüber sprechen, was sich in Bezug auf rechtliche Gegebenheiten eigentlich geändert hat; diese sind zwar nicht endgültig entschieden, aber haben nach unserer Auffassung die Rahmensetzung ein wenig verändert. Dann habe ich nichts weniger als neue Daten in der Tasche, die wir im Laufe dieses Jahres erhoben haben, die für Typ 1 eine sehr interessante Erkenntnis an den Tag bringen. Über diese möchte ich gerne berichten. Gerne werde ich Ihnen im Anschluss an die Anhörung in den nächsten Tagen den kompletten Datensatz zur Verfügung stellen.

Herr Bachmann wird nun eine kurze Zusammenfassung dessen, was sich in der Zwischenzeit wissenschaftlich getan hat, machen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Dann spricht jetzt Herr Dr. Bachmann.

Herr Dr. Bachmann (Lilly): Es hat sich nicht dramatisch viel getan. Es gibt aber ein paar neue Daten, es gibt neue Metaanalysen, die zum einen die kurzwirksamen Analoginsuline und zum anderen auch Humaninsuline vergleichen; das sieht man, wenn man sich die einzelnen Studien einmal anschaut. Das Ziel einer Blutzuckereinstellung ist ja, eine möglichst gute HbA1c-Einstellung zu erreichen, und das, ohne dass man Hypos in Kauf nehmen muss. Das ist das Ziel des ärztlichen Handelns, wenn ich den Blutzucker einstellen möchte. Die Lage der Studien, die kurzwirksame Analoga mit kurzwirksamen Humaninsulinen vergleichen, sieht für mich folgendermaßen aus: Ich sehe, dass es Studien gibt, in denen der HbA1c-Wert gleich ist oder der HbA1c-Wert mit Analoga besser ist. Ich sehe auch das Umgekehrte: dass es gleich viel Hypos gibt mit Analoga, aber dafür der HbA1c-Wert besser ist. Was ich nie sehe, ist, dass Analoga und Humaninsuline in beidem gleich sind. Aber es gibt auch Studien, in denen Analoga bei Typ-1-Diabetikern sowohl hinsichtlich HbA1c als auch Hypos überlegen sind. Wie gesagt, diese Daten entstammen größtenteils einer neuen Metaanalyse von 2009. Sie ist daher natürlich vom IQWiG nicht berücksichtigt, wobei ich antizipieren kann, dass sie auch in Zukunft vom IQWiG nicht berücksichtigt wird, da viele dieser Studien kürzer als 24 Wochen sind.

Ein zweites wichtiges Thema aus Patientensicht und aus ärztlicher Sicht ist der Spritz-Ess-Abstand. Darum geht es ja gerade beim Einsatz von kurzwirksamen Analoga. Ich denke, es ist wissenschaftlich sehr gut belegt, dass ein Spritz-Ess-Abstand bei Humaninsulin notwendig ist, und daher sehen wir ja auch in den randomisierten kontrollierten Studien so kleine Unterschiede. Denn wenn der Spritz-Ess-Abstand gut eingehalten wird, sind die Unterschiede tatsächlich marginal. Jetzt ist es aber in der Realität leider so, dass das nicht so umgesetzt wird. 30 Minuten oder 45 Minuten vor dem Essen zu spritzen, das ist schon für einen Erwachsenen nicht einfach. Aber wir reden ja auch über Gruppen, bei denen das noch schwieriger ist. Der eine oder andere von Ihnen hat Kinder oder Enkelkinder. Ich habe zwei Kinder, zwei und sechs Jahre, und es fällt mir sehr, sehr schwer, vorherzusehen, was meine Tochter in einer halben Stunde essen wird. Ich denke, gerade bei Kindern als Patienten ist der Vorteil von kurzwirksamen Analoga nicht von der Hand zu weisen; da geht es ja auch sehr um die Lebensqualität der Kinder und der ganzen Familie. Denn hier ist es einfach wichtig, dass ich erst kurz vorm Essen spritze oder – das ist noch besser – wenn das Kind eben gegessen hat. Das kann ich eben nur mit einem kurzwirksamen Analoginsulin erreichen und nicht mit einem Humaninsulin.

Als Letztes muss man sagen, dass dies natürlich umso relevanter ist, je jünger das Kind ist. Bei einem 15-/16-Jährigen kann man, denke ich, schon erwarten, dass es nicht so schwierig ist, aber je jünger das Kind ist, desto schwieriger ist es. Schwierig ist auch, dass die Analoginsuline unterschiedliche Zulassungen bezüglich der Altersbegrenzung haben. Es gibt Analoginsuline, die nur ab sechs Jahren zugelassen sind, dann gibt es welche, die ab zwei Jahren zugelassen sind, und es gibt das lispro, das keine Alterseinschränkung hat.

Als Letztes wollte ich noch darauf hinweisen, dass in vielen Studien natürlich auch die Lebensqualität abgefragt wird. Der Faktor Lebensqualität ist bezüglich des Alltags, also Nahrungsaufnahme, ein ganz wesentlicher Punkt. Egal, welchen Fragebogen man da bemüht, ob es jetzt ein SF-36 oder ein DTSQ ist, es kommt eigentlich immer sehr schön heraus, dass die Lebensqualität bezogen auf die Behandlung des Diabetes mit Analoga besser ist. Das sind aus meiner Sicht die wesentlichen medizinischen Punkte. – Möchtest du noch etwas ergänzen?

Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly): Ich würde gerne weitermachen mit dem zweiten und dem dritten Punkt; dies hatte ich vorhin schon angekündigt. Es geht um die Rahmenbedingungen und um die erstinstanzlichen Entscheidungen, die es neu im letzten und in diesem Jahr gab, sprich: das Escitalopram- und das Paliperidon-Urteil, mit denen wir uns natürlich auseinandergesetzt haben. Es ist klar: Es ist erstinstanzlich, es wird in die nächste Instanz gehen. Trotzdem hat es unserer Meinung nach auch schon für dieses Verfahren eine Bedeutung. Denn gerade im Escitalopram-Urteil wurde deutlich gemacht, dass ein Ausschluss von vorhandener Evidenz nicht so einfach zulässig ist und dass eine deutliche Begründung für den Ausschluss erfolgen muss. Das schließt sich an das an, was Herr Bachmann gerade gesagt hat. Im Falle der IQWiG-Untersuchungen, die wir ja zahlreich zu den Analoga haben, sind Studien ausgeschlossen worden, die nach unserer Meinung Evidenz enthalten. Diese wären nach unserer Deutung des Urteils bzw. der Urteilsbegründung zu Escitalopram zu berücksichtigen und müssen in die Entscheidungsfindung des G-BA einbezogen werden.

Der zweite Punkt – das bezieht sich auf das Paliperidon-Urteil – ist, dass ein Ausschluss von Patientengruppen durch einen Festbetrag nicht zulässig ist. Dies steht schon in § 35 und ist im Paliperidon-Urteil noch einmal deutlich hervorgehoben worden. Das zielt auf das ab, was Herr Bachmann gerade schon angedeutet hat. Humalog®, also lispro, ist das einzige Analoginsulin, das ab Zeitpunkt Null – sprich: ab der Geburt – im Falle eines diabetischen Patienten, diabetischen Kindes, das sehr früh den Diabetes Typ 1 entwickelt, gegeben werden kann. Die anderen beiden Produkte der Kurzwirksamen, die auf dem Markt sind, können erst ab zwei bzw. ab sechs Jahren gegeben werden. Das heißt, falls Humalog® in die Gruppe mit dem Festbetrag einsortiert würde und wir nicht die Genehmigung unserer Zentrale bekommen, Festbeträge anzupassen, würde es den Kindern gerade in dem Alter nicht zur Verfügung stehen.

Wichtig von dem, was Herr Bachmann gesagt hat – ich glaube, das kam deutlich heraus –, ist, dass gerade sehr junge Kinder, von denen oder deren Eltern nicht erwartet werden kann – darauf zielt auch das BMG-Schreiben ab –, dass die Essensmenge stark kontrolliert wird, durch den Ausschluss der Analoga bzw. das Nichtvorhandensein von Humalog® im Markt stark benachteiligt würden. Wir hätten damit, so sehen wir es, bezogen auf das Paliperidon-Urteil, eine ähnliche Situation.

Jetzt zu meinem letzten Punkt; das ist vielleicht etwas ganz Neues: Wir haben neue Daten. Wir haben auch in den IQWiG-Berichten schon viele Informationen zu Patienten und Lebensqualität erhalten und haben uns das angeschaut. Vorhanden sind die klassischen Fragebögen, also EQ-5D, SF-36; dann gibt es noch Diabetes-bezogene Fragebögen, die auch validiert sind. Oft laufen diese Fragebögen in den klinischen Studien mit. In einigen Gruppen zu diesen Fragebögen wurden auch tatsächlich Vorteile der Analoga gezeigt. Allerdings wurde in den zugrundeliegenden IQWiG-Berichten immer eine

Overall-Betrachtung gemacht, und am Ende hieß es dann: Ja, es gibt Teilaspekte, die signifikant sind, aber insgesamt gibt es keine Verbesserung der Lebensqualität durch Insulinanaloga.

Das Thema Lebensqualität ist in der Diskussion, seitdem wir AMNOG haben, allenthalben da. Ich nenne die Diskussion um die QALYs: Wie ist denn die richtige Betrachtung? Wie zieht man denn tatsächlich die Lebensqualität und die Patientenzufriedenheit und die Patientenpräferenz in die Diskussion mit ein? – Im Laufe des letzten Jahres wurde sehr stark diskutiert, welche alternativen Methoden es gibt, um Patientenzufriedenheit und Patientenpräferenz wissenschaftlich korrekt und sauber darzustellen. Denn nach Sackett – und wir reden von evidenzbasierter Medizin – ist auch die Präferenz der Patienten ein wichtiges Gut, das berücksichtigt werden muss, und dem Heilungserfolg der Patienten tatsächlich auch Rechnung zu tragen. In den *Allgemeinen Methoden* des IQWiG wird auch darauf eingegangen, dass gerade die QALYs für Deutschland vielleicht nicht die richtigen Lösungen sind; sowohl ethisch als auch methodisch haben sie ihre Probleme. Das IQWiG regt in den *Allgemeinen Methoden 4.0* an, andere Verfahren hervorzuziehen, unter anderem die Patientenpräferenz.

Wir haben deshalb, wissenschaftlich hochwertig, eine Patientenpräferenzstudie gemacht, die wir im Spätsommer abgeschlossen haben. Ein Bericht liegt vor. Die Studie ist aber zur Publikation vorgesehen. Wir schreiben bereits an der Publikation und Einreichung. Die Daten können wir Ihnen in voller Länge zur Verfügung stellen. Es ist ein Bericht von circa 500 Seiten, sagte mir der Kollege. Deswegen möchte ich hier an der Stelle vielleicht auf einige Punkte eingehen, da ich Ihnen 500 Seiten nicht zumuten möchte.

Was ist das Thema? Warum ist es uns so wichtig? Und was war das Ziel der Studie? Das Ziel der Studie war die Erfassung der Auswirkung der Typ-1-Erkrankung insbesondere auf die Insulintherapie, auf die Lebenssituation und den Umgang mit der Erkrankung, und zwar im Familiensetting, bei den Patienten selber. Durch die Studie sollte herausgearbeitet werden, welche Präferenzen im Umgang mit der Erkrankung und mit Blick auf Therapieoptionen vorhanden sind. Schwerpunkte waren dabei: erstens die Erhebung der Bedürfnisse, der Präferenzen im Hinblick auf die Therapie und die sich daraus ergebende Therapiezufriedenheit und Lebensqualität inklusive der Abgrenzung der Relevanz: „Was ist wichtig, was ist nicht so wichtig?“, zweitens die Erfassung von Unterschieden zwischen verschiedenen Insulinen und Applikationsformen und drittens die Bestimmung der Einflussgrößen einzelner Effekte, Wirkungen, Begleiterscheinungen einer Insulintherapie auf die Gesamtbewertung der Lebensqualität.

Wir haben diese Untersuchung bewusst nicht nur auf Analoga vs. Humaninsulin gemacht, sondern wir haben eine sehr umfassende Bewertung der Situation der Patienten vorgenommen. Wir haben sowohl eine qualitative, also eine sehr umfängliche Conjoint-Analyse – bei den Methodikern wird es jetzt klicken, was das heißt – mit einer qualitativen Befragung gemacht, in der die Einzelfaktoren in Einzelinterviews herausgearbeitet wurden. Das heißt, Patienten wurden im Gespräch befragt: Was treibt dich um? Was ist dir wichtig im Leben, wenn du Typ-1-Diabetiker bist? Was sind die wichtigen Faktoren? Was ist dir auch wichtig, was beachtet werden muss? – Denn uns muss klar sein: Diese Patienten erleben ganz bewusst ihre Folgekomplikationen. Sie werden deutlicher als Typ-2-Patienten damit umgehen müssen.

Es handelte sich um eine Stichprobe mit 142 Kindern und Jugendlichen im Alter von 8 bis 18 Jahren. Patienten bis 13 Jahre wurden mit den Eltern befragt, um dort auch umfänglich eine gute Anwendung oder Information zu erhalten. Es war eine Mischung von Analoga und Humaninsulin gegeben, die der normalen Verteilung in dem Verordnungsverhalten entspricht. Es waren alle kurzwirksamen Analoginsuline und Humaninsuline in der Studie vertreten, auch repräsentativ über das verteilt, wie es in der Realität vorhanden ist. Die Studie ist repräsentativ: Das sagen mir die Statistiker aufgrund des R²-

Wertes. Die Studie schalten wir für eine EbM-Klassifikation 2a. Das heißt, auch diese Evidenzlevel sind wertig und müssen berücksichtigt werden. Wie gesagt: eine qualitative und eine quantitative Befragung mit direkter und indirekter Bewertung. Es fand methodisch sauber eine Regressionsanalyse statt, sodass Unabhängigkeit von Hauptgruppen – ich nenne sie Cluster – gezeigt werden konnte.

Was war das Wichtige? Was ist an der Stelle herausgekommen? Es hat sich in der qualitativen Befragung gezeigt, dass es vier Hauptgruppen gibt, die für Patienten wichtig sind. Das ist erstens die Flexibilität in Bezug auf das Essen, zweitens der Aufwand für Planung, Organisation und Durchführung der Insulintherapie, drittens die geforderte Selbstdisziplin in Bezug auf die Einhaltung der Insulintherapie und viertens die direkte Einflussnahme auf hohe Blutzuckerwerte. Das waren die vier Hauptgruppen, von denen die Studie gezeigt hat: Das sind für Patienten mit Typ 1 im Kindesalter bis ins junge Erwachsenenalter die wichtigsten Optionen, an die sie denken, wenn sie über den Typ 2 nachdenken und mit dem umgehen müssen.

Die Conjoint-Analyse hat gezeigt – ich kann nichts zeigen, ich habe es trotzdem einmal auf DIN A3 ausgedruckt, damit man einen Eindruck bekommt –,

[Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly) hält ein Schaubild hoch]

dass mit 33 Prozent die Flexibilität in Bezug auf das Essen der höchste Wert ist, den die Patienten für sich als Präferenz gewertet haben. Dann folgt mit 26 Prozent der Aufwand für Planung, Organisation und Durchführung der Insulintherapie, mit 23 Prozent die direkte Einflussnahme auf hohe Blutzuckerwerte und mit 17 Prozent die geforderte Selbstdisziplin in Bezug auf die Einhaltung der Insulintherapie.

In einer direkten Befragung dazu, die ein wenig intensiver damit umgeht, um das auch zu stützen, wurden in einem 20-minütigen Fragebogen eine Vielzahl von Fragen gestellt, die auf einer Skala von „trifft voll zu“ bis „trifft gar nicht zu“ genau im methodischen Setting-up Antworten dazu lieferten, was den Patienten wichtig ist. In dem Setting wurde auch – neben anderem, das ist aber wichtig – die Wirksamkeit oder die Bedeutung von Analoginsulinen und von Humaninsulinen untersucht. Pumpeninsuline waren auch dabei. Es zeigte sich,

[Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly) hält ein Schaubild hoch]

dass es in keinem der befragten Parameter – das ist ein sehr durchgängiges Ergebnis – einen Unterschied gibt: In allen Parametern gewinnen die Analoginsuline in der Präferenz. Also, Patienten fühlen sich durch Analoginsuline in ihrer Therapiemöglichkeit und ihrer Lebensqualität, in ihrer Präferenz deutlich besser abgeholt als Humaninsulinpatienten. Ich glaube, es gibt nur einen Parameter, wo keine Signifikanz vorliegt.

Diese Studie ist, wie gesagt, sehr umfänglich. Ich stelle sie Ihnen gerne zur Verfügung, wir müssen nur schauen, in welchem Ausmaß. Aber wir legen dort alles offen, wie wir es gemacht haben, und treten auch gerne anschließend in die Diskussion ein.

Wir würden deshalb gerne schlussfolgern, dass wir mit dieser Patientenpräferenzstudie auf dem heute aktuellen Stand der Wissenschaft einen Nachweis geliefert haben, dass Analoginsuline für Patienten einen sehr, sehr hohen Nutzen besitzen. Patientenrelevante Endpunkte sind wichtig. Da sind wir uns, glaube ich, alle einig. Die Daten, die vorliegen, müssen deshalb berücksichtigt werden, weil sie patientenrelevant sind. Das heißt, die Evidenz aus Studien, die vom IQWiG nicht berücksichtigt wurden, und diese neu dazugekommene Evidenz sehen wir so, dass ein Nutzen der Insulinanaloga gegenüber den Humaninsulinen, speziell der kurzwirksamen Insulinanaloga, deutlich belegt ist. – Vielen Dank.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Professor Kretschmer. – Ich habe eine Frage, weil ich das wahrscheinlich akustisch nicht verstanden hatte. Wann ist diese Patientenpräferenzstudie fertig geworden? Letzte Woche, hatten Sie gesagt? Oder ist sie schon – –

Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly): Nein, im Sommer ist sie fertig geworden.

Herr Hecken (Vorsitzender): Im Sommer. Jetzt haben wir November. Danke, dass Sie sie uns jetzt vorstellen. Wir freuen uns über jeden Zugewinn an Erkenntnis, wenn sie denn geeignet ist, einen solchen Zugewinn zu bringen. Ich bedanke mich dafür, dass Sie bereit sind, das, was Sie bis jetzt haben, dem G-BA zur Verfügung zu stellen, damit wir es auch betrachten können. Ich sehe mich außerstande, das jetzt so ad hoc zu bewerten. Sie haben dankenswerterweise versucht, die 500 Seiten in komprimierter Form vorzutragen. Ich wäre dankbar, wenn Sie unabhängig von der Vorlage dessen, was Sie für vorlagetauglich oder für vorlagegeeignet halten, zumindest die zwei Schaublätter, die Sie hochgehalten haben, zu Protokoll geben könnten, damit wir an diesem Erkenntnisgewinn auch teilhaben können.

Gibt es an dieser Stelle von den Bänken Fragen zu dem, was Frau Professor Kretschmer gesagt hat, oder sollen wir erst die anderen Unternehmen anhören und dann im Anschluss gesammelt fragen? – Ja, bitte schön, Herr Rodewyk.

Herr Dr. Rodewyk: Haben Sie eine Ahnung – in dieser Studie sind jetzt Typ-1-Diabetiker –,

Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly): Genau.

Herr Dr. Rodewyk: – wie viel Prozent der Patienten, die zurzeit Analoginsulin bekommen, Typ-1-Diabetiker und wie viel Typ-2-Diabetiker sind? Was macht das aus?

Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly): Zur Anzahl der Kinder haben wir in Deutschland keine guten Daten. In unterschiedlichen Erhebungen findet man Zahlen zwischen 20.000 und 30.000 Kindern, die natürlich zusätzlich auch alt werden. Wir würden diese Studie gerne auch mit älteren Kindern machen. Diese Studie hat auch deshalb so lange gedauert, weil die Rekrutierung extrem lange gedauert hat. Wir haben uns bemüht und haben über Facebook, über Flyer, über Schulen, Selbsthilfegruppen, Krankenhäuser, Schwerpunktpraxen versucht, Patienten zu rekrutieren. Wie gesagt: Mit 152 ist sie repräsentativ. Die Studie müsste und könnte gerne auch mit umfänglicheren Patientenkollektiven gemacht werden.

Herr Hecken (Vorsitzender): Nachfrage?

Herr Dr. Rodewyk: Noch einmal die Frage: Haben Sie ungefähr eine Zahl? Wie viel Prozent der Analoginsulin bekommenden Patienten sind Typ-1-Patienten und wie viele sind Typ-2-Patienten?

Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly): Der Kollege flüstert hier gerade: 30 Prozent.

[Zuruf: Welche? Typ 1?]

Herr Dr. Bachmann (Lilly): 30 Prozent Typ 1.

Herr Hecken (Vorsitzender): Frage beantwortet? – Dann Frau Faber, bitte.

Frau Dr. Faber: Wenn ich Sie richtig verstanden habe, haben Sie gesagt, unter Festbetragsbedingungen für die Insuline werde für Kinder kein Humalog® mehr zur Verfügung gestellt werden.

Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly): So habe ich es nicht ausgedrückt. Ich habe gesagt, wenn Humalog® in den Festbetrag eingeordnet würde und wir nicht den Festbetrag absenken dürfen – das dürfen wir nicht in Deutschland entscheiden, das entscheidet die Zentrale –, stünde für Kinder von 0 bis 2 Jahre kein Analoginsulin in Deutschland zur Verfügung.

Frau Dr. Faber: Ja, ich wollte genau die Erklärung haben, warum das so ist. Warum Sie das jetzt möglicherweise nicht dürften, verstehe ich natürlich auch nicht. Das könnte man auch als Drohung verstehen. Ich wollte Sie fragen, ob Sie das so meinten?

Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly): Nein, das ist nicht als Drohung gemeint. Wir müssen – das ist das normale Verhalten bei Festbeträgen, wenn sie festgesetzt werden – unsere Zentrale fragen. Und Sie wissen: Die Referenzierung in Europa ist auch im Zuge von AMNOG ein viel diskutiertes Thema. Es gibt begrenzte Möglichkeiten, dies zu tun. Ich drohe damit nicht, auf keinen Fall. Aber es sind Tatsachen. Wir haben es erlebt, dass die Preise für Produkte nicht abgesenkt werden durften, weil andere Märkte dann wichtiger wurden. Wir müssen uns refinanzieren. Aber die Diskussion brauchen wir hier, glaube ich, nicht aufmachen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Frau Faber, ist damit Ihre Frage hinreichend beantwortet?

Frau Dr. Faber: Keine weiteren Fragen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Dann haben wir Herrn Vöcking, Herrn Kaiser, Frau Müller.

Herr Dr. Vöcking: Ich bitte um Nachsicht, wenn ich die Studie nicht einfach so wörtlich zur Kenntnis nehmen kann. Ich würde aber gerne einmal eine Zahl hinterfragen. Sie hatten als zweit- oder drittletzte Zahl genannt, dass 17 Prozent bei dem Thema der Patientenpräferenz irgendeinen Wert genannt haben. Gibt es eine Klärung dafür, dass 83 Prozent sich nicht geäußert haben oder im Grunde jedenfalls nicht den Wert genannt haben? Also, ich möchte mir gerne – –

Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly): Nein, nein. Die Gesamtsumme ist 100.

Herr Dr. Vöcking: Ja, das ist keine Frage. Aber bei dem, glaube ich, zweitletzten Wert haben sich 17 Prozent für etwas erklärt. Wieso die 83 Prozent nicht?

Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly): Nein, nein. Bei der Conjoint-Analyse wurden ja Cluster gebildet. Das waren Hauptthemen. Diese Hauptthemen verteilen sich auf ein Ranking. Das hat nichts mit der Menge an Patienten zu tun, die zu irgendetwas antworten. Nein, nein, die Gesamtmenge ist 100.

Herr Dr. Vöcking: Aber es haben sich doch nicht alle 100 Prozent zu jeder Frage geäußert. Ich gehe davon aus, dass ein Patient eins, zwei, drei, vier Werte im Grunde dann nennen konnte.

Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly): Nein, nein. Es ist die Häufigkeit, in welcher Reihenfolge diese wichtigsten Themen genannt wurden. An der ersten Stelle steht die Flexibilität und an der letzten Stelle die geforderte Selbstdisziplin.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Kaiser vom IQWiG.

Herr Dr. Kaiser: Vielen Dank für die Ausführungen. – Ich habe ein paar kurze Anmerkungen und dann darauf aufbauende Fragen.

Die erste Anmerkung ist, dass Sie in Ihren Ausführungen nicht – was aber notwendig ist – zwischen den Begriffen Patientenpräferenz, Therapiezufriedenheit und Lebensqualität trennen. Das sind völlig unterschiedliche Konstrukte. Man setzt Therapiezufriedenheit eben gerade nicht mit Lebensqualität gleich, sondern es ist etwas völlig Unterschiedliches. Das können Sie auch in den Guidelines der Zulassungsbehörden noch einmal nachlesen. Diese Fragebögen werden auch anders validiert, und sie untersuchen auch etwas ganz anderes. Insofern ist der Hinweis, dass beispielsweise bei dem Fragebogen DTSQ Lebensqualität untersucht würde, schlicht falsch, sondern das ist der Therapiezufriedenheitsfragebogen.

Sie hatten auf die *Allgemeinen Methoden* des IQWiG im Zusammenhang mit Patientenpräferenzen rekurriert. In dem Zusammenhang möchte ich darauf hinweisen, dass dort beschrieben ist, sofern man eine Nutzen-Schaden-Abwägung auf Basis dann aber auch tatsächlich relevanter Endpunkte machen möchte, dass die Erhebung von Patientenpräferenzen helfen kann, um eine Gewichtung dieser Endpunkte vorzunehmen. Dann müssen Sie natürlich in eine solche Untersuchung auch mit patientenrelevanten Endpunkten reingehen – und zwar allen patientenrelevanten Endpunkten –, beispielsweise auch Schaden und Untersuchungen zur Vermeidung von Folgekomplikationen etc.

Unabhängig davon, ob diese Studie jetzt in sich relevant ist, weil Sie ja keine randomisierte Gruppe genommen haben, sondern offensichtlich eine Querschnittstudie gemacht haben, es sich also vermutlich um gänzlich unterschiedliche Patienten zwischen Insulinanaloga und Humaninsulin handelt – Matchen kann man viel, aber das, was die Ärzte bei der Auswahl der Patienten machen, kann man im Matching ja nicht abbilden –, ist es eben so, dass Sie sich bei den Schlussfolgerungen daraus überlegen müssen, ob Sie alle patientenrelevanten Endpunkte dort tatsächlich berücksichtigt haben und dann eine Conjoint-Analyse gemacht haben. Ansonsten machen Sie einen Ausschnitt; dann geht es eben genau darum – ich sage es mal so –, sich zu überlegen, welches Insulin denn präferiert wird, aber nicht, was die relevanten Endpunkte sind und wie eine Nutzen-Schaden-Abwägung gemacht wird. Dazu, was das eigentliche Ziel dieser Untersuchung war, können Sie vielleicht gleich noch etwas sagen.

Zum Thema Lebensqualität hatten Sie erwähnt, dass es ja einige variierende Ergebnisse gebe, da mal was Positives, da mal was Negatives, und dass das im IQWiG-Bericht nur aus Einzelaspekten so dargestellt worden sei und in der Gesamtanalyse nicht. Im IQWiG-Bericht zu den kurzwirksamen Insulinanaloga gibt es zwei Studien mit Insulin lispro, die das untersucht haben, obwohl es mehrere Studien gab. Diese beiden Studien zur Lebensqualität berichten die Daten nicht ausführlich, sondern nur qualitativ. Das ist auch so beschrieben. Wir hatten ja die Studienberichte dazu. Und die Studien sagen, es gibt keinen hochsignifikanten Unterschied bezüglich der Lebensqualität. Da frage ich mich natürlich schon, wie Sie aus den Studien jetzt einen Vorteil bezüglich der Lebensqualität ableiten möchten. Ich denke, man sollte das aus Daten machen und nicht aus Vermutungen.

Der letzte Punkt. Ich hatte jetzt eigentlich erwartet und gehofft, dass Sie, wenn Sie jetzt ungefähr 15 Jahre nach Zulassung des Präparates neue Daten ankündigen, Daten zu tatsächlichen patientenrelevanten Endpunkten jenseits einer Kurzzeitstudie von Hypoglykämien ankündigen. Sie haben das ja im Bereich Typ-2-Diabetes auch durchgeführt. Diese Studie haben Sie, wenn ich mich recht entsinne, im Stellungnahmeverfahren nicht erwähnt. Sie ist negativ ausgefallen. Es ist die Heart2D-Studie, die explizit darauf ausgerichtet war, den Stellenwert der gezielten postprandialen Blutzuckersenkung zu untersuchen. Ich kann mich auch noch an die Anhörung innerhalb des IQWiG zu den Berichten erinnern, wo Sie, als die Studie noch lief, angekündigt haben: Jetzt ist die Endpunktstudie unterwegs

und bald werden wir den Beweis antreten, dass die gezielte Senkung der postprandialen Blutzuckerwerte tatsächlich einen Vorteil bringt. – Genau das ist nicht passiert.

Ich würde mir erstens eine neutrale Darstellung der Daten wünschen, nämlich dass genau das Ziel, das man eigentlich erreichen wollte, doch nicht erreicht wird, zumindest nicht bei Typ-2-Diabetes. Bei Typ-1-Diabetes ist es nach wie vor unklar, ob die gezielte Senkung der postprandialen Blutzuckerwerte erreicht wird. Zweitens gab es in der langen Zeit seit Inverkehrbringen des Präparates und seit den IQWiG-Berichten, die ja auch sechs Jahre her sind – Sie haben eben darauf hingewiesen – und in denen dargestellt worden ist, welche Daten fehlen, eigentlich genug Zeit, um relevante Daten in entsprechenden klinischen Studien zu generieren. Ich glaube, das hätte der Entscheidung jetzt tatsächlich geholfen. Vielleicht können Sie sich auch noch einmal dazu äußern, ob Sie neue klinische Daten haben, also Daten aus klinischen Studien, ob solche Daten möglicherweise gerade generiert werden, weil Studien laufen, oder ob solche Studien in Planung sind.

Herr Hecken (Vorsitzender): Frau Kretschmer oder Herr Bachmann? – Ich weiß nicht, wer antworten möchte.

Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly): Ich fange erst einmal an, und dann kann Herr Dr. Bachmann übernehmen. Fangen wir am Anfang an. Lebensqualität, Patientenpräferenzen, Therapiezufriedenheit: Wir können in der Wissenschaft nicht *die* Antwort geben. Das geht nicht. Wir sind immer nur in Näherung, und das betrifft jeden. Das heißt, die Studie bezüglich der Patientenpräferenz, die wir hier vorgestellt haben, ist die Darstellung dessen, was heutzutage möglich ist, und wurde wissenschaftlich sauber gemacht.

Zu der Therapiezufriedenheit. Ich habe den Bericht jetzt leider nicht dabei, weil ich keine großen Akten mit mir herumschleppen wollte. Ich weiß sicher, dass es bei einigen Aspekten der Therapiezufriedenheit tatsächlich Signifikanzen gab. Ich erinnere mich auch noch, dass der p-Wert 0,04 betrug. Das müssten wir jetzt noch einmal nebeneinanderlegen; aber, ich glaube, das hilft an der Stelle jetzt auch nicht. Die Studie zeigt, dass es Unterschiede zwischen den Analoga gibt. Wir müssen das immer in der Gesamtschau betrachten. Ich glaube, wenn Patientenzufriedenheit, Therapiezufriedenheit oder Patientenpräferenz singular, also allein im Raum stehen, ist das nicht ausreichend. Dem würde jeder von uns zustimmen. Deswegen besagt ja auch die evidenzbasierte Medizin: Es gibt mehrere Aspekte, die bei der Beurteilung einer Therapieoption betrachtet werden müssen. Es ist nicht alleine die Patientenzufriedenheit, es ist nicht alleine der Erfolg, es ist auch nicht alleine die wissenschaftliche Darstellung. Am Ende des Tages steht der Patient. Kommt der Patient mit der Therapie gut zurecht oder nicht? Hilft die Therapie, länger gesund zu bleiben? Das sind für mich die entscheidenden Fragen. An der Stelle, denke ich, ist die Patientenpräferenzstudie ein gutes Hilfsmittel, um weitere Erkenntnisse zu generieren und weitere Erkenntnisse in die Gesamtschau einzubringen. Deshalb sind wir der Meinung, dass sie berücksichtigt werden muss. Methodisch muss man sich dazu austauschen, aber das führt an der Stelle zu weit.

Zu der Heart2D-Studie. Auch ich kann mich noch an die Anhörung erinnern; ich war ebenfalls vor Ort. Damals war die Heart2D-Studie die Studie, von der wir geglaubt haben, dass sie tatsächlich die Lösung bringt.

Investitionen in neue Studien sind auch angesichts der Situation, die wir in Deutschland haben, schwierig. Jetzt werden Sie sagen, wir sollen nicht auf hohem Niveau jammern, aber das sind Investitionen, die gut überlegt werden müssen. Wir haben mit unserer Zentrale darüber gesprochen, und dann wird uns natürlich gesagt: „Die Situation in Deutschland ist aber so und so. Wenn ihr uns tatsächlich garantieren könnt, dass ..., dann denken wir darüber nach.“ – Ich sehe verständnisloses

Kopfschütteln. Das sind aber die Diskussionen, die wir zu führen haben. Ich sage immer: Transparenz ist da, und wir laden jeden von Ihnen ein, in die Diskussion mit unseren verantwortlichen Entscheidern einzutreten. Vielleicht hilft das an der Stelle etwas.

Herr Hecken (Vorsitzender): Vielleicht darf ich an der Stelle, ohne eine Bewertung vornehmen zu wollen, nur sagen: Für uns ist wenig relevant, wie Entscheidungsprozesse innerhalb eines Konzerns ablaufen, sondern für uns ist relevant, was am Ende an bewertbaren evidenzbasierten Daten vorliegt. Wenn die am Ende aus unternehmenspolitischen Entscheidungen nicht generiert werden, dann sind eben entsprechende Schlussfolgerungen daraus zu ziehen. So oder so, manchmal reicht es, manchmal nicht. Vor diesem Hintergrund bedanken wir uns für das Angebot, jetzt Transparenz zu haben, wie Sie mit der Zentrale oder die Zentrale mit Ihnen umgeht. Aber dieses Angebot werden wir sicher nicht annehmen.

Herr Bachmann, bitte. Dann haben wir noch Frau Müller, Frau Teupen und Frau Nahnauer.

Herr Dr. Bachmann (Lilly): Vielleicht kurz zu Heart2D. Bei Heart2D war die Überlegung, dass man, wenn man den postprandialen Blutzucker besser kontrollieren kann, einen besseren Effekt auf kardiovaskuläre Outcomes hat. Das hat aufgrund der postprandialen Kontrolle in den beiden Gruppen leider nicht geklappt. Der Unterschied war nicht groß genug, weil in der Gruppe, die eigentlich ein primär basales Regime hatte, circa ein Drittel der Ärzte auch schon zu einem prandialen Regime gegriffen hat, sodass die Unterschiede einfach zu klein waren. Dann konnten leider keine harten Endpunkte generiert werden.

Zu der Frage: Warum laufen keine Studien „Kurzwirksames Humaninsulin vs. kurzwirksame Analoginsuline“? Es gibt ja einige Studien, und man sieht, dass es immer wieder Unterschiede gibt, obwohl die Humaninsuline nach den Regeln der Kunst im Studiensetting sicher angewendet werden, also Spritz-Ess-Abstand von 30 bis 45 Minuten. Wenn das konsequent gemacht wird, dann sind die Unterschiede klein, aber es gibt trotzdem Unterschiede. Deswegen erwartet uns hier kein neuer Erkenntnisgewinn. Die Versorgungsrealität schaut aber etwas anders aus, gerade in den Patientengruppen, die ich beschrieben hatte. Bei Kindern, die den Spritz-Ess-Abstand eben nicht abschätzen können, ist es schwierig. Das heißt: Eigentlich müssen wir davon ausgehen, dass die Unterschiede zwischen Analoginsulin und Humaninsulin im normalen Setting außerhalb von Studien eher größer sind. Das kann ich natürlich nicht beweisen; ich kann es nur vermuten oder aufgrund meiner ärztlichen Erfahrung so postulieren.

Herr Dr. Vöcking (Stellv. Vorsitzender): Schönen Dank, Herr Bachmann. – Zur Information: Herr Hecken musste kurzfristig den Raum verlassen. Er hat mich gebeten, die Sitzung während seiner Abwesenheit weiterzuleiten. Mein Name ist Vöcking; das sage ich, damit Sie wissen, mit wem Sie es zu tun haben.

Herr Bachmann, ich habe den Eindruck, dass unmittelbar dazu Herr Kaiser etwas nachfragen möchte. Ich bitte diejenigen, die sich gemeldet hatten, um Nachsicht.

Herr Dr. Kaiser: Sie haben sehr bestimmt gesagt: „Das ist negativ, weil ...“. Das ist aber eine mögliche Hypothese, und Frau Kretschmer hat eben gesagt: Leider hat die Studie die Lösung nicht gebracht. Ich meine, vielleicht hat sie genau die Lösung gebracht, nämlich dass die Fokussierung auf die postprandialen Blutzuckerwerte eben nicht den Erfolg bringt. Damit steht und fällt natürlich auch das ganze Konstrukt des Spritz-Ess-Abstandes. Denn daran wird das Ganze ja ausgerichtet. Also, insofern würde ich die eigenen Aussagen an der Stelle noch einmal überdenken respektive eine Studie durchführen, die das dann wirklich untersucht, und mich von Behauptungen eher fernhalten.

Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly): Unmittelbar zu Herrn Kaiser. Was ist das Ergebnis? Wir wissen es im Augenblick einfach nicht. Wir haben das Ergebnis der Heart2D-Studie, die wir angekündigt hatten. Es ist nicht negativ, es ist nicht positiv. Wir wissen nur nicht, wie es wirklich ist. Also da sollte man auch bei der Wissenschaftssprache bleiben. Es ist nichts dabei herausgekommen. Es gibt keine signifikanten Unterschiede. Es gibt aber auch keine Nachteile. Das ist das, was dabei herausgekommen ist.

Herr Hecken (Vorsitzender): Okay. – Als Nächstes rufen wir Frau Müller auf, dann Frau Teupen und Frau Nahnauer. Danach sollten wir dem nächsten Stellungnehmer die Möglichkeit geben, sich zu äußern. – Frau Müller, bitte.

Frau Dr. Müller: Ich hatte eigentlich nur eine methodische Frage zu der von Ihnen kurz mündlich vorgestellten Querschnittsstudie. In der aktuellen Diskussion würde ich die Frage aber zurückziehen. Es ging nur um die Einflussfaktoren, die Sie identifiziert haben, und wie die Regressionsanalyse methodisch genau durchgeführt wurde. Das war die Frage. Aber, ich denke, jetzt haben wir eine prinzipiellere Diskussion, und insofern würde ich das zurückstellen wollen.

Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly): Da würde ich auch auf den Bericht verweisen, weil das wirklich statistisch anspruchsvoll ist und ich da nicht der hundertprozentige Experte bin. Sie ist sauber gelaufen, es ist kein Loch in der Studie. Die Regressionsanalyse ist sauber gemacht.

Herr Hecken (Vorsitzender): Frau Teupen, bitte.

Frau Teupen: Ich wollte auf das eingehen, was Sie zur Lebensqualität und zu Patientenpräferenzen sagten. Ich finde, das ist eine wichtige Diskussion, die man führen muss: Was ist Lebensqualität? Ich möchte meine Kollegen aus dem Bereich Qualitätssicherung zitieren, die dafür kämpfen, wegzukommen von reiner Patientenzufriedenheit hin zu Lebensqualität. Auch für sie ist es ja zumindest so, dass sich diese Sachen quasi in diesem ganzen Konstrukt der Lebensqualität abbilden, die auch gut validiert sind.

Jetzt habe ich noch eine methodische Frage zu Ihrer Studie. Sie haben 124 Interviews durchgeführt, was schon sehr viel ist.

Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly): 152 in der Quantitativen, 29 in der Qualitativen.

Frau Teupen: Können Sie etwas zur Auswertungsmethode sagen?

Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly): Dazu kann ich an der Stelle nichts sagen. Da muss ich auf den Bericht verweisen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Dann fragt Frau Nahnauer, bitte.

Frau Dr. Nahnauer: Mein Punkt wurde von Herrn Kaiser schon angesprochen. Insofern ziehe ich meine Frage diesbezüglich zurück. Die Antwort war ja „keine Antwort“.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ihr Zurückziehen der Frage nehme ich zur Kenntnis, und Ihre Äußerung, dass Sie die Antwort für keine Antwort gehalten haben, werden wir im Protokoll wiederfinden.

Ich schlage vor, dass wir jetzt mit Sanofi fortfahren. Wir können ja nachher noch eine gesammelte Fragerunde machen. Herr Paar macht sich schon parat. Das Mikrofon leuchtet. Also kommt als Nächstes Herr Professor Paar, bitte schön.

Herr Prof. Dr. Paar (Sanofi-Aventis): Vielen Dank für die Möglichkeit, hier vorzutragen. Ich mache kurz mit einigen Sätzen den Anfang, danach wird Herr Knollmeyer in die Details gehen. Wie wir bereits gehört haben, Herr Hecken, haben Sie schon einige Dinge aufgenommen. Dafür können wir uns nur bedanken. Diese eine große Gruppe wäre in der Tat – ich glaube, darüber brauchen wir nicht zu reden – medizinisch – ich nenne es einmal so – verwunderlich gewesen. Insofern ist das ein guter Weg.

Dass das Ganze eine sehr, sehr lange Historie hat, ist auch keine Frage. Dass die ganze Nutzenbewertung auch nicht immer ohne Rauch vonstattengegangen ist, ist wohl bekannt. Dass Sanofi sich auf Lantus® konzentriert, wird man verstehen. Wir produzieren Lantus® in Frankfurt. Es wird exportiert. Es ist für uns wirklich von der Wertschöpfung her ein extrem wichtiges Insulin. Dies hat auch die Nutzenbewertung gezeigt, die teilweise etwas emotional war, wenn ich das einmal sagen darf. Wir hatten uns damals auch mit dem IQWiG zusammengesetzt. Wir haben dem IQWiG IPD-Analysen, also individuelle Patientendatenanalysen, vorgelegt. Da gab es einen Austausch, und es gab auch eine Abstimmung mit dem IQWiG, die am Ende dazu geführt hat, dass man, um vielleicht in der neuen AMNOG-Sprache zu reden, schon einen Hinweis auf einen Zusatznutzen, was die Hypoglykämien betraf, gesehen hat. Das hat dann auch dazu geführt, dass sich der G-BA und dieses Gremium zu Ausnahmetatbeständen beim Verordnungsausschluss durchgerungen haben. Da wurde gesagt, dass Patienten, die Hypoglykämiewahrnehmungsstörungen haben, wohl davon profitieren, wenn sie mit diesem Analogon behandelt werden. Es wird Sie nicht wundern, dass wir das heute noch einmal vortragen. Das ist in einem solchen Verfahren so, wenn man die Chance hat, es vorzutragen, auch mit neuen Daten. Diese wird Herr Knollmeyer vorstellen. Sie sind in der Tat wirklich erst sozusagen aus der letzten Woche. Wir haben da einfach noch einmal nachgefragt, wie viele Patienten diese Hypoglykämiewahrnehmungsstörungen haben.

Das Zweite ist: Es gab natürlich nach Abschluss und auch nach Ihren Festlegungen zu gewissen Vorteilen, wenn ich das einmal so positiv sagen darf – sicherlich auch mit einem Bias –, die Aufforderung, flächendeckend eine Wirtschaftlichkeit herzustellen. Die Therapie darf nicht mit Mehrkosten verbunden sein. Das ist der Satz, der bei mir persönlich hängen geblieben ist. Es gab dann Gespräche mit vielen Krankenkassen. Es gab und gibt flächendeckende Rabattverträge, die von unserem Unternehmen so gestrickt sind, dass man sagt: Bitte rechnet als Kassen am Ende des Jahres aus, was euch eine Therapie mit Lantus® gekostet hat im Vergleich zu dem, was sie mit NPH gekostet hätte. Die Vorteile, die wir neben dem medizinischen Vorteil der Hypoglykämiewahrnehmungsstörungen immer postuliert haben, sind eben eine etwas geringere Dosierung im Vergleich zu NPH und auch weniger Verbrauchsmaterial, weil häufiger Einmalgaben ausreichen.

Für uns sind diese Verträge ein laufender Praxistest, weil sozusagen am Ende des Jahres immer wieder abgerechnet wird. Wir haben de facto bisher nicht zurück- oder draufgezahlt, sodass wir glauben, dass viele dieser Annahmen, wenn sie auch nicht alle RCT-basiert sind, am Ende des Tages doch gehalten haben und auch stehen. Insofern kann ich Frau Kretschmer nur zustimmen. Da ist im Moment eine gewisse Ruhe, sodass man sich schon fragen kann: Braucht man das jetzt wieder? Im Moment gibt es diese Diskussion. Sie haben sich dazu entschieden, uns einzuladen; deswegen diskutieren wir darüber.

Damit zurück zu den Punkten. Wir werden gleich vortragen, dass wir selbst bei sehr, sehr kritischer Testung der Tatsache, wie viele Patienten diese Hypoglykämiewahrnehmungsstörungen haben, wahrscheinlich von ungefähr 200.000 Diabetikern sprechen. Das ist sicherlich eine Patientengruppe, und es sind nicht seltene Einzelfälle. Wir haben in einem ausführlichen Schreiben noch einmal darauf hingewiesen, dass unserer Meinung nach die nötige Spruchreife im Moment nicht besteht. Ich will das jetzt nicht hier vortragen. Die Briefe liegen ja insbesondere auch Herrn Grüne vor.

Wir sind sehr dankbar, dass Herr Hecken zu Beginn gesagt hat, dass Sie ein Update machen. Sie werden also die Recherche noch einmal updaten, um Ihre Entscheidung wirklich auf einem aktuellen Sachstand zu treffen. Was wir dazu beitragen können, werden wir tun. Wir werden diese Analysen dann natürlich ebenso nachreichen, wie Frau Kretschmer es bereits angeboten hat.

Wir sind – auch aufgrund dessen, was Sie schon geschrieben haben – der Meinung, dass für einen nicht unerheblichen Teil von Patienten eine therapeutische Verbesserung bei Hypoglykämiewahrnehmungsstörungen durch Lantus® gegeben ist.

Es hat ja auch schon einmal eine Situation gegeben, wo Sie am Ende eines Festbetragsverfahrens – 2009, wenn ich das richtig verstanden habe – dieses letztlich doch wieder gestoppt haben, weil Sie gesagt haben: Der Verlust der Herstellerabschläge ist am Ende ungünstiger als das, was ich vielleicht mit dem Verfahren erreiche. Falls es doch zu einer Fortsetzung kommt, dann würden wir wirklich sehr darum bitten, dazu noch einmal vortragen zu können. Es geht dabei darum, die Vorteile, die auch Denke dieser ganzen Rabattvertragskonstruktion mit vielen Kassen gewesen sind, also geringere Dosierung, weniger Verbrauchsmaterial, in Ihre Berechnungsgrößenermittlung mit einzubeziehen.

Herr Knollmeyer wird jetzt diese beiden Punkte vortragen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Paar. – Dann Herr Knollmeyer, bitte.

Herr Dr. Knollmeyer (Sanofi-Aventis): Herr Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Das bisherige Ergebnis der schriftlichen Anhörungsverfahren wirft Licht und Schatten gleichermaßen. Der Gemeinsame Bundesausschuss ist nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen zu der Erkenntnis gelangt, dass wesentliche Änderungen notwendig sind. Die vorgenommenen Modifikationen heilen aber wesentliche Defizite immer noch nicht. Im Vergleich zum ersten Anhörungsentwurf finden wir die separate Gruppe der Fertigpens nicht mehr. Die künftige Preisbildung der Fertigpens bleibt für uns völlig unklar. Dem wesentlich höheren Produktionsaufwand für Fertigpens wurde bisher sachgerecht durch einen prozentualen Aufschlag von 3 bis 6 Prozent auf die Festbeträge für die Insulinpatronen entsprochen. Die Fortführung dieser Regelung erscheint angemessen und ist auch wirtschaftlich, weil die Kosten, die separat für die Insulinpumpen gezahlt werden, bei Verwendung des Fertigpens, der eben die Patronen mit dem Injektionsgerät zusammen beinhaltet, dem Festbetrag des Fertigpens durchaus zugeschlagen werden können. Der Anforderung an die Festbeträge, nämlich der Konkretisierung des Wirtschaftlichkeitsgebots, wäre auch durch die Beibehaltung dieses Korrekturfaktors durchaus entsprochen.

Nun zur Ausgruppierung von Lantus®. Lantus® stellt eine therapeutische Verbesserung für relevante Patientengruppen im Vergleich zu anderen Arzneimitteln der Gruppe 2, Humaninsulin und Analoga, dar. Insulin glargin ist das einzige Insulin, für das eine mehrjährige vergleichende klinische Studie vorliegt. Die für die anstehende Entscheidung wesentliche therapeutische Verbesserung von Insulin glargin im Vergleich zu NPH-Insulin lässt sich aus dem flachen Wirkprofil herleiten und besteht in einer Reduktion der schweren und symptomatischen Unterzuckerungen. Im Vergleich zu NPH-Insulin wurde über einen Zeitraum von fünf Jahren die deutliche Reduktion schwerwiegender Hypoglykämien nachgewiesen. Die Odds Ratio betrug 0,61 und war mit einem p-Wert von 0,02 auch signifikant. Für die Reduktion symptomatischer Unterzuckerungen errechnen wir ähnliche Dimensionen. Bei einer Number needed to Treat von 23, um eine schwerwiegende Hypoglykämie zu verhindern, ist es wohl unstrittig, dass eine beträchtliche Reduktion dieser schweren Nebenwirkungen vorliegt. Wir sind der Meinung, dass es sich hier um einen signifikanten und relevanten Vorteil handelt, der in einer Studie mit höchstem Evidenzniveau gezeigt worden ist.

Das Studiendesign war randomisiert prospektiv und hat medizinisch notwendige Anpassungen der Behandlungskonzeption zugelassen. Bei einer Dauer von fünf Jahren ist das zwingend erforderlich, jedoch unter Beibehaltung der jeweilig randomisierten Verzögerungsinsuline. In den Tragenden Gründen zu dem früheren Beschluss stellte der G-BA im Juli 2010 schon fest: Die Fünfjahresstudie 4016 zeigt einen Vorteil von Insulin glargin bezüglich schwerer Hypoglykämien.

Wie viele Diabetiker profitieren in Deutschland von einem verminderten Risiko einer Hypoglykämie? Dieser Frage sind wir in der Zwischenzeit noch einmal nachgegangen. Die Zulassungsbehörden führen in der Fachinformation im Abschnitt 4.4 folgende Risikofaktoren für ein erhöhtes Hypoglykämierisiko aus – ich zitiere –:

Bei bestimmten Risikogruppen können die Warnsymptome einer Unterzuckerung verändert oder abgeschwächt sein oder ganz fehlen. Dazu zählen Patienten

- bei denen sich die Blutzuckereinstellung deutlich verbessert hat,
- bei denen sich eine Hypoglykämie langsam entwickelt,
- die älter sind,
- die von tierischem Insulin auf Humaninsulin umgestellt worden sind,
- bei denen eine autonome Neuropathie vorliegt,
- die an einer psychiatrischen Erkrankung leiden,
- die gleichzeitig mit bestimmten anderen Arzneimitteln behandelt werden ...

Der Katalog ist so lang, dass ich mir erspare, noch mehr zu zitieren.

Die in der Fachinformation genannten Risikofaktoren wurden von klinischen Diabetologen uns gegenüber auf Nachfrage nochmals ganz explizit bestätigt und um drei weitere Risikofaktoren ergänzt.

Aus Fachinformation und Expertenmeinung ergeben sich neun relevante Risikofaktoren für ein erhöhtes Hypoglykämierisiko – ich nenne jetzt nur die drei, die zu ergänzen sind –: Das sind die Niereninsuffizienz, die Hyperthyreose und die Nebennierenrindeninsuffizienz. Hinzu kommen bereits vorher stattgehabte Unterzuckerungen.

Wir haben dann bei IMS Health eine Auswertung der Prävalenz der oben genannten neun Risikofaktoren aus den Daten des Disease Analyzers veranlasst. Dabei stehen Daten aus über 1.000 Praxen mit 2,3 Millionen Patienten zur Verfügung, darunter 32.000 längerfristig mit Insulin behandelte Diabetiker. Die Methodik der hier vorgetragenen Analyse wurde in einem Peer-reviewed Journal veröffentlicht und kann als akzeptiert angesehen werden. Selbst wenn man sehr konservativ vorgeht und postuliert, dass mindestens vier Risikofaktoren gleichzeitig vorliegen müssen, damit das Hypoglykämierisiko relevant erhöht ist, findet man, dass circa 20 Prozent aller Typ-2-Diabetiker eine solche Risikokonstellation aufweisen, nämlich 6.500 von den 32.000. Dieses Ergebnis von IMS Health fügt sich gut in andere publizierte Daten ein: Holstein ermittelte im Jahr 2003 in Deutschland ein erhöhtes Risiko für 26 Prozent, in den 90er-Jahren gab es zwei Studien aus dem angloamerikanischen Sprachraum, die das Risiko auf 25 Prozent bezifferten.

Die aktuelle Analyse sowie publizierte Daten sprechen somit für die Annahme, dass über 20 Prozent der insulinbehandelten Diabetiker in besonderem Maße von Hypoglykämien bedroht sind, einerseits, weil sie die Unterzuckerungen nicht deutlich genug wahrnehmen, oder, weil durch Krankheit oder Medikamentengabe eine veränderte Nahrungsaufnahme oder eine Wirkungsverstärkung des Insulins auftreten kann. Gerade für diese 200.000 bis 400.000 Patienten – das ist in etwa die Größenordnung,

die wir annehmen – sollte der Arzt zusätzlich zu nichtmedikamentösen Maßnahmen die Möglichkeit haben, ein Insulin einzusetzen, das in Langzeitstudien gezeigt hat, dass es das Auftreten dieser schwerwiegenden Nebenwirkung zu senken vermag.

Zusammenfassend sprechen somit die folgenden Punkte klar für eine Ausgruppierung von Lantus®: die Ergebnisse von zahlreichen Studien und Metaanalysen – wir hatten sie im Rahmen des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens schon eingereicht – auf der Basis individueller Patientendaten, die IQWiG-Nutzenbewertung, der G-BA Beschluss des Jahres 2010, die Ergebnisse einer methodisch hochwertig durchgeführten Langzeitstudie und die sechsstellige Zahl von Patienten, die ein erhöhtes Risiko für eine Unterzuckerung aufweisen. Ihnen darf diese therapeutische Verbesserung nicht vorenthalten werden.

Nun komme ich zum Berechnungsverfahren: Der G-BA hat vorgeschlagen, die Vergleichsgrößen der Insuline nach Anlage 1 § 2 der Verfahrensordnung zu berechnen; das ist die Vergleichsgröße für Wirkstoffe mit unterschiedlicher Applikationsfrequenz. Es soll eine geeignete Vergleichsgröße im Sinne des § 35 Abs. 1 Satz 5 SGB V ermittelt werden, indem im ersten Schritt die verordnungsgewichtete durchschnittliche Einzelwirkstärke bestimmt wird. Der G-BA sagt dazu:

Die vom G-BA angewandten Verfahren zur Vergleichsgrößenberechnung gehen davon aus, dass nur therapeutisch sinnvolle Wirkstärken zugelassen werden. Um der therapeutischen Relevanz der einzelnen Wirkstärken angemessen Rechnung zu tragen, wird die jeweilige Verordnungshäufigkeit berücksichtigt. Grundlage der Vergleichsgrößenberechnung sind alle zugelassenen und auf dem Markt befindlichen Fertigarzneimittelpackungen, die die jeweiligen Gruppenkriterien erfüllen. Für eine Gewichtung werden die im Markt verfügbaren Einzelwirkstärken anhand der zum Stichtag zuletzt verfügbaren Jahresdaten nach § 84 Abs. 5 SGB V herangezogen.

Das Ergebnis dieser Gewichtung ist, vereinfacht gesagt, die im Durchschnitt verordnete Wirkstoffmenge pro Tag im jeweiligen Verordnungsjahr.

Dazu möchte ich kurz die Begründung des G-BA aus der *Zusammenfassenden Dokumentation* des Festbetragsbeschlusses zur *Festbetragsgruppenbildung Glucocorticoide, inhalativ, nasal, Gruppe 1, in Stufe 2* zitieren:

Die Gewichtung aller Wirkstärkenausprägungen in Form der jeweiligen Gesamtwirkstärke mit den entsprechenden Verordnungen berücksichtigt die ambulanten Therapiemöglichkeiten und die therapeutisch notwendigen Dosierungen und ist somit Ausdruck der realen Marktverhältnisse und Verordnungsgewohnheiten. Das Verfahren hat den Vorteil, dass in einem Jahr an GKV-Versicherte abgegebene Arzneimittel eines Wirkstoffes der Festbetragsgruppe und deren zugelassene Wirkstärken die Vergleichsgröße bestimmen und eigene Bewertungen des G-BA entbehrlich machen. Somit orientiert sich die Methodik des G-BA streng an der vertragsärztlichen Versorgungspraxis in Deutschland und ist somit willkürfrei, transparent und nachvollziehbar...

...

Der G-BA hat aufgrund sowohl methodischer als auch rechtlicher Einwände gegen die Vergleichsgröße nach Maßgabe der definierten Tagesdosis (DDD) ab dem Jahre 2004 die Ermittlung der Vergleichsgröße auf die so genannte verordnungsgewichtete durchschnittliche Einzel- oder Gesamtwirkstärke um-

gestellt... Mit dieser Methodik werden die rechnerisch mittleren Tagesdosen über alle Wirkstärken auf der Basis der realen Verordnungsdaten ermittelt.

Unter der Annahme, dass nur therapeutisch sinnvolle Wirkstärken zugelassen sind, kann das angewandte verordnungsgewichtete Verfahren, wenn man hier Verzerrungen durch unterschiedliche Anwendungsgebiete, unterschiedliche Behandlungskonzepte und Applikationsfrequenzen außen vor lässt, zu einer geeigneten Vergleichsgröße führen.

Der G-BA verweist bei Einwänden zur Vergleichsgrößenberechnung an dieser Stelle regelmäßig auf therapeutisch notwendige Dosierungen und zugelassene Wirkstärken. Diese Maßstäbe tragen bei einer Vergleichsgrößenberechnung für Insuline jedoch nicht. Bei Humaninsulinen und Analoga handelt es sich um drei Festbetragsgruppen, die sich nicht sachgerecht mit der bestehenden Vergleichsgrößen-systematik abbilden lassen, da nur die Wirkstoffkonzentration, nicht aber Einzelwirkstärken im Sinne der Vergleichsgrößenberechnung zugelassen sind.

Die Insulindosen werden patientenindividuell bestimmt. Insuline liegen nicht wie Wirkstoffe anderer Festbetragsgruppen in fixen Wirkstärken vor. Die Anzahl an Insulineinheiten wird individuell aus einem Fertigpen oder einem wiederverwendbarem Pen appliziert oder aus einer Mehrfachentnahmeflasche in eine Einwegspritze aufgezogen und gespritzt.

Aus der Fachinformation für Lantus® ergibt sich zu dieser Fragestellung unter Rubrik „Dosierung“: „Dosierung und Zeitpunkt der Verabreichung von Lantus® sollten individuell festgelegt werden“. Bei Insuman® steht an gleicher Stelle: „Die angestrebten Blutglukosespiegel, die zu verwendenden Insulinzubereitungen und das Insulindosierschema ... sind individuell festzulegen und auf die Ernährung des Patienten, seine körperliche Aktivität und seine Lebensweise abzustimmen“. In der Fachinformation zu Apidra® steht: „Die Dosierung von Apidra® ist individuell anzupassen“. Ähnliche Formulierungen finden sich in den Fachinformationen aller Insuline.

Insuline haben im Sinne der Berechnungslogik also keine festen zugelassenen therapeutischen Wirkstärken. Wirkstärken dürfen an der Stelle nicht mit der Wirkstoffkonzentration, die in Einheiten oder Internationalen Einheiten pro Milliliter angegeben werden, gleichgesetzt werden. Alle Analoginsuline mit Ausnahme von Humaninsulin liegen ausschließlich in der Wirkstoffkonzentration von 100 E oder 100 IE/ml vor. Wir sind zudem der einzige Anbieter, der noch Insuline in der Wirkstärke U-40 anbietet. Auch da muss man überlegen, ob das in die Festbetragsgruppe so hineinpasst.

Nach Durchsicht aller Festbeträge der Festbetragsgruppen der Stufen 2 und 3, die seit 2004 mit dem verordnungsgewichteten Wirkstärkenverfahren berechnet wurden, hatten alle Wirkstoffe Packungen mit festen, für die jeweiligen Anwendungsgebiete zugelassenen Einzelwirkstärken und Applikationsfrequenzen. Eine rein wirkstärkenbasierte Vergleichsgrößenberechnung stößt immer dann an ihre Grenzen, wenn in einer Festbetragsgruppe nur eine Wirkstärke vorliegt, aus der patientenindividuell dosiert wird. Einen solchen Fall hat es auch gegeben, und den möchte ich noch ansprechen: Bei der Festbetragsgruppenbildung der niedermolekularen Heparine wurde nämlich initial die Enoxaparin-Mehrfachentnahmeflasche mit 10.000 E/ml in die Vergleichsgröße als Einzelwirkstärke von 10.000 E eingerechnet. Ähnlich den Insulinampullen dient die Enoxaparin-Durchstechflasche mit 10.000 E als Behältnis für individuelle Einzeldosen, die zwischen 2.000 E und 10.000 E liegen. Eine exakte Bestimmung der tatsächlich angewendeten Einzelwirkstärke aus der Mehrfachentnahmeflasche ist bei Verwendung in unterschiedlichen Dosierungen und in unterschiedlichen Anwendungsgebieten über unterschiedliche Zeitdauern unmöglich. Der G-BA hat nach Abschluss der Anhörung folgerichtig die Durchstechflaschen aus der Berechnung der verordnungsgewichteten Vergleichsgröße herausgenommen. Wenn keine Packungen mit festen Einzelwirkstärken verordnet werden, kann eben auch

keine mittlere Tagesdosis über alle Wirkstärken ermittelt werden. Eine Verordnungsgewichtung macht also keinen Sinn, da immer nur die Gesamtwirkstärke des Behältnisses das Ergebnis sein kann.

Dieses Problem besteht nunmehr auch bei der Ermittlung von Vergleichsgrößen für Insuline. Laut Anhörungsunterlagen bekommt für die Gruppe 1 „Humaninsulin + Analoga“ jedes Insulin die Vergleichsgröße 100, was nichts anderem als 100 E oder 100 IE Wirkstoffkonzentration je ml entspricht. Hier wird a priori eine Wirkgleichheit aller Insuline angenommen. Das stimmt aber nicht mit dem Text der Lantus®-Fachinformation überein. Darin heißt es: „Die Wirkstärke dieses Arzneimittels ist in Einheiten angegeben. Diese Einheiten beziehen sich ausschließlich auf Lantus® und sind nicht identisch mit I. E. oder den Einheiten anderer Insulinanaloga“.

Die mit den Unterlagen zur schriftlichen Anhörung vorgeschlagene Berechnung ist deshalb völlig ungeeignet, weil das angedachte Verfahren zu einer nicht sachgerechten Einheitsvergleichsgröße von 100, die mit den nach § 35 Abs. 1 Satz 5 erforderlichen rechnerischen mittleren Tages- oder Einzeldosen oder anderen geeigneten Vergleichsgrößen nicht in Einklang zu bringen ist.

Dass die Unterschiede nicht nur akademischer Natur sind, zeigt eine aktuelle Cochrane-Analyse, von Swinnen im Jahr 2011 veröffentlicht. Speziell bei Verzögerungsinsulinen sieht man in diesen Studien konsistente Unterschiede der mittleren Tagesdosen von bis zu 0,25 E/kg Körpergewicht zwischen Insulin detemir und Insulin glargin. Hierzu finden Sie in den schriftlich zur Anhörung eingereichten Unterlagen zusammengefasst Ergebnisse aus einer IMS-Analyse.

Darüber hinaus findet sich in der *Zusammenfassenden Dokumentation* zur Verordnungseinschränkung der langwirkenden Insulinanaloga unter „Tragende Gründe und Beschluss“ die Passage:

Eine Auswertung der Studien durch das IQWiG im Hinblick auf die verwendeten mittleren Tagesdosen ... hat ergeben, dass bei Insulin detemir zur Erreichung der therapeutisch angestrebten Zielwerte sowohl gegenüber Humaninsulin als auch gegenüber Insulin glargin häufig höhere Tagesdosen notwendig sind. Höhere Dosen ergeben sich auch aus der Fachinformation, nach der eine ein- oder zweimal tägliche Gabe von Insulin detemir in der Basis-Bolus-Therapie erforderlich ist, für Insulin glargin wird eine einmal tägliche Gabe empfohlen. Die Injektionshäufigkeit von NPH-Insulin ist gemäß Fachinformation an den individuellen Bedarf anzupassen.

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

Wie beschrieben kann bei der Bildung von Festbetragsgruppen von Wirkstoffen ohne fixe Einzelwirkstärken die Vergleichsgrößenberechnung nach § 2 nicht angewendet werden. Ohne Beachtung realer Verbräuche ist keine sinnvolle Gewichtung möglich. Wir schlagen deshalb vor, dass der G-BA, wie in der Vergangenheit bereits öfter geschehen, seine Berechnungsverfahren zur Vergleichsgrößenbestimmung erweitert.

Als einen möglichen Weg schlagen wir vor, dass die Festlegung der Vergleichsgrößen auf Basis tatsächlicher mittlerer Tagesdosen vorgenommen wird. Diese könnten vom DIMDI im Auftrag des G-BA ermittelt werden. Mit dem Inkrafttreten der Datentransparenzverordnung vom 18.09.2012 wurde dem DIMDI die Aufgabe übertragen, den Morbi-RSA-Datenpool einem gesetzlich vorgegebenen Nutzerkreis zur Verfügung zu stellen. Die Ermittlung der mittleren Tagesdosen kann analog den Berechnun-

gen von INSIGHT Health oder IMS erfolgen. Näheres dazu entnehmen Sie bitte der Tischvorlage, die wir Ihnen noch aushändigen werden. Wenn der G-BA ein geändertes Berechnungsverfahren entwickeln sollte, würden wir das gerne auch weiter konstruktiv mitbegleiten.

Ich komme zum Schluss: Die Herstellung der Wirtschaftlichkeit durch die Kombination der Abschläge nach § 130 Abs. 1a sowie § 130c SGB V wirken und funktionieren. Deshalb besteht für uns weder Anlass noch ein Rechtsgrund für die Fortführung dieses Verfahrens. Insulin glargin stellt eine therapeutische Verbesserung im Sinne des § 35 wegen geringerer Nebenwirkungen dar. In der bisherigen Bewertung der Studien im Rahmen der Festbetragsgruppenbildung sind Entscheidungsgrenzen bei der Beurteilung der Häufigkeiten von symptomatischen und schweren Unterzuckerungen nicht definiert worden. Sie haben somit eine Ermessensentscheidung sowohl im Hinblick auf die Gruppenbildung als auch im Hinblick auf die Berechnungsmethodik zu treffen. Wir bitten Sie um sorgfältige Abwägung der von uns vorgetragenen Argumente im Sinne der Diabetiker, die unter den jetzigen Bedingungen alle Insulinzubereitungen ohne Aufzahlungen erhalten, wie auch der sie behandelnden Ärzte, die aus der Vielzahl der unterschiedlichen Insuline nach medizinischen Kriterien auswählen können, sowie auch im Sinne unserer Gesellschaft, die auf der einen Seite die Arzneimittel mit den Krankenkassenbeiträgen bezahlt, andererseits aber auch erhebliche Vorteile aus der wirtschaftlichen Tätigkeit der pharmazeutischen Unternehmen in Deutschland zieht.

Ich danke für die Aufmerksamkeit.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Dr. Knollmeyer. – Gibt es dazu Fragen, Anmerkungen, Ergänzungen? – Ja, bitte schön.

Frau Dr. Schwabe: Aufgrund Ihrer Ausführungen ist bei mir der Eindruck entstanden, dass Sie die Hypoglykämiewahrnehmungsstörung immer dann sehen, wenn Risikofaktoren für eine Hypoglykämie vorliegen. Habe ich Sie da richtig verstanden?

Herr Prof. Dr. Paar (Sanofi-Aventis): Wir haben ganz bewusst die Fachinformation zitiert. Das ist die Meinung der Bundesoberbehörden und der EMA. Das ist einfach das, was wir zitiert haben. Wir haben nur noch einmal versucht, uns der Frage zu nähern. Wenn die Bundesoberbehörden – EMA, BfArM – diese neuen Kriterien dort hineingeschrieben haben, dann ist es wohl nicht wirklich anzunehmen, dass jedes einzelne für sich genommen zum relevanten Risiko einer Hypoglykämie führt. Das wäre eine Überschätzung. Und deswegen haben wir die Analyse gemacht.

[Frau Dr. Schwabe: Entschuldigung!]

Wir sind da sehr konservativ vorgegangen. Ich wollte nur sagen, dass wir uns das sozusagen nicht haben einfallen lassen, sondern da haben wir die Fachinformation zitiert.

Frau Dr. Schwabe: Darf ich direkt antworten?

Herr Hecken (Vorsitzender): Ja, bitte.

Frau Dr. Schwabe: Sie haben eben bestätigt; Sie haben von Risikofaktoren bei Hypoglykämie gesprochen.

Herr Prof. Dr. Paar (Sanofi-Aventis): Ja, klar.

Frau Dr. Schwabe: Sie haben es aber in Ihrem Vortrag mit der Hypoglykämiewahrnehmungsstörung in Zusammenhang gebracht. Aus meiner Sicht sind das erstens völlig verschiedene Dinge und zwei-

tens sind Risikofaktoren für eine Hypoglykämie natürlich bei allen Insulintherapien vorhanden. Diese Risikofaktoren gelten für jeden Diabetiker, egal, ob er jetzt glargin nimmt oder ein Humaninsulin. Das wollte ich an dieser Stelle noch einmal klarstellen.

Herr Prof. Dr. Paar (Sanofi-Aventis): Völlig d'accord. Jetzt habe ich das auch verstanden. Ich wollte nicht sagen, dass jede Hypoglykämiewahrnehmungsstörung irgendwie gleich Hypoglykämie bedeutet. Nur das Risiko einer Hypoglykämie ist natürlich bei einer Hypoglykämiewahrnehmungsstörung höher, vor allem bei einer schweren, weil der Patient das später merkt. Das war der Vortrag. Aber Sie haben Recht: Wenn das vermischt worden ist, war das nicht okay.

Herr Dr. Knollmeyer (Sanofi-Aventis): Ich würde gerne noch eine Ergänzung machen. Der Arzt therapiert ja unter der Maßgabe *primum nihil nocere*. Er versucht, die unterschiedlichen Alternativen möglichst zielgenau einzusetzen. Insofern ist natürlich schon die Frage: Behandle ich einen Patienten erst einmal mit einer Alternative, die nachgewiesenermaßen ein erhöhtes Risiko schwerer und symptomatischer Unterzuckerung auslöst, oder kann ich irgendwo eine Vorauswahl treffen und versuchen, einzugrenzen, welcher der für diese Behandlungsalternative infrage kommenden Patienten einen besonderen Benefit aus dem Einsatz dieses Arzneimittels zieht? Das ist die Überlegung, die uns letztendlich dazu getrieben hat, einfach einmal nachzuschauen, wie das denn überhaupt aussieht: Welche Häufigkeiten haben wir und welche Konstellationen können wir irgendwo finden und etwas näher charakterisieren? Wenn wir Ihrem Gedanken folgen würden, hieße das ja, dass man das Arzneimittel mit dem höheren Unterzuckerungsrisiko a priori gar nicht einsetzen sollte.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ergänzungen? Fragen? Kommentare? – Fürs Protokoll: Das war noch einmal Herr Knollmeyer, der das Wort nicht bekommen hat, es aber trotzdem genommen hat. Das sage ich nur der Form halber. Es sei ihm gegönnt.

[Heiterkeit]

Dann kommen wir jetzt zu Novo Nordisk. Ich weiß nicht, wer hier vortragen möchte. Frau Fenzau hat ihr Mikrofon an. Ich würde ganz herzlich darum bitten, konkret zum Thema vorzutragen. Ich möchte Sie in keiner Weise beschränken, aber wir haben jetzt schon zwei aus meiner Sicht vorlesungsartige Vorträge gehört, die im Rahmen des rechtlichen Gehörs selbstverständlich legitim und legal sind, aber man sollte nicht unbedingt mit der Entwicklung der Diabetesbehandlung seit 1948 oder so beginnen, sondern wir sollten uns hier an der konkreten Fragestellung orientieren. – Bitte schön.

Frau Fenzau (Novo Nordisk Pharma): Sehr geehrter Herr Hecken! Vielen Dank für die Gelegenheit, hier heute Stellung nehmen zu dürfen. Ich werde mit einigen wenigen Ausführungen beginnen, im Anschluss daran wird meine Kollegin Frau Dr. Westrup zum Thema Medizin noch einige Ergänzungen machen. Ich werde mir erlauben, das Ganze dann noch einmal abzuschließen. So viel zum Vor-gehen.

Zunächst einmal zwei Anmerkungen zum Thema Zahlen, Daten, Fakten. Zum einen hat Herr Rodewyk vorhin gefragt: Um wie viele Menschen geht es denn jetzt hier eigentlich, über was reden wir hier denn? Von den rund 2 Millionen Menschen, die in Deutschland Insuline nehmen, nehmen derzeit 960.000 Patienten moderne Insuline, also Insulinanaloga, und nach dem *Deutschen Gesundheitsbericht Diabetes 2011*, Seite 10, nehmen derzeit rund 25.000 Kinder und Jugendliche mit Typ-1-Diabetes Insulinanaloga, um ihre Krankheit zu bewältigen. Das zu dem Thema Zahlen, Daten, Fakten.

Zum anderen eine formale Ergänzung. Aufgrund Ihres Beschlusses vom 13. September letzten Jahres sind wir aufgefordert worden, eine Stellungnahme abzugeben – das wir haben auch getan –, in

der wir uns letztendlich mit einem Pen und mit einem Nichtpen beschäftigen. Wir sind jetzt eingeladen worden, zu einer neuen Form der Festbetragsgruppenbildung, die sich sehr viel stärker der Pharmakokinetik der betroffenen Produkte annähert, Stellung zu nehmen, was wir auch gern tun, denn wir glauben, dass Pharmakokinetik hier tatsächlich einen Unterschied macht, und das werden wir auch noch ein Stückchen weiter ausführen. Nichtsdestotrotz sehen wir uns gezwungen – und das haben wir ja auch bei der Antwort auf die Einladung formal getan –, hier darauf aufmerksam zu machen, dass wir entsprechend Kapitel 1 § 14 Abs. 1 der Verfahrensordnung des G-BA erwarten, dass vor dem Hintergrund der für uns völlig neuen Gruppierung der Festbetragsgruppen ein erneutes Stellungnahmeverfahren einzuleiten ist. Das nur noch mal zum Formalen. Auf dem Schriftwege haben Sie dieses Thema bereits zur Kenntnis bekommen. Aber ich dachte mir, es kann nicht schaden, es hier noch einmal zu sagen.

Zum Thema Pharmakokinetik. Ja, wir glauben, Pharmakokinetik macht einen Unterschied. Wir glauben, es macht auch einen Unterschied für die vielen Patienten, die derzeit Insulinanaloga nutzen. Wir glauben tatsächlich, dass es auch entsprechende Belege dazu gibt, zumindest, wie es hier so schön heißt, Anhaltspunkte, Hinweise. Wie meine Kollegen gerade ausgeführt haben, kann man gegebenenfalls sogar Belege vorlegen, die nachweisen, dass Insulinanaloga mit ihrer spezifischen Pharmakokinetik tatsächlich patientenrelevante Verbesserungen im therapeutischen Ergebnis mit sich bringen. Das haben wir in unserer Stellungnahme ja auch transparent gemacht. Das heißt, wenn wir hier von einer Festbetragsgruppenbildung sprechen, dann, so glauben wir, ist es notwendig, grundsätzlich zwischen Humaninsulin auf der einen Seite und den Insulinanaloga auf der anderen Seite zu unterscheiden.

Meine Kollegin Frau Dr. Westrup wird diesbezüglich noch einige kurze Ergänzungen machen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank. – Nur der guten Ordnung halber sage ich: Sie haben schriftlich die Rüge bezogen auf die Verfahrensordnung erhoben. Sie können davon ausgehen, dass sie selbstverständlich auch Gegenstand des nachgelagerten Diskussionsprozesses ist. Gleichwohl ist es ja schön, wenn es noch einmal im Wortprotokoll steht. Dann haben wir dort noch vier Zeilen mehr, und das erbaut uns dann beim Lesen. – Bitte schön.

Frau Dr. Westrup (Novo Nordisk Pharma): Wie Frau Fenzau schon ausgeführt hat, plädieren wir für eigene Festbetragsgruppen für die Insulinanaloga, da wir der Meinung sind, dass sich aufgrund der veränderten Molekülstruktur und der sich daraus ergebenden veränderten Wirkkinetik eben auch patientenrelevante therapeutische Verbesserungen ergeben, insbesondere hinsichtlich der Nebenwirkungen einer Insulintherapie, sprich: Hypoglykämien und Gewichtszunahme. Diese beiden Faktoren, also Hypoglykämien und Gewichtszunahme, spielen ja letztendlich auch in der aktuellen Diskussion über Therapieziele eine Rolle; es geht um die Limitation auf dem Weg zu einer individuellen optimalen Blutzuckereinstellung.

Auch das IQWiG – die Vorredner haben es schon ausgeführt – hat ja in seiner Bewertung, insbesondere hinsichtlich der langwirksamen Insulinanaloga, schon in einzelnen Punkten den Vorteil hinsichtlich der Hypoglykämierate oder auch der Gewichtsentwicklung unter detemir beschrieben, aber eben aufgrund dieser speziellen und viel diskutierten Methodik diese Vorteile in ihrer Aussagekraft oder in ihrer Bewertung stark reduziert.

Ich möchte jetzt in Ergänzung zu den Studien, die wir schon in der Stellungnahme zitiert haben, hier noch einige aktuelle Untersuchungen darstellen und beschreiben. Das ist zum einen zum Beispiel eine Metaanalyse von klinischen randomisierten Studien zum Vergleich von Levemir® und NHP-Insulin in der Basis-Bolus-Therapie bei Patienten mit Typ-1-Diabetes. In diese Auswertung sind zehn Studien

mit insgesamt über 3.800 Patienten einbezogen worden. Hier stellt sich eben auch dar, dass sogar ein leichter Benefit hinsichtlich der HbA1c-Reduktion besteht. Man muss dazu sagen, dass die meisten Studien ja so ausgelegt sind, dass man vergleichbare HbA1c-Reduktionen anstrebt, um dann die Nebenwirkungen vergleichen zu können. Also, hier in der Metaanalyse zeigt sich ein leichter Benefit bezüglich der HbA1c-Reduktion. Es zeigte sich eine signifikante Reduktion des Nüchternblutzuckerwertes bei Patienten unter Levemir® und insgesamt, auch nächtlich, eine Reduktion der hypoglykämischen Ereignisse und auch der schweren Hypoglykämien. Bei detemir zeigte sich in allen Studien – es sind viele – konsistent der Vorteil hinsichtlich der Gewichtsentwicklung. Das ist die eine Studie.

Ganz interessant – zumindest aus unserer Sicht – ist eine Studie zu Real-Life-Daten in Finnland, die jetzt aktuell auf dem EASD präsentiert worden ist. Dies ist eine Analyse der finnischen nationalen Registerdatenbank zum Vergleich der Inzidenz von Hypoglykämien unter langwirksamem Insulin. In diese Analyse wurden über 75.000 Patienten einbezogen, und es wurden unter anderem die Inzidenz und das Risiko für das Auftreten einer ersten schweren Hypoglykämie untersucht. Es zeigte sich, dass bei Patienten mit Typ-1-Diabetes unter detemir das Risiko für eine schwere Hypoglykämie verringert war. Ich möchte es korrekt formulieren: dass es assoziiert war mit einem geringen Risiko für schwere Hypoglykämien. Das Gleiche war auch bei Patienten mit Typ-2-Diabetes zu sehen.

Es gibt aktuell zwei klinische randomisierte Studien zu Levemir®, und zwar in speziellen Patientenpopulationen. Die eine ist zur Anwendung von Levemir® in der Schwangerschaft. Bei diesen Patientinnen war zu sehen, dass bei vergleichbarer HbA1c-Reduktion und vergleichbarer Hypoglykämie ein signifikant niedrigerer Nüchternblutzuckerwert auftrat. Die zweite Studie zu Levemir® vs. NPH-Insulin ist eine pädiatrische Studie, eine Studie bei Kindern und Jugendlichen. Hier stellte es sich so dar, dass bei vergleichbarer HbA1c-Absenkung insgesamt signifikant weniger Hypoglykämien auftraten, auch nächtlich. Schwere Hypoglykämien traten im Arm mit Levemir® gar nicht auf, unter NPH-Insulin gab es fünf. Insgesamt gab es auch einen niedrigeren Gewichtsscore unter detemir. Beide Studien haben zu einer Zulassungserweiterung Ende letzten Jahres geführt, zur Anwendung in der Schwangerschaft und bei Kindern ab zwei Jahren.

Zum Schluss noch eine Auswertung von Real-Life-Daten zu kurzwirksamem Insulin, also zu Insulin aspart, dem prandialen Insulin. Dazu würde ich gerne zum Verständnis vorausschicken – es wurde hier ja eben schon angesprochen –, welchen Stellenwert postprandiale Hyperglykämie und Folgekomplikationen haben. Es gibt eine Vielzahl von Studien, die einen Zusammenhang zwischen postprandialen Blutzuckerspitzen und kardiovaskulären Herzerkrankungen sehen. Der therapeutische Mehrnutzen der kurzwirksamen Insulinanaloga liegt in ihrer effektiveren Reduktion der postprandialen Blutzuckerspitzen. Die Studie, die ich beschreiben möchte, ist eine Auswertung von Real-Life-Daten aus Arztpraxen; diese IMS-Analyse wurde auch schon von Vorrednern angesprochen. Sie zeigt eine Assoziation zwischen dem verwendeten Insulin und der Rate der kardiovaskulären Ereignisse. Es ist so, dass in der Patientengruppe, die mit Insulin aspart behandelt wurde, die makrovaskulären Ereignisse signifikant geringer auftraten als unter Humaninsulin. Das betraf zum Beispiel die koronare Herzerkrankung: weniger Herzinfarkte und auch weniger Schlaganfälle.

Daher wollen wir zusammenfassend feststellen, dass wir meinen, dass aufgrund dieser veränderten Molekülstruktur, aufgrund der veränderten Kinetik und der sich daraus ergebenden patientenrelevanten Therapievorteile eigene Festbetragsgruppen für die Insulinanaloga angezeigt sind.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Westrup. – Frau Fenzau, Sie haben zum Abschluss noch einmal das Wort.

Frau Fenzau (Novo Nordisk Pharma): Vielen Dank. – Ich denke, meine Kollegin und auch meine Vorredner konnten nochmals deutlich machen: Pharmakokinetik macht tatsächlich einen Unterschied. Pharmakokinetik macht einen Unterschied in patientenrelevanten Verbesserungen der therapeutischen Ergebnisse. Vor dem Hintergrund bleiben wir bei unserer ursprünglichen Stellungnahme und sagen: Wenn es überhaupt eine Festbetragsgruppe gibt, muss die Festlegung zunächst einmal formal korrekt durchgeführt werden – wir reden hier immerhin über fast 1 Million versicherte Patienten –, und zum anderen muss es eine Trennung zwischen Humaninsulin und Insulinanaloge geben. Alles andere macht keinen Sinn. Das heißt, wenn Sie darüber hinaus jetzt überlegen, die Pharmakokinetik noch weiter in Betracht zu ziehen, und darüber nachdenken, auch noch in langwirksam, kurzwirksam und intermediär wirkende Insuline zu unterteilen, dann zeichnen sich am Ende des Tages sechs Festbetragsgruppen ab.

Nun könnte man den Eindruck gewinnen, dass es unter den sechs sich gegebenenfalls abzeichnenden Festbetragsgruppen insbesondere eine gibt, die wirtschaftlich ganz besonders interessant ist, nämlich die der langwirksamen Insulinanaloge. Ja, zurzeit haben Sie zwei Produkte in diesem Segment auf dem Markt; Sie bräuchten drei. Mit der „positive opinion for insulin degludec“ gehen wir davon aus, dass Sie in kürzester Zeit ein drittes Insulin in diesem Segment zur Verfügung haben werden. Denn normalerweise ist nach einer Positive Opinion mit nur wenigen Wochen Verzögerung auch eine entsprechende Zulassung zu erwarten, sodass auch in diesem Segment grundsätzlich eine Festbetragsgruppenbildung möglich wäre. Wenn man sich dann darüber hinaus mit diesen möglichen sechs Festbetragsgruppen näher beschäftigt und mal ganz genau hinschaut, wie es denn mit der Patentsituation in den einzelnen Gruppen aussieht, dann sieht man, dass mittelfristig aus der Perspektive der gesetzlichen Krankenversicherung durchaus auch noch interessante Entwicklungen im Hinblick auf die Generierung von Wirtschaftlichkeitsreserven zu erwarten sind.

Grundsätzlich – das haben wir ja in der Vergangenheit gezeigt – sind Unternehmen und Krankenkassen in der Lage, auch mit schwierigen Entschlüssen zum Wohle der Patienten Lösungen zu finden. Auch mit diesen möglichen sechs Festbetragsgruppen muss man natürlich schauen, was wirtschaftlich unter dem Strich dabei herauskommt. Zumindest als Marktführer sind wir uns der Verantwortung bewusst und können an dieser Stelle, auch wenn dieses Forum hier mit der eigentlichen Festbetragsgruppenfestlegung gar nichts zu tun hat, ankündigen, dass wir durchaus bereit sind, die erprobte Praxis der dezentralen, bilateralen vertraglichen Vereinbarung weiterzuführen, und selbstverständlich darüber nachdenken, inwiefern wir den Beteiligten entgegenkommen können, ob wir dann zum Beispiel den Herstellerabschlag kompensieren. Das lässt sich einzelvertraglich alles regeln.

Es lässt sich im Rahmen der Festbetragsgruppenbildung nicht regeln, aber wir möchten noch einmal darauf hinweisen, dass sich, wie gesagt, wenn man Pharmakokinetik wirklich ernst nimmt, wie Sie es jetzt mit der Ankündigung zur mündlichen Stellungnahme getan haben, am Horizont wirklich diese Festbetragsgruppen abzeichnen. Die Frage nach einer grundsätzlichen Trennung zwischen Humaninsulin und modernen Insulinen, differenziert nach langwirksam, kurzwirksam, intermediär, überlasse ich gerne der Diskussion. – Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Fenzau, für die fachlichen Anmerkungen. Ich bedanke mich auch namens der gesetzlichen Krankenversicherung für das Lob, das Sie ausgesprochen haben, indem Sie gesagt haben, Unternehmen und Krankenkassen sind – ich verkürze das jetzt bewusst und pointiert – zu allem fähig. Das kann ich unterstreichen. Wir sind hier nur der falsche Adressat, um Tarifverhandlungen oder sonstige Verhandlungen zu führen oder um Angebote hinsichtlich möglicher Preisgestaltung für die Zukunft zu machen. Wir als G-BA haben einen gesetzlichen Rah-

men. Wenn dieser gesetzliche Rahmen ausgefüllt ist, haben wir auf der Basis dieses gesetzlichen Rahmens zu handeln, und das tun wir im Augenblick nach Recht und Gesetz, was Sie ja zu Recht eben mit Blick auf die Verfahrensordnung angemahnt haben. Insofern ist eine Anhörung nicht der Ort und Rahmen für Tarifverhandlungen, Preisverhandlungen und sonstige Gespräche dieser Art; diese sollten an anderer Stelle geführt werden.

Gibt es hierzu Fragen, Anmerkungen, Ergänzungswünsche? – Bitte schön, Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Vielen Dank für die Ausführungen. Ich habe eine Nachfrage. Sie haben eben betont, dass Sie die Entscheidung des G-BA, Pharmakokinetik zu berücksichtigen, sehr begrüßen, und dann haben Sie darauf verwiesen, dass aus Ihrer Sicht in den Berichten des IQWiG ein Vorteil von Insulin detemir teilweise festgestellt wäre – was übrigens nicht stimmt –, dieser Vorteil dann aber nur wegen der Methodik doch nicht gesehen worden wäre. Es ist natürlich ein Problem, wenn das Vergleichspräparat, wenn man an die Pharmakokinetik denkt, anders eingesetzt wird, als es eigentlich eingesetzt werden sollte. Ich denke an die Ausführungen von Herrn Knollmeyer, der ja ausführlich aus den Fachinformationen zur individuellen Anpassung zitiert hat. Wenn Sie in Ihren Studien eine solche Therapie vorsehen, dass NPH-Insulin nur abends gegeben werden darf, obwohl das in der Praxis ganz anders ist, dann darf man sich nicht wundern, dass da ein Unterschied gesehen wird, der in der Praxis eben gar nicht vorhanden ist.

Ich glaube, wenn man Pharmakokinetik tatsächlich wertschätzt – das kann man machen; daraus ergibt sich aber nicht direkt ein Vorteil, sondern dieser ergibt sich möglicherweise daraus, dass man das Präparat anders einsetzt oder einsetzen kann –, dann sollte man die Studien auch so durchführen, dass sie der Realität und den Präparaten entsprechen und nicht möglicherweise einen künstlichen Vorteil generieren.

Herr Hecken (Vorsitzender): Wer möchte? – Ja, Frau Westrup.

Frau Dr. Westrup (Novo Nordisk Pharma): Sie sprechen die eine Studie an, in der das Design so vorgegeben war. Das ist richtig. Es gibt aber auch andere Studien. Wenn ich jetzt im IQWiG-Bericht zur Therapieoption nachlese, dann sehe ich, dass dort festgehalten wurde, dass es statistisch signifikant weniger schwerwiegende Hypoglykämien gab oder dass es zum Beispiel hinsichtlich nicht schwerer Hypoglykämien, hinsichtlich nicht schwerer nächtlicher Hypoglykämien eine Überlegenheit von detemir gab. Also, es ist schon so – das sieht man, wenn man den Bericht durchgeht –, dass an einzelnen Stellen beschrieben ist, dass die Hypoglykämierate unter detemir geringer ist. Bezüglich der Methodik muss man ja sagen, dass darüber viel diskutiert wurde. Das ist, glaube ich, keine falsche Aussage.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Kaiser, möchten Sie dazu noch etwas anmerken?

Herr Dr. Kaiser: Ich meinte eben, dass im Bericht insgesamt kein Vorteil festgestellt wurde. Das liegt nicht an der Methodik des IQWiG, sondern an der Methodik Ihrer Studie.

Frau Dr. Westrup (Novo Nordisk Pharma): Daraus könnte sich jetzt ein nettes Wortspiel ergeben. Das lassen wir hier aber.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ich möchte das Wortspiel jetzt auch beenden. Wir stellen fest, dass das IQWiG sagt, dass es an der Methode der Studie liegt, und Sie sagen, es liegt an irgendjemandem, nur nicht am Unternehmen. – Frau Nahnauer, bitte schön.

Frau Dr. Nahnauer: Alle, die vorgetragen haben, hatten gerade gesagt, wie wunderbar es ist, dass sie Verträge mit den Krankenkassen haben. Wenn wir eine Festbetragsgruppe bilden würden und nachfolgend Festbeträge hätten, auf die Sie nicht senken wollen oder dürfen: Denken Sie denn, dass Sie in diesem Rahmen nicht auch Verträge machen können auf aufzahlungsfreie Versorgung? Ich habe jetzt noch nicht so richtig verstanden, warum Sie unter Festbetragsgruppenbildung keine vertraglichen Möglichkeiten mit der Krankenversicherung sehen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Das ist jetzt eine philosophische Grundsatzfrage unternehmenspolitischer Art. Da geht es jetzt darum, wer wie viel Profit in welcher Konstellation machen kann. Ich glaube aber, das ist eher eine rhetorische Frage. Es gibt ja die Möglichkeit, Verträge auf aufschlagfreie Versorgung zu schließen. Da kommt es – so würde ich die Frage, wenn ich Vertreter eines Unternehmens wäre, beantworten – auf die Rahmenbedingungen an, die dann am Ende verhandelt werden. Wenn das Ihre Antwort wäre, dann sollten Sie die kurz geben. Wenn Sie eine andere haben, dann sollten Sie weiter ausholen.

Ich bin natürlich nicht hier, um das vorwegzunehmen. Ich weise nur darauf hin, dass wir noch eine weitere Anhörung haben; die angemeldeten Teilnehmer stehen seit einer halben Stunde vor der Tür.

Das Thema nehme ich allerdings sehr ernst, und wir haben ja noch einen pharmazeutischen Unternehmer, den wir hören müssen.

Frau Fenzau (Novo Nordisk Pharma): Ich kann hier weder für unser Unternehmen sprechen noch werde ich das für unsere Wettbewerber tun.

Was aber schon einen Unterschied macht, ist, ob Sie dezentrale Verträge vor dem Hintergrund eines sonst drohenden Verordnungsausschlusses zum Wohle der Patienten abschließen oder ob Sie sich mit einer sehr formalen Entscheidung eines sehr wichtigen Gremiums in der deutschen Gesundheitswirtschaft konfrontiert sehen, in der schlicht und ergreifend der Mehrwert von modernen Insulinen negiert wird. Das ist eine ganz andere Hausnummer. Wenn Sie Humaninsuline und Insulinanaloga in eine Festbetragsgruppe zusammenpacken, dann ist das auch international ein ganz anderes Signal, als wenn wir hier weiterhin unsere Listenpreise haben und gleichzeitig mit einzelnen Krankenkassen entsprechende Verträge abschließen.

Dass das in Deutschland ein bisschen anders ist als in allen anderen Ländern, wo diese Diskussion um die Differenzierung zwischen Humaninsulinen und modernen Insulinen in keinsten Weise so geführt wird, macht es teilweise etwas schwierig, in den Zentralen in Kopenhagen oder in New Jersey oder anderswo für Verständnis zu sorgen,.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ich stelle erstens fest: Der G-BA ist keine Institution der Gesundheitswirtschaft. Das einzige, was richtig war, war das Wort „bedeutend“. Wir sind die Spitze der gemeinsamen Selbstverwaltung und haben in vielen Bereichen normsetzenden oder normsetzenden Charakter mit unseren Entscheidungen.

Zweitens. Ich verstehe die Bildung einer Festbetragsgruppe per se nicht als negative Beurteilung oder als in irgendwie gearteter Weise vorgenommene Abstufung des Wertes bestimmter Wirkstoffe, bestimmter Präparate. Das ist eine Wertung, die Sie vornehmen, weil daraus bestimmte Preismechanismen folgen. Ob das in anderen Staaten, in anderen medizinischen Versorgungskulturen anders ist, mögen Sie aus Ihrer Sicht so beurteilen. Ich sehe das aus meiner Anschauung ein bisschen anders.

Aber das gebe ich nur zu Protokoll, damit hier nicht einfach so vorgetragene Feststellungen mit drei Ausrufezeichen im Protokoll stehen.

Herr Professor, Sie hatten sich gemeldet.

Herr Prof. Paar (Sanofi-Aventis): Ich ziehe zurück.

Herr Hecken (Vorsitzender): Sie ziehen zurück. Das nehme ich mit Bedauern, mit Blick auf die Uhr aber gleichermaßen auch mit Freude zur Kenntnis, weil ich Sie doch immer sehr gerne höre.

Ich schlage vor, dass wir jetzt Berlin-Chemie das Wort geben. Ich hatte gesehen, vor geraumer Zeit hatte sich Herr Dr. Limberg schon einmal warmgelaufen bei der Betätigung des Mikrofons. Deshalb gehe ich davon aus, dass Sie jetzt auch als Erster vortragen. Herr Limberg, Sie haben das Wort. Bitte schön.

Herr Dr. Limberg (Berlin-Chemie): Sehr geehrter Herr Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die Möglichkeit, hier Stellung zu nehmen. Ein paar Punkte kann ich schon abhaken, damit es etwas kürzer wird. So schließen wir uns beispielsweise der Stellungnahme der Firma Sanofi-Aventis in Bezug auf die Zusammenfassung von Kartuschen bzw. Fertigpens an.

Es ist uns auch wichtig, noch einmal auf die Festlegung der Vergleichsgrößen hinzuweisen. Auch das ist ein Punkt, der von Sanofi schon bereits ausgeführt worden ist.

Herr Hecken (Vorsitzender): Das war der erste Punkt und dann so etwa drittes Drittel der Ausführungen von Herrn Knollmeyer?

Herr Dr. Limberg (Berlin-Chemie): Genau. – Diese beiden Punkte vorzutragen, war auch uns wichtig.

Des Weiteren sind auch schon einige Punkte zur Sprache gekommen bezüglich des Zusatznutzens von Analoga. Aber wir haben im Festbetragssystem ja nicht die Frage des Zusatznutzens, die kommt erst sekundär, wenn nämlich die Vergleichbarkeit festgestellt worden ist. Da haben Sie schon gesagt, Sie müssen nach Recht und Gesetz entscheiden. In § 35 des Gesetzes steht, dass die Grundlage für die Bildung von Festbetragsgruppen der Stufe 2 die pharmakologisch-therapeutische Vergleichbarkeit ist. Dazu heißt es in der Verfahrensordnung des G-BA in Kapitel 4 § 17, dass ein Arzneimittel wegen seiner „unterschiedlichen Bioverfügbarkeit dann für die Therapie bedeutsam“ ist, „wenn es zur Behandlung von Patienten durch ein anderes wirkstoffgleiches Arzneimittel nicht gleichwertig ersetzt werden kann“. Dann geht es weiter in § 20 Nr. 1, auch Kapitel 4, dass pharmakokinetische Eigenschaften wie zum Beispiel die Bioverfügbarkeit, Eliminationshalbwertszeit und Wirkdauer wesentlich sind. Insofern haben wir hier auch eine Übereinstimmung mit der Firma Novo.

Ich möchte aber trotzdem diesen Punkt noch ein bisschen ausführen, weil die kurzwirksamen Analoga und die normal freisetzenden Humaninsuline auch klinisch relevante Unterschiede in der Kinetik aufweisen. Kurzwirksame Analoga fluten nach der Injektion deutlich schneller aus dem Gewebe an. Das bedeutet, dass der Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration T_{max} bei kurzwirksamen Analoga früher erreicht wird als bei normal freisetzendem Humaninsulin. Außerdem bedeutet es, dass bei kurzwirksamen Analoga die Dosis keinen wesentlichen Einfluss auf den Zeitpunkt des Eintritts der maximalen Wirkungskonzentration hat und dass sich bei den normal freisetzenden Humaninsulinen dieser Zeitpunkt eben mit steigender Dosis nach hinten verschiebt.

Die Dosis bei kurzwirksamen Analoga hat auch keinen klinisch relevanten Einfluss auf die Freisetzungsdauer, während bei normal freisetzenden Humaninsulinen die Dauer der Freisetzung mit der Dosis zunimmt. Entsprechend führt eine Dosiserhöhung bei kurzwirksamen Analoga außer zu einer erhöhten Serumkonzentration zu keinen weiteren klinischen Änderungen oder Effekten, während

eben bei normal freisetzenden Humaninsulinen mit der Dosis die Serumkonzentration und die Freisetzungsdauer ansteigen, wodurch der Effekt auf die Serumkonzentration weniger deutlich ist als bei den kurzwirksamen Analoga.

$T_{\max}$ und Wirkdauer kann man auch in den Fachinformationen nachlesen: bei Analoginsulin, zum Beispiel lispro, eine Stunde bis zum $T_{\max}$, fünf Stunden Wirkdauer; normal freisetzende Humaninsuline bis zum $T_{\max}$ zwei bis drei Stunden, Wirkdauer fünf bis neun Stunden, eben in Abhängigkeit von der entsprechenden Dosis, die gegeben wird.

Die aufgezeigten Unterschiede sind klinisch relevant, weil bei Insulin und Analoga die Wirkung unmittelbar an die Serumkonzentration gebunden ist und weil auch der Nutzen und das Risiko im Sinne einer Überdosierung oder einer Nichtkompensation durch entsprechende Nahrungszufuhr miteinander korrelieren. Aufgrund dieses engen Zusammenhangs zwischen Serumkonzentration, Nutzen, Risiken usw. können kurzwirksame Analoga und normal freisetzende Humaninsuline nicht gleichwertig ersetzt werden. Das wird unter anderem offensichtlich bei Mehrfachinjektion über den Tag. Es wird offensichtlich bei der Anwendung im Zusammenhang mit anderen Antidiabetika, sowohl oraler als auch injizierbarer. Denn die meisten Patienten bekommen nicht nur einen Wirkstoff, sondern werden in der Regel mit einer Kombination von verschiedenen Substanzen behandelt, sodass der Ersatz eines Wirkstoffes immer Auswirkungen auf die anderen Medikamente hat.

Man muss dann die Gesamttherapie überprüfen und den Patienten auch entsprechend führen, das heißt, der einfache Ersatz eines kurzwirksamen Analogons durch ein normal freisetzendes Humaninsulin ist nicht möglich, andererseits auch nicht der umgekehrte Fall. Man braucht im Prinzip immer die Kontrolle und Anpassung der gesamten antidiabetischen Therapie. Ein solcher Wechsel oder Austausch der Behandlung und Medikamente führt zu einer grundsätzlich anderen Therapie. Der Patient muss entsprechend vorbereitet werden, er muss neu geschult werden, er muss seine Blutzuckermessungen anpassen, er muss unter Umständen seine Ernährungsgewohnheiten anpassen. Dass dies so ist, findet sich eben auch in den Fachinformationen der verschiedenen Präparate. Ich würde jetzt darauf verzichten, den entsprechenden Passus aus der Fachinformation von Liprolog® zu zitieren. Ich denke, das können Sie auch nachlesen.

Wichtig ist mir hier, die Tatsache festzuhalten, dass der Austausch ohne eine grundlegende Überprüfung und Anpassung der gesamten antidiabetischen Therapie nicht möglich ist und im Unterlassungsfall den Patienten gefährden würde. Das unterstreicht noch einmal die Tatsache, dass kurzwirksame Analoga und normal freisetzende Humaninsuline auch nach den Kriterien des G-BA pharmakologisch-therapeutisch nicht vergleichbar sind. Wir haben, wie gesagt, andere Applikationszeitpunkte, andere Blutzuckerkontrollen, eine andere Stoffwechselkonzentration bzw. Stoffwechselführung, und der Patient muss grundlegend neu instruiert werden.

Dass Gleiches auch für die langwirksamen Insuline gilt, hat, glaube ich, die Firma Novo gerade eben noch einmal sehr deutlich dargestellt. Vor diesem Hintergrund stellen wir fest, dass Aussagen wie schnell wirksames Humaninsulin oder schnell wirkendes Humaninsulin oder rasch freisetzendes Humaninsulin, die es in der Vergangenheit auch im Zusammenhang mit der Nutzenbewertung der Analoga gegeben hat, grob irreführend sind. Es gibt nur zwei Gruppen von Humaninsulinen, nämlich unverzögerte bzw. normal freisetzende Humaninsuline, und verzögert freisetzende Humaninsuline, Intermediärinsuline. Insofern sind damit grundlegende pharmakokinetische Unterschiede gegeben, die es eben aus unserer Sicht nicht gerechtfertigt erscheinen lassen, diese Präparate in eine Gruppe zusammenzuführen. Eine Ersetzbarkeit ist nicht gegeben.

In diesem Zusammenhang noch einmal der Hinweis, dass die Diskussion um einen Zusatznutzen bzw. auch die Nichtfeststellung eines Zusatznutzens in Bezug auf die Frage, ob diese Substanzen vergleichbar sind, nicht relevant bzw. sekundär ist.

Ich danke Ihnen für die Geduld, die Sie jetzt noch hatten, und stehe für Fragen gerne zur Verfügung.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Dr. Limberg. Das ist, glaube ich, keine Frage der Geduld.

Das hat jetzt ein bisschen länger gedauert. Aber das Thema ist es auch wert, dass sehr intensiv die einzelnen Positionen vorgetragen werden. Sie hatten den Vorteil, dass Sie auch vieles rekurrieren konnten, was vorher vorgetragen worden ist. Ich frage deshalb: Gibt es noch Fragen an Herrn Dr. Limberg oder an einen anderen Stellungnehmer, der jetzt hier vorgetragen hat? – Das ist erkennbar nicht der Fall. Dann bedanke ich mich bei Ihnen ganz herzlich für die teilweise sehr tiefgehenden Vorträge.

Ich wäre sehr dankbar, Frau Professor Kretschmer, wenn die von Ihnen angekündigten Unterlagen, also einmal die zwei Schaubildchen und zum anderen das, was Sie in der Abteilung Forschung und sonstige Betrachtungen haben fertigstellen lassen, dann auch noch as soon as possible dem G-BA zur Verfügung gestellt werden könnten.

Herr Dr. Knollmeyer oder Herr Professor Paar hatten ja auch von einer Studie gesprochen, die erst letzte Woche fertiggeworden ist. Komisch, wie so kurz vor der Anhörung die Dinger fertigwerden. Auch hierfür wären wir dankbar, weil wir auf alle Fälle unabhängig davon, wie dann der weitere Gang des Verfahrens ist, im Zuge der Auswertung dieser Anhörung und im Zuge der Entscheidung über das weitere Verfahren ein Update bezogen auf die Recherchen machen werden. Vor diesem Hintergrund wäre es für uns eine Bereicherung des weiteren Entscheidungsfindungsprozesses, ihre Dinge dann auch zugrunde legen zu können.

In diesem Sinne: Danke schön, dass Sie hier waren! Wir werden dann eben zu entscheiden haben, wie wir weiter mit den hier auch vorgetragenen Einwendungen und Bedenken umgehen.

Schluss der Anhörung: 12.43 Uhr