

## **Stellungnahme des Bundesverbandes der Pharmazeutischen Industrie (BPI) zum Anhörungsverfahren nach § 92 Abs. 3a SGB V im Rahmen der Änderung der Arzneimittelrichtlinie (AMR) zur Umsetzung der Nutzenbewertung von Arzneimitteln durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen gem. § 35b Abs. 2 SGB V**

Gliederung:

A) Grundsätzliche Anmerkungen	S 1
B) Beurteilung der Methodik	S 10
C) Medizinisch wissenschaftliche und ökonomische Bewertung	S 18
D) Zu dem Beschlussentwurf im Einzelnen	S 29
E) Fazit	S 41
F) Referenzen	S 43

### **A) Grundsätzliche Anmerkungen**

Im Vordergrund des Stellungnahmeverfahrens nach § 92 Abs. 3a SGB V im Rahmen der zur Diskussion gestellten Änderung der Arzneimittelrichtlinie steht die Frage, ob kurz wirksame Insulinanaloga (Insulinaspart, Insulinlispro und Insulinglulisin) Vorteile gegenüber Humaninsulin in der Therapie des Diabetes Mellitus Typ 2 aufweisen. Während das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) in seinem Abschlussbericht vom 15.12.2005 ein negatives Fazit zieht, welches auch Grundlage des Beschlussentwurfes des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) vom 21.02.2006 ist, wird hier dargestellt, dass Insulinanaloga einen nachweisbar höheren Nutzen als Humaninsulin für die Patienten haben.

Die Ergebnisse der Nutzenbewertung durch das IQWiG sind durch die gewählte Methode nicht sachgerecht und insgesamt nicht in der Lage, die spezifischen Vorteile einer Therapie mit Insulinanaloga adäquat abzubilden. Weiterhin war die Nutzenbewertung des IQWiG ausweislich der Zielbeschreibung des Abschlussberichts (S. 9) nicht ausdrücklich auf die Feststellung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse unter Berücksichtigung des medizinischen Fortschritts gemäß § 2 Abs. 1 Satz 3 SGB V ausgerichtet. Vielmehr wollte das IQWiG eine Nutzenbewertung nach eigenen Maßstäben durchführen. Diese weichen wesentlich von international anerkannten Standards sowie von der Bewertung der Zulassungsbehörden ab.

Aus diesem Grund ist es unerlässlich zunächst den Abschlussbericht des IQWiG als Grundlage des Beschlussentwurfes des G-BA zu analysieren, ehe auf die spezifischen Fragen des G-BA im Rahmen dieser Stellungnahme eingegangen werden kann. Dies beinhaltet eine nicht zu vermeidende Kritik der Methoden des IQWiG, wie auch die Darstellung des Zusatznutzens, den Insulinanaloga für die Patienten bieten.

Die BPI-Stellungnahme geht daher auf das Verfahren insgesamt ein und bezieht sich hinsichtlich des produktspezifischen Teils insbesondere auf Insulinaspart, NovoRapid® der Firma Novo Nordisk (Fachinformation s. Anlage). Die vorliegende Stellungnahme wurde gemeinsam mit der Firma Novo Nordisk erstellt.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass auf Basis der vorliegenden Argumente der Entwurf des G-BA zur Einschränkung der Verordnungsfähigkeit der kurz wirksamen Insulinanaloga als nicht sachgerecht zurückzuweisen ist.

## **IQWiG Abschlussbericht**

Das IQWiG kommt in seinem Abschlussbericht zu folgendem Fazit:

- „Es existieren keine überzeugenden Belege für eine Überlegenheit kurz wirksamer Insulinanaloga gegenüber Humaninsulin hinsichtlich patientenrelevanter Therapieziele bei der Behandlung des Typ 2 Diabetes Mellitus. Hinsichtlich ihrer langfristigen, potenziellen, nützlichen und schädlichen Effekte, sind kurz wirksame Insulinanaloga nicht ausreichend untersucht.“

**Mit diesem Fazit wird im Wesentlichen zusammengefasst, dass derzeit keine Langzeitstudien des Evidenzniveaus 1a/b existieren, die auf die im Bericht gewählten Endpunkte abstellen. Bei dem gewählten Vorgehen aus dem Berichtsplan wurden jedoch die spezifischen Vorteile der Insulinanaloga für die Therapie der Typ 2 Diabetiker und die dafür maßgeblichen Parameter und Surrogatparameter weitgehend ausgeblendet.**

## **Argumente für den Einsatz kurz wirksamer Insulinanaloga**

Auf Seite 7 des Abschlussberichtes werden bereits die Unterschiede der Insulinanaloga gegenüber Humaninsulin basierend auf einer verbesserten Pharmakokinetik und –dynamik dargestellt.

- Ø Dabei ist entscheidend, dass die Insulinanaloga die natürliche Insulinsekretion in Abhängigkeit von den Mahlzeiten wesentlich besser imitieren und aufgrund dessen auch die postprandialen Blutzuckerwerte deutlich besser gesenkt werden können.<sup>52,70,72,73,74</sup>
- Ø Dies wiederum hat, wie auch im Abschlussbericht auf Seite 7 aufgeführt, einen erheblichen Zusatznutzen für die Patienten bspw. in der Vermeidung mikrovaskulärer Ereignisse.<sup>28,31,32</sup>
- Ø Zudem ergeben sich erhebliche Vorteile für die Patienten in der Therapie, da der Spritz-Ess-Abstand gegenüber Humaninsulin entfällt (s. Fachinformation der Insulinanaloga und Humaninsulin) und auch die Notwendigkeit von Zwischenmahlzeiten zur Vermeidung von Hypoglykämien durch die kürzere Wirkdauer meist nicht mehr gegeben ist.
- Ø Darüber hinaus zeigen sich positive Effekte für die Patienten, die sich zum einen daraus erklären lassen, dass die Dosierung besser auf die Mahlzeiten abgestimmt werden kann und zugleich die Gewichtsentwicklung bei Insulinanaloga deutlich günstiger ist als bei Humaninsulin.

Die Bewertung des IQWiG zur Einschätzung des Spritz-Ess-Abstandes im Abschlussbericht, S. 65, ist insofern falsch als die Fachinformationen zu den Insulinanaloga im Unterschied zu Humaninsulin bereits eindeutig aussagen, dass diese Arzneimittel auch nach dem Essen injiziert werden können. Eine weitere Diskussion dieser Tatsache durch das IQWiG erübrigt sich auf Basis der entsprechenden auf behördlichen Prüfungen beruhenden Zulassungen. Denn die Feststellungen im Zulassungsbescheid entfalten auch im Rahmen der Nutzenbewertung eine positive Bindungswirkung gegenüber dem IQWiG bzw. dem G-BA.

## Nutzenbewertung

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das IQWiG am 22.02.2005 mit der Nutzenbewertung kurz wirksamer Insulinanaloga bei Patienten mit Diabetes Mellitus Typ 2 beauftragt. Dabei ist auf Basis des § 139a Abs. 3, Ziff. 5 SGB V seitens des Gesetzgebers vorgesehen, dass das IQWiG sich ausschließlich auf die Nutzenbewertung von Arzneimitteln beschränkt und eine Bewertung der Effizienz und Wirtschaftlichkeit letztlich dem G-BA selbst vorbehalten ist.

Auf dieser Basis steht das IQWiG vor der Notwendigkeit, den Begriff des Nutzens eines Arzneimittels zu definieren, um seiner Aufgabe gerecht werden zu können. Im Methodenpapier des IQWiG vom 1.3.2005 in der Version 1.0 wird aber keine Definition des Nutzens angeboten:

- „Für den Begriff des „Nutzens“ oder der „Nützlichkeit“ (von medizinischen Maßnahmen) existiert bislang weder national noch international eine einheitliche und allgemein akzeptierte Definition.“ (Punkt 2.1, Seite 38 der Methoden des IQWiG)

Vielmehr kommen die Autoren zu dem unbefriedigenden Schluss, dass „die Beschreibung des Begriffs ‚Nutzen‘ [...] sich bei der Arbeit des Instituts in der jeweiligen wissenschaftlichen Fragestellung und den Angaben im Berichtsplan widerspiegeln [wird]. Dabei wird, sofern auftragsbezogen möglich, die Relevanz für die Betroffenen im Vordergrund stehen.“ (Berichtsplan S. 32).

Das IQWiG hat die Selektion der im Abschlußbericht als Bewertungskriterien genannten „patientenrelevanten Endpunkte“ nicht hinreichend begründet. Auch fehlen Begründungen, warum andere in Frage kommende „patientenrelevanten Endpunkte“ nicht aufgenommen wurden, z. B. verbesserte postprandiale Blutzuckerwerte. Dieser willkürliche Ansatz widerspricht dem Postulat der Wissenschaftlichkeit.

## Nutzen-Schaden-Abwägung / Bindungswirkung der Entscheidungen der Zulassungsbehörden

Aufgrund der Tatsache, dass sich das IQWiG entsprechend der gesetzlichen Vorgabe auf die Nutzenbewertung bei Arzneimitteln konzentriert und keine wirtschaftliche Bewertung vornimmt, wird in dem Methodenpapier der Versuch unternommen, Nutzenbewertung als Nutzen-Schaden-Relation einer Therapie bzw. eines Arzneimittels implizit zu definieren, obwohl die Risikobewertung bereits durch die Zulassungsbehörden im Rahmen der Zulassung vorgenommen worden ist und auch laufend an den aktuellen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse angepasst wird. Die Zulassungsbehörden (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) bzw. Paul-Ehrlich-Institut (PEI) und European Medicines Agency

(EMA) prüfen im Rahmen der Arzneimittelzulassung auf Grundlage analytischer, pharmakologisch-toxikologischer und klinischer Prüfungen die Qualität, Wirksamkeit, Sicherheit und das Nutzen-Risiko-Verhältnis (§ 1 i.V.m. § 4 Absatz 28 AMG). Die Aufgabe des IQWiG bzw. des G-BA ist es, darüber hinausgehende Beurteilungen zu treffen, nämlich zu Fragen grundsätzlicher Bedeutung für die Qualität und Wirtschaftlichkeit der im Rahmen der GKV erbrachten Leistungen (§139 a Absatz 3 SGB V). Soweit Kriterienidentität bei der Arzneimittelzulassung nach dem Arzneimittelgesetz (AMG) und den Regelungen zur Sicherung der Qualität der Leistungserbringung gemäß den §§ 135 ff. SGB V besteht, erübrigt die arzneimittelrechtliche Zulassung die GKV-rechtliche Qualitätssicherung der Behandlung. Für diesbezügliche verbindliche Entscheidungen fehlt dem IQWiG überdies die ausreichende demokratische Legitimation.

Neu an dem Ansatz des IQWiG ist insofern nur der Versuch eines direkten Vergleichs unterschiedlicher Therapien, im vorliegenden Bericht A05-04 zwischen kurz wirksamem Humaninsulin und kurz wirksamen Insulinanaloga bei Typ 2 Diabetes.

## Surrogatparameter

„Bei der Beurteilung des möglichen Nutzens und Schadens sollten primär patientenrelevante Ereignisse und nicht ihre Surrogate (krankheitsrelevante Aspekte) berücksichtigt werden.“ (S. 32). Die Möglichkeit der Berücksichtigung von Surrogatparametern wird im Methodenpapier also nicht grundsätzlich ausgeschlossen. Hinzu kommt jedoch eine subjektiv individuelle Komponente der Bewertung durch den Patienten, um eine Einschätzung der Nutzen-Schaden-Relation vornehmen zu können (S. 33, Methodenpapier).

Jönsson (2006<sup>1</sup>) stellt in einer vergleichenden Bewertung der Vorgehensweise des IQWiG im Vergleich zu den Verfahren des englischen NICE und der schwedischen Erstattungsagentur LFN fest, dass die genannten Behörden zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln alle vorhandenen Daten nutzen, da der Nutzen für den Patienten, z. B. hinsichtlich der Compliance, nicht nur in randomisierten klinischen Studien (RCTs) ermittelt werden kann. Daher sollten auch Daten, z. B. aus nicht-interventionellen Studien, Registern oder epidemiologischen Studien bei der Nutzenbewertung mit berücksichtigt werden. Gleiches gilt für Surrogatparameter, wenn sie für die jeweiligen Outcomes valide Indikatoren darstellen. NICE und LIF sehen auch Modellierungen als gut akzeptierte Vorgehensweisen an. Sie werden auf jeden Fall auch beim Vorliegen von harten klinischen Endpunkten, z. B. Tod oder Herzinfarkt benötigt, um daraus z. B. die Überlebensdauer abzuleiten.

Der BPI sieht es auch unter Berücksichtigung dieser international akzeptierten Vorgehensweise als erforderlich an, das Methodenpapier des IQWiG im Sinne eines umfassenden Health Technology Assessments (HTA) weiter zu entwickeln.

**Dabei ist auch von Bedeutung, dass es bei Erkrankungen mit kurzer Dauer eher möglich ist, patientenrelevante Endpunkte in klinischen Studien als Zielkriterien zu definieren; dies gilt aber nicht für die Therapie chronischer Erkrankungen. Bei Erkrankungen, die über viele Jahre bis Jahrzehnte progredient verlaufen, wie z. B. Diabetes mellitus, sind dahingehende klinische Studien im Hinblick auf die Patientenakzeptanz und die dafür anfallenden Kosten nicht adäquat.**

## Nutzenbewertung aus Sicht der Patienten

Unter 1.5 des Berichtsplans wird darüber hinaus bereits auf die Möglichkeit unterschiedlicher Nutzenbewertungen durch die Patienten hingewiesen. Eine Interpretation des Nutzenbegriffs, die allgemein anerkannt ist, besteht nicht, da es sich um eine subjektive Werteinschätzung handelt (vgl. z.B. Meyers Großes Taschenlexikon 2003). Allerdings wäre es nach Auffassung des BPI Aufgabe des IQWiG gewesen, hier grundsätzliche Kriterien für die Nutzenbewertung einzuführen (vgl. § 35b Abs. 1 SGB V: „Das Institut bestimmt einheitliche Methoden für die Erarbeitung der Bewertungen...“). Dabei sind auch die individuellen Effekte und Ereignisse einer Nutzenbewertung, die für die Patienten Bedeutung haben und sich in den Aspekten Lebensqualität, Behandlungszufriedenheit oder den Umständen der Behandlung widerspiegeln, von besonderer Bedeutung (Berichtsplan 1.5, S.8).

Obwohl die Nutzendefinition durch das IQWiG nicht eindeutig ist, sollten sich in dem vorliegenden Endbericht dennoch die genannten Aspekte der Nutzenbewertung wieder finden. Im Abschlussbericht fehlt methodisch auch jeglicher Versuch der Darstellung einer subjektiven Bewertung der Therapien durch die Betroffenen, wie es im Methodenpapier noch gefordert wird.

Der Versuch einer vergleichenden Bewertung zweier Therapieverfahren - hier interpretiert als Nutzen-Schaden Relation (mit subjektiver Bewertung durch die Betroffenen) - entspricht gesundheitsökonomisch dem Verfahren einer Kosten-Minimierungs-Analyse, wobei das IQWiG anstelle der Kosten hier den potenziellen Schaden einsetzt. Eine Kosten-Minimierungs-Analyse zur Bewertung unterschiedlicher Therapieverfahren kann aber nur dann eingesetzt werden, wenn auch die Therapieergebnisse, der outcome, identisch sind. Dieses Prinzip wird bei Zulassungsstudien, die auf eine „Non-Inferiority“ der neuen Substanz gegenüber Standardtherapie (und eine Verbesserung gegenüber Placebo) angelegt sind, verfolgt. Nur unter dieser Voraussetzung lässt sich nämlich die Nutzen-Schaden Relation einfach messen.

**Sollten Therapien jedoch unterschiedliche Ergebnisse mit sich bringen, ist in der Analogie zur Gesundheitsökonomie auch ein anderes Verfahren, und zwar die Kosten-Wirksamkeits-Analyse oder die Kosten-Nutzwert-Analyse angemessen. Bei der Kosten-Wirksamkeits-Analyse wird der messbare Erfolg einer Maßnahme den entsprechenden Kosten gegenüber gestellt. Dies würde für das IQWiG bedeuten, dass bei einem Vergleich von Humaninsulin mit kurz wirksamen Insulinanaloga auch hier die jeweilige Nutzen-Schaden-Relation im Verhältnis zu dem Erfolg der Maßnahmen aufgezeigt werden müsste.**

## Postulierte Mitogenität der kurz wirksamen Insulinanaloga

Insofern sei an dieser Stelle darauf hingewiesen, dass zumindest für die Schaden-Komponente, die anhand der potenziellen Mitogenität der Analoga operationalisiert worden ist, dieser Vergleich im Abschlussbericht nicht durchgeführt worden ist. Vielmehr wurde einseitig auf ein Risiko der Insulinanaloga hingewiesen, obwohl die Zulassungsbehörde nach ausführlicher Prüfung aller vorklinischen und klinischen Unterlagen in ihrer Bewertung diesen Aspekt als nicht relevant einstufte.<sup>24</sup> Die Diskussion eines potenziellen Schadens ist allein durch die Zulassung der Insulinanaloga bereits abschließend geklärt, so dass die IQWiG

Äußerungen zu diesem Punkt völlig unsachgemäß sind und – wie bereits ausgeführt - dem IQWiG aufgrund der Zuständigkeitenverteilung zwischen Zulassungsbehörde und G-BA bzw. IQWiG gar nicht zustehen.

Wenn man dennoch den Ansatz des IQWiG gedanklich weiter verfolgt, wird man feststellen, dass die Wahrscheinlichkeit einer Mitogenität bei Humaninsulin höher ist als bei kurz wirksamen Insulinanaloga. Auch zu Humaninsulin liegen keine Langzeitstudien zur Mitogenität vor, so dass alleine auf Basis der zugrunde liegenden Wahrscheinlichkeiten von einem niedrigeren potenziellen Schaden bei kurz wirksamen Insulinanaloga im Verhältnis zu Humaninsulin auszugehen ist<sup>2</sup>. In der Konsequenz ist damit ein potenziell höherer Nutzen, weil potenziell geringerer Schaden für die Patienten verbunden, so dass schon aus dieser Betrachtung heraus der Vorteil der Insulinanaloga belegt wäre.

**Zusammenfassend ist darauf hinzuweisen, dass die Diskussion dieses potenziellen Schadens durch die Zulassung geklärt ist. Es ist nicht die Aufgabe des IQWiG hier eine Bewertung vorzunehmen. Das Bundessozialgericht hat außerdem für den G-BA definiert: "Es ist nicht Aufgabe des Bundesausschusses, zulassungspflichtige Arzneimittel für den Einsatz in der vertragsärztlichen Versorgung einer nochmaligen, gesonderten Begutachtung zu unterziehen und die arzneimittelrechtliche Zulassung durch eine für den Bereich der gesetzlichen Krankenversicherung geltende Empfehlung zu ergänzen oder zu ersetzen." (vgl. BSG 1. Senat, Urteil vom 19. März 2002, Az: B 1 KR 37/00 R (Off-label-Gebrauch)).**

## Pharmakokinetik und -dynamik

Es ist unbestritten, dass kurz wirksame Insulinanaloga eine gegenüber Humaninsulin veränderte Pharmakokinetik und -dynamik aufweisen, die weit eher der normalen menschlichen Insulinsekretion entspricht. Verbunden mit diesen Wirkmechanismen der Insulinanaloga sind niedrigere postprandiale Blutzuckerwerte und eine kürzere Wirkdauer, die ansonsten notwendige Zwischenmahlzeiten der Patienten weitgehend vermeidet.

Daraus lassen sich potenzielle Vorteile der Therapie ableiten, die sich in einer gleichmäßigeren Blutzucker senkenden Wirkung, einer deutlichen Risikosenkung bei mikrovaskulären Ereignissen durch die postprandialen Effekte und die verbesserte Lebensqualität und Behandlungszufriedenheit der Patienten aufgrund der verbesserten Pharmakodynamik erklären (Abschlussbericht S. 7).

Die Vorteile der Insulinanaloga bestehen also insbesondere in dem veränderten pharmakokinetischen Wirkprofil, was der natürlichen Insulinsekretion beim Menschen gegenüber Humaninsulin deutlich näher kommt. Die daraus resultierenden positiven Effekte, unter anderem die bessere Patienten Compliance lassen die Therapie für die Patienten weitaus besser in den täglichen Lebensrhythmus integrieren. Dies gilt insbesondere für berufstätige Typ 2-Diabetiker.

Das IQWiG berücksichtigt den überlegenen Spritz-Ess-Abstand der Analoga gegenüber den klassischen Insulinen nicht und begründet dies mit vier Studien, die eine Nichtüberlegenheit

der Analoga belegen würden. Diese Studien stammen alle aus derselben Klinik (Universität Düsseldorf) und sind vor acht bis 14 Jahre erschienen. Sie entstammen keiner aktuellen systematischen Literaturrecherche. Es könnte die Vermutung nahe liegen, dass sie gewählt wurden, um eine vorbestehende Meinung zu "belegen".

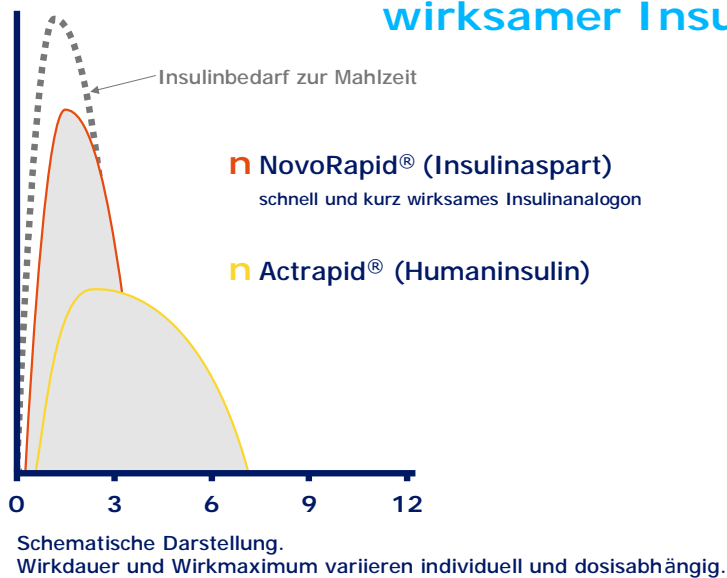
Folgendes ist darüber hinaus bemerkenswert:

- Alle Studien wurden in einem **nicht** randomisierten und „unverblindeten setting“ an **gesunden Probanden** durchgeführt, so dass nach den Auswahlkriterien des IQWiG keine dieser Veröffentlichungen Berücksichtigung hätte finden dürfen.
- Zwei Studien (mit circa 2/3 der Probanden) sind für die Fragestellung irrelevant, sie vergleichen ausschließlich klassische Insuline (U40 und U100) untereinander<sup>3,4</sup>.
- Die beiden anderen Studien (mit nur 6 bzw. 24 Probanden) vergleichen in der Tat klassische Insuline (U100 und U40) mit Analoga an Hand verschiedener Parameter (Insulinämie, Blutzucker und C-Peptid zu verschiedenen Zeitpunkten nach Gabe) und zeigen in allen Messungen einen Vorteil der Analoga, der nicht in allen Fällen Signifikanzniveau erreicht<sup>5,6</sup>.

**Das IQWiG missdeutet das teilweise Nichterreichen des Signifikanzniveaus in zudem nicht randomisierten und selektierten Untersuchungen als Hinweis auf Gleichheit. Dies ist ein schwerwiegender methodischer Fehler<sup>7</sup>, der dazu führt, dass die Vorteile des Spritz-Ess-Abstandes der Analoga fälschlicherweise nicht berücksichtigt werden. Der Fehler ist umso gravierender, als beide Studien mit 6 bzw. 24 Probanden hoffnungslos unterpoweret waren.**

Folgende Abbildung verdeutlicht die unterschiedlichen Insulinprofile zwischen kurz wirksamen Insulinanaloga und Humaninsulin gegenüber der Insulinsekretion bei gesunden Menschen:

## Wirkprofilvergleich kurz wirksamer Insuline



### RCTs versus Versorgungsforschung

Diese zuvor aufgeführten Hypothesen sollten aber für das Untersuchungsdesign des Berichtsplanes bedeuten, dass diese Produkteigenschaften in den Vordergrund der Analyse gestellt werden. Ein Vergleich von Zulassungsstudien kann daher der Fragestellung nicht gerecht werden. Erstens sind Zulassungsstudien aus den dargestellten Gründen mit dem Zielkriterium „Non-Inferiority“ angelegt. Ein möglicher Zusatznutzen lässt sich aus Zulassungsstudien daher i.a. nicht ableiten. Zweitens werden sich die Vorteile der Therapie mit Insulinanaloga gegenüber Humaninsulin unter kontrollierten Studienbedingungen höchstwahrscheinlich methodisch bedingt nicht zeigen, da vor allem die bessere Compliance der Patienten und die langfristigen Wirkungen auf den Blutzucker und die postprandialen Werte unter diesen Bedingungen nicht zu Tage treten können (siehe auch Kapitel B1).

Eine adäquate Analyse der Ausgangsfragestellung müsste also im Wesentlichen auf Daten aus der Versorgungsforschung zurückgreifen, die tatsächlich die Alltagsrealität der Patienten abbilden und einen ausreichenden Beobachtungszeitraum abdecken. Zudem müssen auch Schlussfolgerungen über Surrogatparameter möglich sein, wenn ausreichende Anhaltspunkte für den Zusatznutzen einer Therapie auf der Basis von gut dokumentierten und theoretisch begründeten Parametern existieren. Die Nutzenbewertung durch das IQWiG wird seiner eigenen Fragestellung daher nicht gerecht. Zum einen können randomisierte Studien in Verbindung mit den definierten Endpunkten die angestrebten Ergebnisse nicht liefern und zum anderen wird die Erhebung des potentiellen Schadens durch das IQWiG auch nicht auf systematische Studien gestützt. Ebenso wird der potenzielle Schaden durch die Therapie mit Humaninsulin gar nicht gemessen (vgl. Rychlik<sup>8</sup> und Jönsson, 2006<sup>1</sup>).

**Auch wenn RCT's den Goldstandard in der klinischen Forschung darstellen, wird sich über die ausschließliche Betrachtung dieser Studienansätze nicht die komplette Versorgungsrealität erschließen. Die Einbeziehung weiterer Studientypen ist erforderlich.**

## **Kosten-Effektivitätsanalyse**

Weiterhin fehlen aufgrund der rechtlichen Beschränkung des IQWiG auf die Nutzenbewertung, Betrachtungen zur Kostendimension. Auch hier gelten die oben angestellten Überlegungen zur Kosten-Minimierungs- bzw. Kosten-Effektivitäts-analyse, die vom Bundesausschuss in seine Überlegungen mit eingeschlossen werden müssen. Insbesondere die eindeutigen Vorteile der Insulinanaloge bei der Reduzierung der postprandialen Werte bei Typ 2 Diabetikern müssen auch in einer Wirtschaftlichkeitsbetrachtung - und sei es als Modellrechnung mit Projektion auf 5-10 Jahre – eingehen.

## **Konkretisierung der Kriterien für die Nutzenbewertung**

Die vorliegenden Methoden des IQWiG geben keine klaren Vorgaben für zukünftige Nutzenbewertungen. Damit für pharmazeutische Unternehmen Klarheit und Planungssicherheit hinsichtlich der Nutzenbewertung sowie der einzubeziehenden patientenrelevanten Kriterien bestehen, ist es erforderlich, methodische Standards eindeutig zu definieren. Anschließend benötigen die pharmazeutischen Unternehmen einen hinreichenden Zeitrahmen, um die vorgegebenen Kriterien in Studien umsetzen zu können. Diese Methodendefinition sollte unter Einbeziehung aller Beteiligten, d. h. auch der Fachkreise, der Patienten und der Industrie erfolgen.

## B) Beurteilung der Methodik

Mit Gründung des Institutes für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) wurde in Deutschland eine Institution etabliert, deren Aufgabe die Bewertung medizinischer Leistungen hinsichtlich des Nutzens für die Patienten ist. Der Anspruch dieser Einrichtung ist somit die Verbesserung der medizinischen Versorgung in Deutschland. Vor dem Hintergrund eingeschränkter finanzieller Ressourcen mit der Notwendigkeit diagnostische und therapeutische Verfahren gerade auch im Kontext ökonomischer Rahmenbedingungen zu bewerten, kommt der Frage nach der gewählten Methodik zur Beantwortung dieser komplexen Fragestellungen eine herausragende Bedeutung zu.

Grundlage des Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses vom 21. Februar 2006 zur Verordnungsfähigkeit von kurz wirksamen Insulinanaloga ist der Abschlussbericht des IQWiG: Kurz wirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Typ 2 Diabetes; Version 1.0<sup>11</sup>.

Ist die Einrichtung eines unabhängigen Institutes zur Sicherstellung einer dem aktuellen wissenschaftlichen Stand angepassten und ökonomischen Patientenversorgung grundsätzlich zu begrüßen, so muss gleichzeitig gewährleistet sein, dass die jeweiligen Bewertungen auf der Grundlage nachvollziehbarer, validierter sowie allgemein und international akzeptierter Verfahren getroffen werden, die in der Lage sind, die Therapie- und Lebenswirklichkeit abzubilden. Hier bestehen hinsichtlich der Eignung des IQWiG bzw. der vom Institut gewählten Methodik erhebliche Zweifel.

### 1) Informationsquellen

#### Hintergrund

Sogenannte *Randomised Controlled Trials* (RCTs) gelten gemeinhin als studententechnischer Goldstandard innerhalb der Ermittlung bestmöglicher Evidenz bei medizinischen Entscheidungen. Bei entsprechender Durchführungsqualität werden diese Studien mit der Evidenzklasse 1b versehen, Metaanalysen auf Grundlage dieser RCTs erhalten die Evidenzklasse 1a und somit die höchste Wertigkeit innerhalb dieser Klassifizierung (gemäß Agency for Health Care Policy and Research/AHCPR und Scottish Intercollegiate Guidelines Network/SIGN), die jedoch explizit sowohl andere Studientypen wie auch Expertenwissen als Quelle wissenschaftlicher Evidenz nennt (wie auch im Evidenzbegriff nach Sackett<sup>9</sup> ausdrücklich enthalten).

Stellen diese Studien bei entsprechender Qualität der Durchführung und Dokumentation (GCP<sup>10</sup>) auch eine Quelle gut kontrollierter und valider Daten dar, so bleiben naturgemäß aufgrund des Charakters und Designs dieser Studien viele Fragestellungen unbeantwortet. Hierbei besteht die grundsätzliche Frage, ob diese Verfahren allein in der Lage sind, die Therapiewirklichkeit ausreichend abzubilden.

## Studienauswahl

Im vorliegenden Abschlussbericht<sup>11</sup> wurden von ursprünglich 1017 im Rahmen der Literaturrecherche identifizierten Fundstellen lediglich 7 Studien in den Bericht eingeschlossen. Hierbei handelt es sich ausschließlich um randomisierte kontrollierte Studien mit einer (vom Institut festgelegten) Beobachtungszeit von mindestens 24 Wochen. Hierbei ist die Auswahl der einbezogenen bzw. der ausgeschlossenen Studien nicht hinreichend begründet.

Damit besteht (de facto) ein Ausschluss anderer Studientypen bzw. Beurteilungsverfahren, die im internationalen Vergleich von ähnlichen Instituten angewandten Standards entsprechen und von diesen sehr wohl bei einer Bewertung berücksichtigt werden, da RCTs allein (also die aktuell vom IQWiG ausschließlich herangezogenen Studien) nicht alle relevanten Aspekte der Diabetestherapie abdecken können.

Darüber hinaus ist auch die o. a. Auswahlpraxis nicht frei von subjektiven Einflüssen (Reviewverfahren, Festlegung von Ein- und Ausschlusskriterien) und es besteht die große Gefahr, dass ein relevanter Teil der eigentlich zur jeweiligen Fragestellung zur Verfügung stehenden Daten und Informationen ungenutzt bleibt. Diese Punkte sind denn auch im Vorfeld bereits von unterschiedlicher Seite (Fachgesellschaften, Forschungsinstitute u.a.)<sup>12,13,14,15</sup> entsprechend kritisch kommentiert worden. Bei dem jetzt vorliegenden Abschlussbericht handelt es sich um eine von *einem* Institut vorgenommene Bewertung, die auf der Grundlage enger methodischer, ausgesprochen kontrovers diskutierter und vielfach von international geübter Praxis abweichender Kriterien getroffen wurde<sup>14</sup>. Ebenso wurden ausschließlich Gutachter ausgewählt, die sich bereits in früheren Publikationen kritisch zu Insulin-Analoga geäußert hatten.

Insbesondere war bei der vorliegenden Nutzenbewertung der kurzwirksamen Insulinanaloga ausweislich des Berichtes (s. S. 2 ) Priv. Doz. Dr. med. Bernd Richter, Cochrane Metabolic and Endocrine Disorders Review Group, Medizinische Einrichtungen der Heinrich-Heine Universität Düsseldorf als externer Peer Reviewer beteiligt. Dieser hat bereits gemeinsam mit Prof. Sawicki publiziert<sup>16</sup>. Ein Peer-Reviewer hat jedoch im Nutzenbewertungsverfahren die Stellung ähnlich eines Schiedsrichters und sollte daher unabhängig sein.

Als ideal erscheint die Kombination aus verlässlicher Evidenz (RCT-Struktur) und praxisrelevantem Design bzw. praxisrelevanter Fragestellung<sup>17</sup>. Im Rahmen der für die jeweilige Zulassung relevanten RCTs (und diese stehen ja oftmals überwiegend oder sogar ausschließlich bei innovativen Präparaten zur Verfügung) lässt sich eine ausreichende Einbeziehung dieser Faktoren jedoch praktisch nicht realisieren. Nicht zuletzt aufgrund der Tatsache, dass RCTs oftmals multizentrisch weltweit durchgeführt werden, können sich im Einzelnen z. T. eklatante Diskrepanzen zur Therapiewirklichkeit in der täglichen Praxis ergeben. Auch Aspekte der Lebensqualität wie überhaupt die Frage nach der Erreichung individueller Thera-

pieziele bleiben in einem Design, das primär den Nachweis von Wirksamkeit und Sicherheit zum Ziel hat, weitgehend unberücksichtigt.

Weiterhin muss darauf hingewiesen werden, dass der fehlende Nachweis eines Effektes nicht mit dem Fehlen des Effektes selbst gleichgesetzt werden darf. Sowohl die Tatsache, dass verschiedene Effekte im Rahmen des RCT-Designs nur schlecht zur Abbildung kommen, wie auch die Tatsache, dass eine umfassende Abklärung aller relevanten Fragestellungen im Rahmen von RCTs aufgrund des Aufwandes und der Kosten schlichtweg nicht durchführbar ist, lässt die Forderung nach Einbeziehung von Studien und Erkenntnissen niedrigerer Evidenzstufen zwingend erscheinen.

Viele der RCTs wurden – und dies trifft in besonderem Maße für die innovativen, neuen Präparate zu - im Rahmen des Zulassungsverfahrens als Phase-III-Studien durchgeführt. Sowohl das Studiendesign, als auch die Patientenauswahl und vor allem die statistischen Grundlagen werden auf den Nachweis von Sicherheit und Wirksamkeit ausgerichtet. Ziel dieser Studien ist also primär nicht, eine therapeutische Überlegenheit gegenüber dem jeweiligen etablierten Standardprodukt nachzuweisen, sondern die von den Zulassungsbehörden geforderten Nachweise zu Sicherheit und Wirksamkeit zu erbringen. Insbesondere hinsichtlich der Beurteilung der Arzneimittelsicherheit sind hierfür größere Patientenzahlen notwendig, andererseits werden primär jedoch bestimmte Patientengruppen (z. B. solche mit bestimmten Begleiterkrankungen) ausgeschlossen. Dies ist allgemein akzeptierte und sinnvolle Praxis weltweit.

**Gerade bei der Beurteilung des Diabetes mellitus Typ 2 mit seinem sowohl intra- wie auch interindividuell z. T. sehr variablen Erscheinungsbild und der Notwendigkeit einer regelmäßigen und kontinuierlichen Therapiekontrolle und -anpassung können RCTs oftmals nur ein ungenaues Bild von Therapieeffekten geben. Daher bleiben individuelle Gegebenheiten (Patientensubgruppen, besondere Begleiterkrankungen, individuelle Lebensumstände u. ä.) unberücksichtigt. Darüber hinaus lässt die ausgesprochen rigide Auswahl als geeignet bewerteter Studien (s.o.) durch das IQWiG die oben ausgeführten Unsicherheiten auch aus der Sicht von ärztlichen Fachverbänden inakzeptabel groß werden. Somit sind grundsätzliche Zweifel hinsichtlich des methodischen Vorgehens des IQWiG angebracht.**

## **Publikationsqualität**

Nicht zuletzt im Zusammenhang mit der Notwendigkeit, gesundheitspolitische Entscheidungen auf der Grundlage möglichst großer Evidenz zu treffen, gewinnt die Dokumentation bzw. Veröffentlichung einer klinischen Studie besondere Bedeutung. Um eine möglichst hohe Publikationsqualität zu gewährleisten, haben sich Verfahren etabliert (z. B. CONSORT<sup>18,19</sup>, TREND<sup>20</sup>, START<sup>21,22</sup>) die anhand vorgegebener Kriterien prüfen sollen, ob eine Studie bzw. deren Veröffentlichung den methodischen Anforderungen entspricht. Hier wird z. B. geprüft, ob klar definierte Zielparameter beschrieben wurden oder Art und Durchführung der Randomisierung aufgeführt werden. Diese qualitative Bewertung ist sicherlich im Interesse

einer Qualitätsverbesserung von wissenschaftlichen Publikationen zu begrüßen, sie darf jedoch nicht darüber hinwegtäuschen, dass auch hier nur ein Teilaspekt der Therapiewirklichkeit beurteilt wird (nämlich überhaupt nur der Teil, der in Studien entsprechenden Designs erfasst werden kann). Weiterhin lässt sich aus dem Fehlen entsprechender Angaben nicht folgern, dass die zu fordernden Qualitätsanforderungen in der betreffenden Studie selber nicht angewandt wurden. Wenn darüber hinaus Daten, die seitens des Herstellers zur Verfügung gestellt werden, nicht in die Beurteilung einfließen (weil sie zum betreffenden Zeitpunkt noch nicht öffentlich zugänglich sein sollten), so erscheint das rigide Auswahlverfahren des IQWiG zusätzlich kritikwürdig und nicht mit der Forderung nach einer möglichst umfassenden und objektiven Informationsbeschaffung zu vereinbaren.

**Neben der CONSORT-Bewertung bleiben dabei wichtige andere Ansätze unberücksichtigt, die zur Verbesserung der Qualität von Publikationen erarbeitet wurden. Obwohl sie im Methodenpapier des IQWiG dargestellt sind, kommen dahingehende Studien - ohne nachvollziehbare Begründung – in den weiteren Bewertungen des IQWiG nicht zum Ansatz: „Statement für Cluster-randomisierte Studien, das QUOROM Statement für Meta-Analysen randomisierter Studien, das TREND Statement für nicht-randomisierte Interventionsstudien, das STARD-Statement für Diagnosestudien und das dazugehörige Erläuterungsdokument.“ (siehe Seite 9 des IQWiG-Methodenpapiers).**

## 2) Internationaler Vergleich

1999 wurde für England und Wales das National Institute for Clinical Excellence (NICE) als Unterorganisation des staatlichen nationalen Gesundheitsdienstes (NHS) gegründet. Aufgabe des NICE ist die Bewertung neuer wie auch etablierter medizinischer Verfahren und Therapien sowie damit zusammenhängend die Erstellung von Praxisempfehlungen (*Guidances*). Nicht zuletzt aufgrund der relativ schwachen personellen Ausstattung (ca. 60 Angestellte) ist diese Aufgabe nur in enger Zusammenarbeit mit Verbänden (auch aus der Industrie), Expertengruppen und Patientenvertretern zu bewältigen.

Die Bewertungsverfahren beziehen sich auf klinische Effektivität (*Clinical Effectiveness*), Kosteneffektivität (*Cost Effectiveness*) und Auswirkungen auf den National Health Service (NHS). In die Beurteilung der ersten beiden Punkte gehen hierbei insbesondere auch patientenrelevante Faktoren wie gesundheitsbezogene Lebensqualität oder Vergleiche zu Therapiealternativen aus Patientensicht ein. Das schließlich einberufene Komitee zur Bewertung der vorgelegten Berichte und Auswertungen („Appraisal-Komitee“) besteht aus Ärzten, Vertretern der Pflegeberufe, Ökonomen, Vertretern der Industrie, Patientenvertretern und Mitarbeitern des NHS. Empfehlungen dieses Komitees schließen somit verschiedenste Bereiche und Teilaspekte innerhalb der medizinischen Forschung und Versorgung ein.

Dieser Ansatz findet sich ähnlich in vielen anderen Ländern, die Übertragbarkeit von in (standardisierten) klinischen Studien gewonnenen Erkenntnissen auf die praktische Realität bzw. Routine wird gefordert (z.B. Australien, Kanada, Österreich u. a.), was sich z. B. im Fal-

le der Niederlande in der Unterscheidung zwischen Wirksamkeit („werkzaamheid“) und Alltagswirksamkeit („effectiviteit“) niederschlägt<sup>17</sup>. Vor diesem Hintergrund erscheint die vom IQWiG aktuell geübte Praxis der Datenrecherche bzw. -berücksichtigung nicht nur methodisch-wissenschaftlich und klinisch-praktisch bedenklich, sondern auch im internationalen Vergleich als isoliert dastehend. So führen Zentner et al.<sup>17</sup> in ihrer vergleichenden Bewertung aus: „Die Mehrzahl der Länder bevorzugt die Messung finaler Ergebnisparameter (...) unter den Bedingungen der landesspezifischen Versorgungspraxis (*Community Effectiveness*)“, wobei der Begriff der *finalen Ergebnisparameter* in diesem Zusammenhang eine Beurteilung z. B. der Lebensqualität miteinbezieht.

Das Grundproblem einer Evaluation von neu zugelassenen Substanzen wird von vielen nationalen Institutionen formuliert, eine Einbeziehung von Daten niedrigerer Evidenzstufe (z. B. prospektive Kohortenstudien, Beobachtungsstudien bis hin zu Konsensus-/Expertenmeinungen) ist die logische Konsequenz hieraus.

Entsprechend spiegeln die Begrifflichkeiten *efficacy* als pharmakologisch- physiologische Wirkung eines Arzneimittels im engeren Sinne, sowie der *effectiveness* als Wirksamkeit der Substanz unter Alltagsbedingungen dieses Grundproblem einer einseitig an RCTs orientierten Leistungsbewertung wider.

Gerade auch unter Berücksichtigung der Tatsache, dass eine entsprechende Bewertung niemals ganz frei sein kann von subjektiven oder methodischen Verzerrungen, erwächst aus der zentralen und isolierten Funktion des IQWiG die besondere Gefahr einer mangelnden Ergebnissicherheit (May/ Münchberg<sup>23</sup>: „Je zentraler und je verbindlicher Entscheidungen getroffen werden, desto wahrscheinlicher ist, dass diese standardisierten Betrachtungen dem medizinischen Einzelfall immer weniger gerecht werden...“).

**Vor allem aber darf in der Übertragung von durch ein entsprechendes Institut vorgenommenen Bewertungen in politisch-ökonomische Entscheidungen und Vorgaben die individuelle ärztliche und oftmals mit erheblichen ethischen Implikationen verbundene Entscheidung nicht vorweggenommen werden.**

### 3) Sicherheit

Verschiedenen Institutionen obliegt die Marktzulassung pharmazeutischer Produkte und/ oder die Pharmakovigilanz nach Zulassung auf nationaler (z. B. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte - BfArM, Paul-Ehrlich-Institut - PEI) oder auf EU- Ebene (European Medicines Agency / EMEA). Daher ist es im Hinblick auf diese breite wissenschaftlichen Bewertung nicht nachvollziehbar, warum das IQWiG in seinem Abschlussbericht Bezug nimmt auf Erörterungen einer möglichen mitogenen Wirkung. Dies ist Aufgabe der Zulassungsbehörden. Die EMEA kommt denn auch in der *Scientific Discussion*<sup>24</sup> zu Insulinaspart zu folgender Einschätzung: „It was concluded that the *in vitro* and *in vivo* data provided did not

indicate any significant or relevant difference in mitogenic or tumourigenic potential between IAsp and human insulin“.

**Vor diesem Hintergrund ist nicht zu akzeptieren, dass sich das IQWiG in seinem Abschlussbericht über die Sicherheitsbewertung der EMEA hinwegsetzt und grundsätzliche Bedenken impliziert, die weder im Einklang mit der Einschätzung der Zulassungsbehörden stehen, noch von diabetologischen Experten geteilt werden. Die Deutsche Diabetes-Gesellschaft hat in diesem Sinne bereits im Jahr 2000 (bekräftigt 2004<sup>25</sup>) Stellung bezogen.**

#### **4) Kosteneffektivität**

In nationalen und internationalen Zulassungsverfahren (EMA, FDA) spielen weder Überlegenheit gegenüber einer (etablierten) Vergleichstherapie noch pharmakoökonomische Überlegungen eine Rolle. Diese Fragen sind zunehmend Gegenstand der Erörterung nach Marktzulassung und sollten von den zulassungsrelevanten Beurteilungskriterien abgegrenzt werden, bzw. dazu in bewussten und vernünftigen Bezug gesetzt werden.

Mittlerweile wurden in vielen Ländern Institute eingerichtet, die eine klinische und ökonomische Evaluation von diagnostischen und therapeutischen Verfahren zur Aufgabe haben, wobei sich zumeist die Frage nach der Erstattungsfähigkeit der jeweiligen Methoden oder Präparate anschließt. Dabei wird vorausgesetzt, dass die getroffenen Aussagen zu Arzneimitteln kurz nach Marktzulassung nur vorläufig sein können. Gegenstand wirtschaftswissenschaftlicher Forschung ist zudem die Fragestellung, ob allgemeine Marktmechanismen auf das Gesundheitswesen übertragbar sind, bzw. welche Einschränkungen hierbei gemacht werden müssen.

So gilt als fraglich, ob Marktmechanismen im Gesundheitswesen uneingeschränkt oder auch nur weitgehend funktionieren<sup>26</sup>. Die Gründe hierfür liegen u. a. in Organisation und Steuerung (KVen, Politik, Regulierung), geographischen Besonderheiten (Verfügbarkeit, Spezialisierung), aber vor allem auch an der besonderen Situation in der entsprechende Leistungen abgefragt werden (Krankheitserleben auf Patientenseite, Kompetenzasymmetrie). Gerade auch diese Punkte machen deutlich, dass eine Evaluation der Kosteneffektivität umfassende Aspekte der Gesundheitsversorgung auch und gerade jenseits der im Rahmen von streng standardisierten Studien gewonnenen Erkenntnisse mit einbeziehen muss.

Im Zusammenhang mit gesundheitsökonomischen Bewertungen ergibt sich in besonderer Weise die Notwendigkeit, neben einem rein medizinisch-wissenschaftlichen Wirksamkeitsnachweis wie er z. B. im Rahmen der Zulassungsstudien geliefert wird, therapeutische Erfahrungen unter Alltagsbedingungen einzubringen<sup>23</sup>. Der Erwerb eben dieser, breiten praktisch-therapeutischen Erfahrung und Erkenntnis nach der Zulassung darf nicht durch (auf der Grundlage unzureichender und einseitiger Methodik beschlossener) Verordnungseinschränkungen oder –verbote unmöglich gemacht werden. Ein praxis- und patientenrelevantes Bild der Leistungsfähigkeit (neuer) pharmazeutischer Produkte ist nur unter Einbeziehung vielfäl-

tiger Quellen zu erhalten. Die Beschränkung der Analyse auf eine Beurteilung der rein pharmakologisch-klinischen Wirksamkeit im Vergleich zu einer Referenzsubstanz ist lediglich die Ausgangsbasis für eine weitere Evaluation der tatsächlichen Therapiekosten. International ergeben sich hier methodisch verschiedene Ansätze (Kosteneffektivitätsanalysen, Kostennutzwertanalysen, Kostenminimierungsanalysen u. a.), gemeinsam ist allen diesen Verfahren jedoch, dass die reinen Präparatekosten in Bezug gesetzt werden zu übergeordneten Kostendimensionen (Ressourcenverbräuche, Umverteilungseffekte u.a.) und dass patientenorientierte Faktoren in die Analyse miteinbezogen werden (Patientenpräferenzen, Lebensqualität, qualitätskorrigierte Lebensjahre (QALY)).

Die Autoren des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) kommen in ihrem HTA-Bericht „Methoden zur vergleichenden Bewertung pharmazeutischer Produkte“<sup>17</sup> zu folgender Feststellung: „Modellierungen mittels Annahmen, d. h. die Schätzung, Extrapolation und statistische Zusammenführung von klinischen, epidemiologischen und ökonomischen Daten werden in allen Ländern regelhaft als Bestandteil der gesundheitsökonomischen Evaluation von Arzneimitteln akzeptiert oder sogar gefordert.“

**Dieser international akzeptierte Ansatz der Einbeziehung weiterer methodischer Vorgehensweisen neben RCTs wird methodisch vom IQWiG geradezu ins Gegenteil verkehrt. In seinem Methodenpapier<sup>27</sup> wird ausgeführt, dass das Institut „nur im Ausnahmefall auf nicht-randomisierte Interventionsstudien oder epidemiologische Untersuchungen bei der Effektivitätsbeurteilung zurückgreifen“ wird und diese Ausnahmen begründet sein müssen. Hier kommt erneut die ausgesprochene Fokussierung auf RCTs und eine a priori bestehende, weitgehende Ignorierung weiterer (und unter Umständen in einer spezifischen Fragestellung einzig aussagekräftiger) Datenquellen zum Ausdruck.**

## 5) Generelle methodische Bedenken

Im vorliegenden Fall ist hinsichtlich der Struktur und Aufgabe des IQWiG bzw. der definierten Prozesse zwischen IQWiG und G-BA, sowie letztlich hinsichtlich des Beschlussverfahrens des G-BA eine ausreichende Berücksichtigung der oben aufgeführten Erfordernisse nicht zu erkennen. Dies erscheint vor dem Hintergrund des internationalen Vergleichs methodisch befremdlich, ist aber vor allem in seiner Konsequenz für die therapeutische Wirklichkeit und Versorgungsqualität hochgradig bedenklich.

Dies gilt in besonderer Weise für die Therapie des Typ 2 Diabetes. Die Chronizität und Heterogenität des Krankheitsbildes erfordern eine differenzierte und individuell fortlaufend angepasste Therapie, die ohne verschiedene therapeutische Optionen, vor allem aber auch ohne Einbeziehung umfassender ärztlicher Kompetenz und Erfahrung nicht erfolgreich sein kann.

Der drohende Ausschluss der kurz wirksamen Insulinanaloga aus der Verordnungsfähigkeit bei Typ 2 Diabetes macht eine breite, praxisrelevante und langfristig orientierte Evaluation

dieser Substanzgruppe unmöglich und stellt eine in ihren negativen Folgen kaum abzuschätzende, inakzeptable Einschränkung des therapeutischen Repertoires in dieser Indikation dar.

**Beim IQWiG handelt es sich um eine Einrichtung, deren Arbeitsweise bereits als innovationsfeindlich und ideologisch<sup>14</sup> bezeichnet wurde, bzw. dessen Methodik Gegenstand vielfältiger, fachlicher Kritik von unterschiedlichster Seite<sup>12,13,14,15</sup> war. Es bestehen erhebliche Zweifel an der Eignung dieser Einrichtung, die oben skizzierten Fragestellungen angemessen und patientenorientiert beantworten zu können.**

## C) Medizinisch wissenschaftliche und ökonomische Betrachtung

### 1) Bedeutung der Stoffwechseleinstellung für Patienten mit Diabetes mellitus

Diabetes mellitus ist eine chronische Stoffwechselstörung, die primär durch erhöhte Blutzuckerwerte charakterisiert ist. Im Verlauf der Erkrankung treten in der Regel Schädigungen an den kleinen und großen Blutgefäßen (mikro- und makrovaskuläre Komplikationen) auf, die zu einer erheblichen Zunahme der Erkrankungshäufigkeit (Morbidität) und Sterblichkeit (Mortalität) sowie zu einer Reduktion der Lebensqualität bei betroffenen Patienten führen. Man unterscheidet zwei Hauptformen von Diabetes mellitus. Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 sind im Wesentlichen zeitlebens auf eine Insulinzufuhr von außen angewiesen, während Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 aufgrund unterschiedlicher pathogenetischer Prozesse meist erst im Verlauf der Krankheit insulinpflichtig werden.

Allen Diabetestypen gemeinsam ist der kausale Zusammenhang zwischen einer schlechten Blutzuckereinstellung und dem Auftreten von Folgekomplikationen. Diese Kausalität wurde in mehreren großen klinischen Studien belegt.

Die United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) wurde zwischen 1977 und 1991 bei 4209 Patienten mit Typ 2 Diabetes durchgeführt. Dabei konnten in Bezug auf die Blutzuckereinstellung folgende wesentliche Erkenntnisse gewonnen werden, die bis heute Gültigkeit besitzen:

- Der HbA<sub>1c</sub>-Wert als Maß für die längerfristige Stoffwechseleinstellung am Studienende war in der intensiv (orale Antidiabetika, Insulin) im Vergleich zur konventionell (Veränderungen bei der Ernährung) behandelten Gruppe um 0,9%-Punkte niedriger. Diese Differenz führte bei den intensiv behandelten Patienten zu einem Rückgang mikrovaskulärer Komplikationen an Augen, Nieren und Nerven (Retinopathie, Nephropathie und Neuropathie) um 25%<sup>28</sup>.
- In der UKPDS Post Monitoring Studie, in der Patienten der UKPDS 5 Jahre nachverfolgt wurden, zeigte sich darüber hinaus auch eine statistisch signifikante Senkung makrovaskulärer Ereignisse (tödliche und nichttödliche Herzinfarkte)<sup>29</sup>.
- Es gibt keinen Hinweis auf einen HbA<sub>1c</sub>-Schwellenwert für mikrovaskuläre Komplikationen außerhalb des normoglykämischen Bereiches<sup>30</sup>.

Das Fazit lautet: Je niedriger der HbA<sub>1c</sub>-Wert, umso geringer ist das Risiko für Diabetesbedingte Folgekrankheiten.

Auch in der Kumamoto-Studie wurde bei 110 Patienten mit Typ 2 Diabetes durch den Vergleich noch heute aktueller Therapieprinzipien (intensivierte mahlzeitenbezogene Mehrspritzen-therapie versus konventionelle Insulintherapie mit 1-2 Injektionen Verzögerungsinsulin) gezeigt, dass durch die bessere Blutzuckereinstellung über 6 Jahre Behandlungsdauer bei

der intensiviert behandelten Gruppe signifikant weniger mikrovaskuläre Folgekomplikationen auftraten<sup>31</sup>.

Ähnliche wegweisende Erkenntnisse wurden im Rahmen des Diabetes Control and Complication Trial (DCCT) gewonnen, der bei 1441 Patienten mit Typ 1 Diabetes die intensivierete mit der konventionellen Insulintherapie über einen Zeitraum von 6,5 Jahren verglichen hat.

In dieser Studie kam es innerhalb der Studiendauer in der intensiviert behandelten Gruppe im Vergleich zum konventionellen Insulintherapie-Arm zu einer fast 60%igen Reduktion der mikrovaskulären Komplikationen wie diabetische Retino-, Nephro- und Neuropathie – bedingt durch die bessere Blutzuckereinstellung (HbA<sub>1c</sub>-Reduktion)<sup>32</sup>.

Aus DCCT und der Nachfolgestudie EDIC (Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications), in der Patienten der DCCT über ca. 7 Jahre nachbeobachtet wurden, können weitere bedeutende und allgemeingültige Fakten abgeleitet werden:

- Das Risiko für makrovaskulär bedingte Ereignisse (Herzinfarkt, Schlaganfall, kardiovaskulärer Tod) wurde um 57% in der intensivierten Insulintherapie-Gruppe gesenkt. Diese Risikoreduktion ist größer als die Risikoverminderung durch eine aggressive Blutdruckbehandlung und Cholesterinsenkung in anderen Populationen<sup>33</sup>.
- Im menschlichen Organismus existiert offenbar ein „metabolisches Gedächtnis“. Das bedeutet, dass Phasen mit schlechter Blutzuckereinstellung Spuren im Organismus hinterlassen. Diese Spuren können als eine Art der Vorschädigung betrachtet werden, die additiv am Entstehungsprozess von Folgekomplikationen beteiligt sind. Diese Spuren können nicht mehr durch Phasen guter Blutzuckereinstellungen kompensiert werden, das heißt sie sind irreversibel<sup>34</sup>.

Alle diese Fakten und Erkenntnisse belegen nachdrücklich, wie wichtig eine gute Blutzuckereinstellung für Patienten mit Diabetes mellitus ist. Ein schlechter HbA<sub>1c</sub>-Wert bedeutet zunächst ein deutlich erhöhtes Risiko für Augen-, Nieren-, Nervenschädigungen bzw. Herzinfarkt, Schlaganfall, Amputationen und Gefäßverschlüsse. Darüber hinaus belegen sie, dass aufgrund des metabolischen Gedächtnisses von Anfang an und dauerhaft eine gute Stoffwechseleinstellung notwendig ist, um die oben erwähnten Spätschäden und Folgekomplikationen zu minimieren.

**Dazu muss den Therapeuten eine vielfältige Palette von Medikamenten zur Verfügung gestellt werden, um bei den Patienten individuell möglichst normnahe Blutzuckerwerte zu erzielen. Zu dieser Palette gehören unverzichtbar kurz wirksame Insulinanaloga. Es wäre daher medizinisch unverantwortlich, den Patienten bewährte Therapiemöglichkeiten zu entziehen.**

## **2) Postprandialer Blutzucker als eigenständiger Risikofaktor für kardiovaskuläre Mortalität**

Die Bedeutung von Blutzuckerwerten 1-2 Stunden nach einer Mahlzeit (postprandialer Blutzucker) sollte auf 2 Ebenen betrachtet werden.

Zunächst trägt der Anstieg des Blutzuckerspiegels nach der Mahlzeit zur Höhe des HbA<sub>1c</sub>-Wertes bei. Der HbA<sub>1c</sub>-Wert gilt als der klinische Parameter, der Auskunft über die Stoffwechselsituation (Blutzuckerwerte) der letzten 8-12 Wochen gibt. Der HbA<sub>1c</sub>-Wert setzt sich aus dem Blutzucker nach den Mahlzeiten und aus dem Blutzucker in Nüchternphasen zwischen den Mahlzeiten bzw. während der Nacht zusammen.

Untersuchungen an Patienten mit Typ 2 Diabetes haben gezeigt, dass der Beitrag postprandialer Blutzuckerwerte zum HbA<sub>1c</sub> umso größer wird, je näher der HbA<sub>1c</sub>-Wert dem Normbereich kommt<sup>35</sup>. Bei HbA<sub>1c</sub>-Werten unter 7% tragen postprandiale Blutzuckerwerte bei Patienten mit Typ 2 Diabetes mehr als 70% zur Entstehung des HbA<sub>1c</sub>-Wertes bei. An dieser Stelle sei daran erinnert, dass alle Fachgesellschaften sowie nationale und internationale Gremien einen HbA<sub>1c</sub>-Wert von 6,5% oder darunter als Ziel vorgeben<sup>36,37,63</sup>.

Dieser Zusammenhang wird auch deutlich beim Vergleich von Therapiekonzepten, die unterschiedliche Ansätze verfolgen. Strategien, die die postprandiale Blutzuckerregulation in die Insulintherapie mit einbeziehen sind Konzepten, die primär den Nüchternblutzucker als therapeutisches Ziel haben, bezüglich HbA<sub>1c</sub>-Senkung und anderer metabolischer Parameter signifikant und klinisch relevant überlegen<sup>38,39</sup>.

**Das bedeutet zunächst: Zur Vermeidung von Diabetes-bedingten Folgekomplikationen ist ein möglichst niedriger HbA<sub>1c</sub>-Wert anzustreben und bei niedrigen HbA<sub>1c</sub>-Werten tragen postprandiale Blutzuckerwerte überproportional zur Höhe dieser Werte bei.**

Unabhängig vom Beitrag zum HbA<sub>1c</sub>-Wert ist der postprandiale Blutzucker als eigenständiger Risikofaktor kardiovaskulärer Mortalität bzw. Gesamtmortalität bedeutsam.

Es gibt inzwischen zahlreiche epidemiologische Studien, die eine enge Korrelation von erhöhten postprandialen Glukosespiegeln und kardiovaskulärer Mortalität dokumentieren. Beispielhaft sollen hier DECODE (Studienpopulation 25.364) und die Funagata Studie (Studienpopulation 2.534) erwähnt werden, die eine enge Assoziation von kardiovaskulärer Sterblichkeit und erhöhten postprandialen Blutzuckerwerten zeigen<sup>40,41</sup>. Die Übersterblichkeit war umso größer, je höher die postprandiale Hyperglykämie war. Eine Korrelation von erhöhter Sterblichkeit und erhöhten Nüchternblutglukosewerten konnte in diesen Studien nicht nachgewiesen werden. Darüber hinaus konnte nachgewiesen werden, dass die isolierte postprandiale Hyperglykämie (ohne gleichzeitig erhöhte Nüchternblutglukose) mit einer fast gleichen Übersterblichkeit korreliert wie ein bekannter Diabetes mellitus<sup>42</sup>.

Für diese epidemiologischen Befunde lassen sich auch in interventionellen Studien Belege finden. Hier sei wiederum auf DCCT verwiesen (siehe oben), die aufzeigen konnte, dass bei gleichem HbA<sub>1c</sub> die Art der Insulintherapie großen Einfluss auf das Risiko zur Entwicklung von Spätkomplikationen hat. Konkret veränderte sich das diabetische Retinopathie-Risiko im intensivierten Insulintherapie-Arm mit guter Blutzuckereinstellung über 9 Jahre kaum, während bei konventioneller Insulintherapie im gleichen Zeitraum und einer Population mit gleichem HbA<sub>1c</sub>-Wert das Risiko erheblich höher war. Die Autoren der DCCT diskutieren dieses Faktum im Wesentlichen auf der Basis unterschiedlicher postprandialer Glukosespiegel: „For

example, the risk for complications may be more highly dependent on the extent of postprandial glycaemic excursions“<sup>43</sup>.

Eine weitere wichtige klinische Prüfung in diesem Zusammenhang ist die STOP-NIDDM Studie. Sie ist eine der ersten interventionellen Studien, die nachweisen konnten, dass die Senkung postprandialer Blutzuckerwerte atherosklerotische Marker verbessert und kardiovaskuläre Ereignisse reduziert. Die Behandlung mit Acarbose, einem Medikament, das ausschließlich zur Reduktion postprandialer Glukosespitzen nach einer Mahlzeit eingesetzt wird, verminderte über drei Jahre Behandlungsdauer das relative Risiko kardiovaskulärer Ereignisse um 53%<sup>44,45</sup>. Auch pathomechanistisch gibt es inzwischen differenzierte Modelle, die die Toxizität von Glukose für Blutgefäße belegen. Die gefäßschädigende Wirkung ergibt sich aus einer Kombination akuter und chronischer Effekte der Glukose. Die akute Hyperglykämie schädigt direkt die Gefäßwände, die unter anderem durch Prozesse wie oxidativen Stress und über Entzündungsfaktoren vermittelt werden<sup>46,47</sup>. Chronische Hyperglykämie trägt zu atherosklerotischen Veränderungen und Verdickungen der arteriellen Wände bei<sup>48</sup>. Dabei ist die Verdickung der Gefäßwände ein unabhängiger Prediktor der koronaren Herzerkrankung und des Schlaganfalls<sup>49</sup>. Auch in der STOP-NIDDM Studie (siehe oben) bewirkte die Anwendung von Acarbose bei Probanden mit gestörter Glukosetoleranz ein verzögertes Fortschreiten der Gefäßwandverdickung der Halsschlagadern im Vergleich zur Kontrollgruppe<sup>50</sup>. Ein bekannter Marker der Atherosklerose, die abnehmende Elastizität der Gefäßwände, korreliert ebenfalls signifikant mit der postprandialen Hyperglykämie bei 159 asymptomatischen Probanden<sup>51</sup>.

Weiterhin werden die die Gefäße auskleidenden Endothelzellen durch postprandiale Glukosespitzen nachhaltig in ihrer Funktion beeinträchtigt. Hier zeigte sich in einer Studie von Ceriello, dass der Einsatz des schnell wirkenden Insulinanalogons Insulinaspart im Vergleich zu Humaninsulin die endotheliale Dysfunktion durch eine niedrigere postprandiale Hyperglykämie minimiert<sup>52</sup>. Ebenso verbesserte Insulinaspart in einer weiteren Untersuchung bei Patienten mit Typ 2 Diabetes in der postprandialen Phase den myokardialen Blutfluss im Vergleich zu Humaninsulin<sup>53</sup>.

Die Evidenz zur Bedeutung des postprandialen Blutzuckers als unabhängiger und eigenständiger kardiovaskulärer Risikofaktor bei Diabetes mellitus ist inzwischen auf pathophysiologischer, epidemiologischer und interventioneller Ebene klar vorhanden.

**In diesem Zusammenhang wäre es bedenklich, Patienten kurz wirksame Insulinanaloge vorzuenthalten, da ihre Überlegenheit in Bezug auf die bessere Absenkung postprandialer Blutzuckerwerte gegenüber kurz wirksamen Humaninsulinen eindeutig nachgewiesen ist und somit die besten Werkzeuge darstellen, um Diabetes über diesen Parameter wirksam zu behandeln.**

### 3) Bedeutung der Lebensqualität für Patienten mit Diabetes mellitus

Typ 2 Diabetes manifestiert sich aus epidemiologischer Sicht bei den Patienten immer früher. Sprach man früher noch verharmlosend vom „Alterszucker“ ist mittlerweile eine alarmierende Zunahme von Typ 2 Diabetes bereits im Kinder- und Jugendalter zu beobachten. Viele Menschen stehen bei Diagnosestellung noch voll im Berufsleben. Diabetes mellitus ist eine chronische Erkrankung. Das heißt, dass viele Patienten nach der Diagnose Jahrzehnte mit der Erkrankung leben müssen, ohne dass derzeit eine Möglichkeit der Heilung besteht. In dieser Zeit zeigt der natürliche Verlauf des Diabetes eine kontinuierliche Progredienz, was bedeutet, dass eine fortwährende Anpassung und Erweiterung der Therapie notwendig ist, um dauerhaft eine gute Stoffwechseleinstellung zu erzielen und damit Folgekomplikationen möglichst zu vermeiden.

Dabei haben aber nicht nur die Lebensumstände einen Einfluss auf die Therapie - auch die Therapie kann die Lebensqualität und die Arbeitsfähigkeit maßgeblich mitbestimmen.

Bisherige Therapieprinzipien beruhten mangels Alternativen oft darauf, dass eine Therapie mit vorwiegend lang wirksamen Substanzen vorgegeben wurde, die dem einzelnen Menschen weitgehend seinen Lebensrhythmus und seine Mahlzeiten diktierte. Dies führte u. a. dazu, dass Menschen mit Diabetes teilweise nur schwierig in das normale Arbeits- und Gesellschaftsleben integriert werden konnten – unter Umständen sogar mit Folgen für die Sozialstruktur und die Psyche des Individuums. Diese Therapieansätze sind daher heutzutage weitgehend verlassen worden.

Aber erst moderne Entwicklungen wie schnell und kurz wirksame Insulinanaloga ermöglichen es, gleichzeitig den Forderungen nach Alltagstauglichkeit und einer guten Blutzuckereinstellung auch nach dem Essen gerecht zu werden. Dies soll folgendes Beispiel verdeutlichen:

Aufgrund der nach subcutaner Gabe erst nach und nach einsetzenden Wirkung von Humaninsulin wird in aktuellen Lehr- und Schulungsbüchern<sup>54,55,59,56</sup> sowie in Leitlinien<sup>57,58</sup> empfohlen, in der Regel ca. eine halbe Stunde vor dem Essen die richtige Insulindosis spritzen, damit die Blutzuckerwerte nach dem Essen nicht zu stark ansteigen. Wird aus Praktikabilitäts- oder Sicherheitsgründen kein Spritz-Ess-Abstand eingehalten<sup>59</sup> besteht auf der anderen Seite das Risiko, die international geforderten Zielwerte<sup>36</sup> (<145 mg/dl bzw. <8,0 mmol/l) für die Höhe des postprandialen Blutzuckerwertes deutlich zu überschreiten und damit wie oben beschrieben Folgeerkrankungen Vorschub zu leisten.

Ein berufstätiger Mensch mit Diabetes mellitus kann aber oft aufgrund der von ihm erwarteten Flexibilität weder den Beginn seiner ca. halbstündigen Mittagspause noch den Kohlenhydratgehalt der Mahlzeit (und damit die Insulindosis) sicher vorplanen. Damit besteht die Gefahr einer Fehldosierung, einer zu späten Insulingabe oder sogar der Situation, dass rechtzeitig gespritzt wurde, aber die Mahlzeit nicht eingenommen werden kann. Im letzteren

Fall würde der Mensch unterzuckern, die anderen Beispiele führen eher zu unkontrollierbaren Blutzuckeranstiegen.

Im Gegensatz dazu kann ein schnell und kurz wirksames Insulinanalogon wie Insulinaspart aufgrund seines früheren Wirkbeginns<sup>67,68,72,73,74</sup> ohne Spritz-Ess-Abstand direkt vor oder sogar nach Beginn der Mahlzeit<sup>79</sup> gespritzt werden. Die Mahlzeiten können so flexibel eingenommen werden.

Wenn eine Therapie auf Dauer nicht erfolgreich mit dem Alltag in Einklang gebracht werden kann, leiden darunter auch die Motivation des Patienten und die Bereitschaft, die Ratschläge des Arztes beständig umzusetzen (Compliance). Das kann u. a. dazu führen, dass vorher investierte Schulungszeit und verschriebene Medikamente nicht den vollen beabsichtigten Nutzen entfalten können. In letzter Konsequenz werden Bemühungen um die Stärkung der Selbständigkeit der Patienten (Empowerment) zunichte gemacht. Damit ist das Erreichen einer nahe-normalen Blutzuckereinstellung als Therapieziel gefährdet.

Treten daraufhin Folgeerkrankungen (ggf. verfrüht) auf, entstehen nicht nur massive zusätzliche Kosten für das Gesundheitssystem. Die Lebensqualität und die Arbeitsfähigkeit des jeweiligen Individuums kann sich bedeutsam einschränken, wenn er z. B. gezwungen ist, sich bei Nierenschädigung mehrmals pro Woche in die Abhängigkeit einer Dialysebehandlung zu begeben, ständig die Hilfe von Angehörigen und Fremden bei einer Sehverschlechterung bzw. Erblindung in Anspruch nehmen zu müssen oder wenn die Amputation von Gliedmaßen aufgrund von Durchblutungsstörungen erforderlich ist. Diabetes wird dann lebensbestimmend und gefährdet ganzheitlich den Zustand körperlichen, geistigen und sozialen Wohlbefindens.<sup>60</sup>

Aber nicht nur langfristige Folgeerkrankungen sondern auch akute Stoffwechselkomplikationen beeinträchtigen die Lebensqualität. So ist z.B. die Angst vor Unterzuckerungen auch bei Menschen mit Typ 2 Diabetes sehr verbreitet. Dies kann zu inadäquaten Maßnahmen wie vermehrtem Essen oder Insulindosisreduktion führen.<sup>61</sup> Schnell und kurz wirksame Insulinanaloga können hier gezielter eingesetzt werden als Humaninsulin: Gerade bei älteren Menschen kommt es immer wieder zu Appetitlosigkeit, Mahlzeiten werden mitunter schon nach dem ersten Bissen beendet. Wurde dabei vor dem Essen die volle Insulindosis verabreicht, droht eine Unterzuckerung. Der auch bei älteren Menschen gegenüber Humaninsulin erhaltene schnellere Wirkbeginn und die kürzere Wirkdauer kann sich hier bei Injektion nach dem Essen im Sinne erhöhter Therapiesicherheit auswirken.<sup>62</sup>

**Ziel einer zeitgemäßen Diabetestherapie muss es daher sein, die Lebensqualität und die Arbeitsfähigkeit bei Menschen mit Diabetes zu erhalten bzw. wiederherzustellen. Dieser Grundsatz findet sich dementsprechend auch in den relevanten Leitlinien zur Diabetesbehandlung.**<sup>36,63,37</sup>

#### 4) Internationale Leitlinien

Bei der Betrachtung der generell evidenzbasierten internationalen und jeweiligen nationalen Leitlinien zeigt sich die Gefahr, dass Deutschland sich in naher Zukunft von internationalen Therapiestandards in der Therapie des Diabetes mellitus abkoppelt.

Im Jahr 2005 veröffentlichte die „International Diabetes Federation“ (IDF), ein Gremium bestehend aus international renommierten, unabhängigen Diabetesexperten (mit Einbeziehung von betroffenen Patienten) die aktualisierte „Global Guideline for Type 2 Diabetes“. Das Gremium der IDF würde für Länder mit umfassender medizinischer Versorgung den allgemeinen Gebrauch von Insulinanaloga empfehlen<sup>36</sup>. Auch die Mitglieder der „American Association of Clinical Endocrinologists“ sehen in den 2002 publizierten „Medical Guidelines for the Management of Diabetes mellitus“ keine generellen Einschränkungen beim Einsatz von Insulinanaloga vor<sup>64</sup>. Die kanadischen Leitlinien für Typ 2 Diabetes aus dem Jahr 2003 definieren explizit spezifische Indikationen, bei denen der Einsatz von Insulinanaloga gegenüber Humaninsulin zu bevorzugen ist. Zu diesen Indikationen gehören erhöhte postprandiale Blutzuckerwerte, ein erhöhtes Risiko für Hypoglykämien sowie Gewichtszunahme unter Humaninsulin<sup>65</sup>. Auch die vom National Institute for Clinical Excellence (NICE) in England herausgegebenen „National Clinical Guidelines for Type 2 Diabetes“ sehen einen indikationsbezogenen Einsatz kurz wirksamer Insulinanaloga vor<sup>66</sup>.

**Zur Zeit ist Deutschland nach der Definition der IDF noch zu den Ländern mit umfassender medizinischer Versorgung für alle Bevölkerungsteile zu zählen. Im Zuge pharmakoökonomischer Nutzen- und Wirtschaftlichkeits-Bewertungen durch einseitige und unausgewogene Analysen und entsprechende Beschlüsse der Gesundheitspolitik besteht die Gefahr, dass zukünftig der breiten Bevölkerung moderne Therapien und Therapeutika vorenthalten werden, die in vergleichbaren Ländern zum Therapiestandard gehören. Zu diesen modernen Medikamenten zählen kurz wirksame Insulinanaloga.**

## 5) Stellenwert kurz wirksamer Insulinanaloga in der Therapie des Typ 2 Diabetes

### Insulinaspart

Insulinaspart ist ein schnell und kurz wirkendes Insulinanalogon, dessen Eigenschaften bezüglich Wirksamkeit, Wirkprofil und Verträglichkeit sowohl durch klinische Studien als auch durch die breite tägliche Anwendung bei Patienten mit Typ 1 und Typ 2 Diabetes gut dokumentiert sind.<sup>67,68</sup> Entwickelt wurden die schnell und kurz wirksamen Insulinanaloga in den 90er Jahren des letzten Jahrhunderts aufgrund des klinischen Bedarfs einer physiologischeren Wirkkinetik des Insulins. Subkutan gespritztes Humaninsulin wird nur deutlich verzögert im Fettgewebe resorbiert und gelangt damit im Vergleich zu den Verhältnissen bei Menschen ohne Diabetes viel zu langsam in den Blutkreislauf.

Die Molekülstruktur ist bei Insulinaspart bis auf den Austausch einer Aminosäure (Position B28) identisch zu Humaninsulin. Diese spezielle Strukturänderung führt zu einer deutlich

schnelleren Aufnahme von Insulinaspart im subkutanen Fettgewebe, wodurch der Insulinspiegel nach Injektion wie erwünscht rascher und höher ansteigt als nach der Anwendung von Humaninsulin. Daher gewährleistet die Therapie mit Insulinaspart als Mahlzeiten- und Korrekturinsulin sowie als Pumpeninsulin<sup>69</sup> eine Reihe von Vorteilen in der postprandialen Phase und in der gesamten Stoffwechselkontrolle. Gleichzeitig ist die Wirkdauer von Insulinaspart im Vergleich zu Humaninsulin kürzer, was Vorteile in der Steuerbarkeit und in Bezug auf die Therapiesicherheit bringt.

Eine moderne Insulintherapie sucht gezielt, (nur) das zu ersetzen, was dem Körper fehlt. Bei Menschen mit Typ 2 Diabetes produziert die Bauchspeicheldrüse in der Regel noch hinreichend Insulin, um eine gewisse Grundversorgung zu gewährleisten. Was aber nicht mehr ausreichend funktioniert, ist die kurzzeitige Bereitstellung von schnellen und hohen Insulinspiegeln zur Mahlzeit.<sup>70,71</sup> Dies führt zu einer verminderten Hemmung der Zuckerausschüttung aus der Leber und damit zu überhöhten Blutzuckerspiegeln. Um die dann drohenden (kostspieligen) Folgeschäden zu vermeiden gilt es frühzeitig, diese fehlenden hohen Insulinspiegel zu ersetzen. Besonders gut gelingt dies mit einem schnell und kurz wirksamen Insulinanalogon wie Insulinaspart.<sup>72,73,74,53</sup>

## Vorteile von Insulinaspart

Die Therapie mit schnell und kurz wirksamem Insulin zu den Hauptmahlzeiten nennt man supplementäre Insulintherapie (SIT). Bei Bedarf kann diese sinnvoll mit Verzögerungsinsulin über Nacht oder Metformin ergänzt werden.

Die Anwendung von Insulinaspart im Rahmen einer intensivierten bzw. supplementären Insulintherapie bieten folgende Vorteile, die durch klinische Studien überwiegend der Kategorie 1b nach EbM-Kriterien (s.o.) belegt sind:

- **Verbesserter HbA<sub>1c</sub>-Wert**

In einer klinischen Studie<sup>75</sup> bei 231 Menschen mit Typ 2 Diabetes wurde eine konventionelle Insulintherapie mit einer supplementären Insulintherapie mit Humaninsulin (+NPH-Insulin) und mit einer supplementären Insulintherapie mit Insulinaspart (+NPH-Insulin) verglichen. Dabei zeigte sich schon nach 3 Monaten, dass die Therapie mit Insulinaspart nicht mit den anderen beiden Therapiearmen vergleichbar war. In dieser Studie war eine HbA<sub>1c</sub>-Senkung von 0,91 (±1,00) %-Punkten (p=0,025) gegenüber 0,73 (±0,87) %-Punkten bei Humaninsulin sowie 0,65 (±1,10) %-Punkten bei humanem Mischinsulin jeweils gegenüber dem Ausgangswert zu beobachten.

- **Verbesserte postprandiale Blutzuckerwerte**

In mehreren klinischen Untersuchungen mit Patienten mit Typ 2 Diabetes zeigten sich für Insulinaspart gegen Humaninsulin signifikant bessere postprandiale Blutglukosewerte<sup>52,72,73,74</sup> Dies ist von besonderer Bedeutung, da es zunehmend Belege für ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre und andere Spätschäden bei erhöhten postprandialen Blutzuckerwerten gibt.<sup>31,42,76,77,78</sup> In einer placebokontrollierten Cross-Over-Studie zeigte sich für eine Behand-

lung mit Insulinaspart eine verbesserte Teilnormalisierung der eingeschränkten Herzmuskeldurchblutung bei Typ 2 Diabetes im Vergleich zu der Behandlung mit Humaninsulin.<sup>53</sup> Unter Berücksichtigung der in Kapitel 2) von Abschnitt B dargelegten Studienevidenz muss der postprandiale Blutzucker zweifelsohne als kausal hinreichend sicherer Surrogatparameter im Sinne von Kapitel 1.5 („Ermittlung patientenrelevanter Effekte und Größen“) des Methodenpapiers des IQWiG angesehen werden<sup>27</sup>.

**Es fehlt jegliche Begründung, warum dieses medizinisch wichtige Kriterium im Rahmen der IQWiG-Bewertungskriterien unberücksichtigt geblieben ist.**

- **Injektion unmittelbar vor der Mahlzeit**

Im Rahmen der Therapieführung bedeutet es für Patienten eine erhebliche Erleichterung, keinen Spritz-Ess-Abstand einhalten zu müssen und damit ist ein Gewinn an Lebensqualität verbunden.<sup>85</sup> In pharmakodynamischen und klinischen Studien im Cross-Over Design konnte belegt werden, dass Insulinaspart *ohne* Spritz-Ess-Abstand im Vergleich zu Humaninsulin *mit* Spritz-Ess-Abstand signifikant niedrigere postprandiale Glukosekonzentrationen zur Folge hatte.<sup>72,52,53</sup>

- **Postprandiale Injektion möglich**

In der Betreuung von Patienten mit Typ 2 Diabetes kann bei unzuverlässiger Mahlzeiteneinnahme eine postprandiale Insulingabe für die Sicherheit der Patienten von großer Bedeutung sein. In einer Behandlungsstudie im Cross-Over Design konnte nachgewiesen werden, dass die Injektion von Insulinaspart nach Beginn der Mahlzeit eine vergleichbar gute Blutzuckereinstellung im 7-Punkt Tagesprofil zur Folge hatte wie die Injektion unmittelbar vor der Mahlzeit<sup>79</sup>.

- **Erleichterte Gewichtskontrolle**

Die kurze Wirkdauer von Insulinaspart ermöglicht ein Auslassen von Zwischenmahlzeiten ohne erhöhtes Hypoglykämierisiko<sup>80</sup> und trägt somit durch eine potenzielle Kalorienreduktion zur Gewichtsregulation bei.

Ein signifikanter Gewichtsunterschied zu Gunsten der Insulinanaloga bestand im Vergleich einer supplementären Insulintherapie mit Insulinaspart und Insulindetemir gegen eine supplementäre Insulintherapie mit Normalinsulin und NPH-Insulin in einer multinationalen 26-wöchigen Studie bei insgesamt 505 Patienten mit Typ 2 Diabetes<sup>81</sup>, sowie in einer 22-wöchigen randomisierten kontrollierten Studie bei 395 Patienten mit Typ 2 Diabetes.<sup>82</sup> Zudem zeigte sich über 3 Monate bei im Rahmen einer supplementären Insulintherapie mit Insulinaspart behandelten Patienten eine Gewichtskonstanz gegenüber einer Gewichtszunahme von 0,5 kg bei mit humanem Normalinsulin behandelten Patienten bzw. 1,0 kg bei Patienten, die mit einer konventionellen Insulintherapie mit Human-Mischinsulin behandelt wur-

den.<sup>75</sup> Ein signifikanter Gewichtsunterschied ( $p=0,017$ ) zu Gunsten von Insulinaspart ließ sich auch beim Vergleich mit Humaninsulin (jeweils in Kombination mit Metformin) nachweisen. Nach 24 Wochen hatten die Patienten unter Insulinaspart im Mittel 0,3 kg an Gewicht abgenommen, während die mit Humaninsulin behandelten Patienten im gleichen Zeitraum dagegen um 0,5 kg zugenommen hatten.<sup>85</sup>

## 6) Ökonomische Betrachtung des Diabetes mellitus Typ 2

Inzwischen gibt es sehr valide Daten aus unterschiedlichen Quellen, mit deren Hilfe die Verteilung der Krankheitskosten bei Patienten mit Diabetes mellitus dargestellt werden kann.

Auf der Basis von ca. 27.000 Datensätzen der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) von Diabetes-Patienten der AOK Hessen des Jahres 2001 wurde die Kostenverteilung nach Kostenklassen im Vergleich zu einer Kontrollgruppe Nichtdiabetiker dargestellt (Ko-DiM-Studie)<sup>83</sup>. Dabei zeigte sich, dass zu Beginn der Erkrankung die direkten Kosten im Mittel bei 542 Euro pro Patient und Jahr liegen. Davon entfallen 251 Euro auf orale Antidiabetika und Insulin. Sobald Begleiterkrankungen und Folgekomplikationen auftreten steigen die Kosten auf 2507 Euro pro Patient und Jahr überproportional an. 50% der Kostensteigerung sind dabei auf stationäre Behandlungskosten zurückzuführen. Unberücksichtigt bleiben in diesem Kostenblock die indirekten Kosten, die durch Arbeitsunfähigkeit und Frühberentung entstehen. Die Kosten für die antidiabetische Therapie bleiben mit einem Anteil von ca. 10% unverändert. Wenn in der Analyse alle direkten und indirekten Diabetes-bedingten Krankheitskosten berücksichtigt werden, sinkt der Kostenanteil der antidiabetischen Medikation (orale Antidiabetika und Insulin) auf ca. 6,5%.

Ähnliche Relationen bei der Kostenverteilung wurden im Rahmen der CODE-2 Studie festgestellt. Hierbei wurden in Deutschland im Zeitraum eines Jahres die medizinischen, demographischen und ökonomischen Daten aus Krankenakten von 809 Patienten mit Typ 2 Diabetes ausgewertet<sup>84</sup>. Von den durch die GKV getragenen Gesamtkosten für die Behandlung der Typ 2 Diabetespatienten entfielen 50% auf die stationäre Behandlung, 13% auf die ambulante Behandlung und 27% auf Medikamente, wobei Diabetes-Medikationen (orale Antidiabetika und Insulin) nur 7% ausmachten. Die Kosten stiegen mit dem Komplikationsstatus vom 1,3fachen (keine Komplikationen) auf das 4,1fache (makro- und mikrovasculäre Komplikationen) der durchschnittlichen Ausgaben für in der GKV-Versicherte an.

Auch diese Studie zeigt, dass in erster Linie die diabetesbedingten Komplikationen und Folgekrankheiten für die hohen Kosten des Diabetes mellitus Typ 2 verantwortlich sind. Der Anteil der antidiabetischen Medikation an den Gesamtkosten ist vergleichsweise gering.

**Die Gefahr besteht, dass durch die Fixierung auf die Reduktion von Medikamentenkosten das eigentliche Ziel aus den Augen verloren wird, nämlich die Verhinderung von Begleiterkrankungen und Folgekomplikationen, die eigentlich kostenintensiven Faktoren des Diabetes. Hier erschließt sich durch eine hochwertige medizinisch-therapeutische Versorgung das größte Einsparpotenzial.**

## **7) Insulinaspart unter ökonomischen Gesichtspunkten**

Die Anwendung von Insulinaspart im Rahmen einer supplementären Insulintherapie wurde in der PHAZIT<sup>®</sup>-Studie untersucht.<sup>85,86</sup> Dabei wurden 615 Patienten mit Typ 2 Diabetes, die bislang unzureichend mit einer Kombination aus mehreren oralen Antidiabetika behandelt wurden, in zwei Gruppen aufgeteilt und jeweils im Mittel über 26 Wochen beobachtet. Die eine Gruppe erhielt Insulinaspart in Kombination mit Metformin, die andere Gruppe Humaninsulin mit Metformin. Dabei zeigte sich in beiden Gruppen eine hochsignifikante ( $p < 0,0001$ ) Verbesserung der Stoffwechseleinstellung mit einer HbA<sub>1c</sub>-Senkung von 1,72 ( $\pm 1,35$ ) Prozentpunkten gegenüber der Vorbehandlung mit oralen Antidiabetika. Im Vergleich mit der Kombination von Humaninsulin und Metformin war dieses Ergebnis allerdings mit einer signifikanten ( $p < 0,01$ ) Dosisreduktion von Insulinaspart um 16% gegenüber humanem Normalinsulin verbunden. Zusätzlich war eine Gewichtsabnahme unter Insulinaspart im Gegensatz zu einer Gewichtszunahme unter Normalinsulin bei gleicher Metformindosierung zu beobachten. Die Differenz war mit  $p = 0,017$  signifikant.

Sowohl der deutlich geringere Insulinverbrauch als auch die hier gezeigten Vorteile für Insulinaspart in Bezug auf das Körpergewicht und auch eine beträchtliche Reduktion des Spritz-Ess-Abstandes sind jeweils in Kosteneffektivitätsanalysen zu berücksichtigen. Zum Studienzeitpunkt unterschieden sich die direkten Kosten pro 0,5%-Punkt HbA<sub>1c</sub>-Reduktion nicht signifikant zwischen Insulinaspart und Humaninsulin.

**Zusammenfassend bedeutet dies, dass die Behandlung des Typ 2 Diabetes mit Insulinaspart sehr effektiv ist und nicht teurer als eine Behandlung mit Humaninsulin ist. Dabei bestehen aber deutliche Vorteile in Bezug auf die Entwicklung des Körpergewichts, die flexible Lebensführung (Spritz-Ess-Abstand), sowie niedrigere postprandiale Blutzuckerwerte.**

## D) Zu dem Beschlussentwurf im Einzelnen:

### 1. Ist die Regelung zur Verordnungsfähigkeit von Arzneimitteln nach einer Nutzenbewertung durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) im Richtlinienentwurf (Abschnitt I) sachgerecht?

Der neue Abschnitt I in den Arzneimittelrichtlinien (AMR) nimmt Bezug auf die Regelungen der §§ 139a, b, § 35b, sowie des § 92 SGB V. Die Formulierung des Abschnitt I 30. - 30.2 zitiert jedoch nur einen Auszug aus dem § 35b SGB V und betont so selektiv bestimmte Aspekte, wenngleich im Gesetz selbst weitere Inhalte für die Tätigkeit des IQWiG definiert sind. Daher sollten die AMR entweder das Gesetz vollständig zitieren oder auf die Wiedergabe des Gesetzestextes verzichten.

Bei der Ausgestaltung der Formulierung ist insbesondere darauf zu achten, dass die Eigenständigkeit der Beschlussfassung und Bewertung des G-BA hervorgehoben wird. Der vorliegende Entwurf erweckt durch seine Formulierung fälschlicherweise den Eindruck, dass der G-BA an die Empfehlung des IQWiG gebunden sei.

Eine faktische Bindung des G-BA an die Empfehlungen des IQWiG könnte sich ergeben, wenn beide Institutionen nach denselben Kriterien entscheiden. Dies kann anhand eines Vergleichs der Institutsmethodik des IQWiG mit der Verfahrensordnung des G-BA beurteilt werden. Die Verfahrensordnung des G-BA in der Fassung vom 20. September 2005 (veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 242 (S. 16 998) vom 24. Dezember 2005) enthält jedoch noch immer keine Regelungen zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln (vgl. § 8 der Verfahrensordnung G-BA). Unter entsprechender Heranziehung der Regelungen zur Entscheidungsfindung (§ 20 Absatz 2 Satz 2 und 3 der Verfahrensordnung des G-BA) gelangt man zu dem Schluss, dass aufgrund der Beschränkung des IQWiG auf Studien mit patientenrelevanten Endpunkten der Evidenzstufe 1 die Methodik des IQWiG mit der Praxis des G-BA nur mit der Einschränkung „soweit möglich“ übereinstimmt. Das bedeutet, dass der G-BA auf der Grundlage anderer Erkenntnisse entscheiden muss, wenn Studien höchster Evidenzstufe nicht verfügbar sind. Für den G-BA verbleibt mithin ein breites Entscheidungsspektrum, das sich auf die vom IQWiG nicht bewerteten Parameter bezieht. Eine Ergänzung der Verfahrensordnung um Kriterien für die Nutzenbewertung von Arzneimitteln gem. §92 Absatz 1 SGB V vor einer Beschlussfassung zur Änderung der AMR wäre nach Auffassung des BPI unbedingt notwendig gewesen.

Diese sollte insbesondere auch die Anforderungen der EU-Transparenzrichtlinie (Richtlinie 89/105/EWG des Rates vom 21.12.1988 betreffend die Transparenz von Regelungen der Preisfestsetzung bei Arzneimitteln für den menschlichen Gebrauch und ihre Einbeziehung in die staatlichen Krankenversicherungssysteme, ABl. Nr. L 40 vom 11.02.1989, S.8) berücksichtigen. Gemäß Artikel 7 Nr. 1 der Richtlinie, die hier entsprechend heranzuziehen ist, muss eine Entscheidung, eine Arzneimittelkategorie von dem staatlichen Krankenversicherungssystem auszuschließen, eine auf objektiven und überprüfbaren Kriterien beruhende Begründung enthalten und ist in einer geeigneten amtlichen Bekanntmachung zu veröffentlichen. Dementsprechend wäre eine Begründungspflicht des G-BA in der Verfahrensordnung vorzusehen. Dieser kann nur hinreichend entsprochen werden, wenn - wie bereits erwähnt - Entscheidungskriterien definiert werden. Eine Bezugnahme auf die Nutzenbewertung durch

das IQWiG – insbesondere im Hinblick auf die unterschiedlichen Bewertungskriterien – ist hier jedenfalls nicht ausreichend.

Aufgrund vorstehender Ausführungen werden folgende Änderungen des Beschlusstwurfes vorgeschlagen (Änderungsvorschläge kursiv markiert):

30.: Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln durch das IQWiG (§ 35b Abs. 1 **und 2 SGB V**)

30.1:

Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen bewertet **bei Beauftragung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss nach §139 b Absatz 1 und 2 SGB V** den Nutzen von Arzneimitteln. Nutzenbewertungen können für jedes erstmals verordnungsfähige Arzneimittel mit patentgeschützten Wirkstoffen sowie für andere Arzneimittel, die von Bedeutung sind, erstellt werden. **Sie sind in geeigneten Abständen zu überprüfen und erforderlichenfalls anzupassen. Bei Vorliegen neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse ist die Nutzenbewertung auf Antrag der Hersteller zu überprüfen.**

31. : **Berücksichtigung der Empfehlungen des IQWiG**

Der Gemeinsame Bundesausschuss kann die Verordnung von Arzneimitteln einschränken oder ausschließen, wenn nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse der therapeutische Nutzen, die medizinische Notwendigkeit oder die Wirtschaftlichkeit nicht nachgewiesen ist (§ 92 Abs.1 Satz 1 HS. 2 SGB V). **Er bewertet die medizinische Notwendigkeit und wirtschaftliche Ordnungsweise von Arzneimitteln nach § 92 Abs. 1 SGB V und hat in diesem Rahmen die Empfehlungen des IQWiG zu berücksichtigen.**

**2. Ist die Regelung zur Verordnungsfähigkeit kurz wirksamer Insulinanaloge zur Behandlung des Diabetes Mellitus Typ 2 in der Anlage 10 sachgerecht?**

**Vorabentscheidung für AMR**

1. Der G-BA beschließt prinzipiell sowohl über die Bildung von Festbetragsgruppen als auch über die Umsetzung von Verordnungseinschränkungen oder -ausschlüssen im Rahmen der Arzneimittelrichtlinien (auf die rechtlichen Erwägungen hinsichtlich der Entscheidung zu Therapiehinweisen und die möglichen Änderungen durch das Arzneimittel-Versorgungswirtschaftlichkeitsgesetz (AVWG) soll hier verzichtet werden). Bei der Auftragsvergabe kann daher bereits eine Vorentscheidung für eines der Steuerungsinstrumente getroffen werden. Da beim Auftrag A05-04 vom 22. Februar 2005, der Bewertung der kurz wirksamen Insulinanaloge, ohne bekannte Begründung eine Beschränkung auf die Indikation Typ 2 Diabetes mellitus vorgenommen worden ist, hat der G-BA gleichzeitig die Entscheidung gegen eine Regelung im Rahmen von Festbeträgen vorab getroffen. Die hier betrachtete Wirkstoffgruppe hat die Zulassung sowohl für Typ 2 als auch Typ 1 Diabetes. Eine reine Preisregelung, die über die Festbetragsregelung möglich wäre, wurde also von vorn herein durch den G-BA als Ergebnis ausgeschlossen. Dies könnte ver-

muten lassen, dass der G-BA bereits eine Änderung der AMR zum Ziel hatte.

2. Durch die Vorabentscheidung des G-BA, die Nutzenbewertung durch das IQWiG im Rahmen der AMR umsetzen zu wollen, treten zwingend einige Probleme auf, die das IQWiG nicht für den G-BA zu lösen im Stande ist. Zum einen kann sich das IQWiG laut Gesetz nur mit Nutzenbewertungen zu Arzneimitteln befassen. Eine wirtschaftliche Bewertung bspw. als Kosten-Minimierungs- oder Kosten-Nutzen-Analyse zur Berücksichtigung der Effizienz unterschiedlicher Therapieverfahren darf das IQWiG nicht vornehmen, muss aber durch den G-BA bereitgestellt werden. Obwohl das IQWiG den Begriff Nutzen nur unzureichend in seinen Methoden definiert hat (s. Methodenpapier, S. 32f.), gleichzeitig seine Analyse ausschließlich auf RCTs beschränkt, die zudem noch weiteren inhaltlichen Anforderungen hinsichtlich der zu analysierenden Endpunkte und der Studiendauer genügen müssen, unterliegt der G-BA nach §2 Absatz 1 Satz 3 dem Erfordernis, den ‚allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse‘ in seine Bewertung mit aufnehmen zu müssen. Das bedeutet zwingend, dass die Nutzenbewertung durch das IQWiG für den G-BA im Rahmen der Umsetzung in den AMR nur einen Anhaltspunkt bieten kann. Weitere Informationen auf der Basis eines umfassenden Health Technology Assessment (HTA), z.B. unter Berücksichtigung von Versorgungsstudien, Untersuchungen zur Lebensqualität etc., sind notwendig, um Verordnungseinschränkungen durch die AMR bzw. den G-BA vornehmen zu können. (siehe auch Kap. B4). Diesen Anforderungen ist der G-BA, nach den vorliegenden Informationen und ausweislich seines Anhörungsschreibens, das sich auf die Bewertung des IQWiG bezieht, nicht nachgekommen.

Dies bedeutet auch, dass der G-BA auch andere, niedrigere Evidenzklassen berücksichtigen muss, um eine Bewertung auf Basis des allgemein anerkannten Stands der medizinischen Erkenntnisse vornehmen zu können. Die Schlussfolgerung des IQWiG, dass es keine Studien gäbe, die einen zusätzlichen Nutzen der Insulinanaloga belegten, obwohl von 1017 eingereichten Fundstellen nur 7 Eingang in die Analyse gefunden haben, ist vor diesem Hintergrund sicher nicht zu rechtfertigen. Dies ist grundsätzlich auch aus der Verfahrensordnung des G-BA ableitbar, die sich zwar derzeit nicht auf Arzneimittel bezieht. Allerdings wäre es wenig nachvollziehbar für Arzneimittel andere Bewertungen anzuwenden, als sie für Medizinprodukte und z. B. im Krankenhaus angewendete Methoden Verwendung finden.

**Dabei ist zu berücksichtigen, dass der G-BA in diesem speziellen Fall allein durch die Form der Auftragsvergabe eine Entscheidung für das Instrument der AMR und damit auch für weitere zugrunde zu legende Informationen getroffen hat. Dies bedingt gleichzeitig aber auch, dass über die AMR faktisch keine preislichen Regelungen getroffen werden können. Damit entsteht die Situation, dass der aus Sicht des G-BA ungerechtfertigte Preis das Hauptproblem darstellt, die Arzneimittelrichtlinien gerade dieses Problem aber grundsätzlich nicht lösen können.**

## Arzneimittelpreisfindung

Arzneimittelpreise für verschreibungspflichtige Arzneimittel werden in Deutschland auf Basis der Arzneimittelpreisverordnung festgelegt. Für patentgeschützte Arzneimittel kann der Hersteller den Herstellerabgabepreis frei festlegen, während für patentfreie oder patentgeschützte festbetragsgeregelte Präparate die Preise auf Grundlage der Arzneimittelpreise der unter-

schiedlichen Arzneimittel einer Festbetragsgruppe gebildet werden. Eine eigene Preisgestaltung in Form einer Preisdifferenzierung nach Indikationen oder auf Basis von Kosten-Nutzen-Analysen ist im deutschen Gesundheitssystem auch im Rahmen der Arzneimittelrichtlinien nicht vorgesehen.

Dies hat zur Konsequenz, dass der G-BA in dem vorliegenden Fall vor das Problem gestellt ist, einerseits keine preislichen Anpassungen über die Festbeträge vornehmen zu können, allein weil nur eine Indikation der betrachteten Wirkstoffe ausgewählt worden ist. Dieser Punkt ist ja schon verschiedentlich vom Sachverständigenrat als Problem der 0 / 1 – Entscheidung bei der Festbetragsgruppenbildung angemerkt worden und trifft hier genauso zu. Andererseits wird auf dieser Basis aber auch ein mögliches Ergebnis des G-BA hinsichtlich der Nutzenbewertung vordeterminiert. Nur solange eine Kosten-Nutzenbewertung durch den G-BA zu dem Ergebnis kommt, dass wirklich keinerlei Zusatznutzen oder Ersparnis mit dem Einsatz der kurz wirksamen Insulinanaloga verbunden ist, kann ein vollständiger Verordnungsausschluss gegenüber Humaninsulin gerechtfertigt werden. Dies würde einem Pauschalurteil entsprechen, das voraussetzt, dass innerhalb der heterogenen Patientengruppe der Typ 2 Diabetiker, keine einzige Patientengruppe von den therapeutischen Vorteilen der kurzwirksamen Insulinanaloga profitiert.

In jedem anderen Fall müsste eine indikationsspezifische Preisdifferenzierung stattfinden, die, da innerhalb der AMR nicht umsetzbar, nur über die Definition von Therapiehinweisen vorgenommen werden kann.

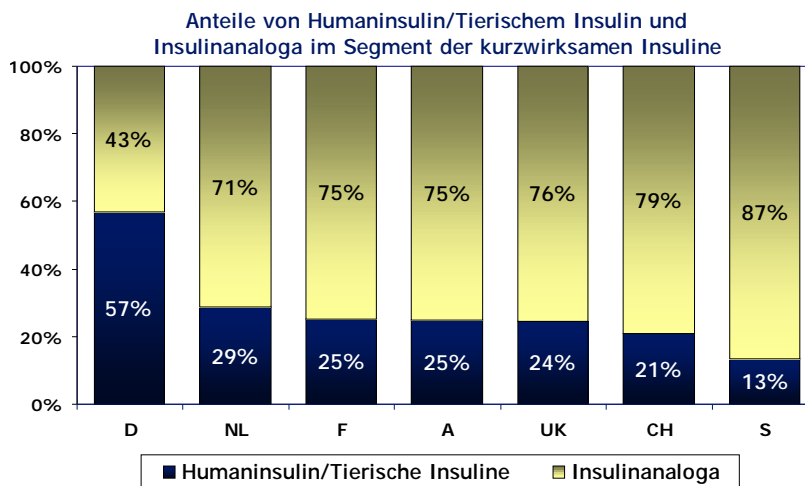
## Therapiehinweise

Da die Formulierung von Therapiehinweisen allerdings derzeit auf Basis des Urteils des Sozialgerichtes in Nordrhein-Westfalen zu Clopidogrel<sup>87</sup> rechtlich fragwürdig erscheint und das AVWG noch nicht in Kraft getreten ist, wird mit der vorliegenden Änderung der AMR eine suboptimale Lösung angestrebt, die sachlich nicht gerechtfertigt ist. Es wird der Eindruck erweckt, dass die Gesetzessystematik den Verordnungsausschluss der kurz wirksamen Insulinanaloga impliziert, obwohl sowohl das agenda-setting des G-BA als auch die unzureichende Bewertungslogik des IQWiG und die daraus resultierende fehlende Berücksichtigung des belegten Zusatznutzens für die Inhalte des vorliegenden Beschlussentwurfes verantwortlich sind. Dabei wird in Kauf genommen, wirksame Medikamente für die Versicherten der GKV bei der Neueinstellung vollständig auszuschließen.

## Internationaler Vergleich

Dies ist umso bedenklicher, wenn man die internationale Entwicklung betrachtet. In fast allen europäischen Ländern sind die Verordnungsanteile der kurz wirksamen Insulinanaloga deutlich höher als in Deutschland (Typ 1 und Typ 2). Es gibt offensichtlich in der internationalen Betrachtung gute Gründe, die über den Preis hinausgehen, für den Einsatz kurz wirksamer Insulinanaloga (siehe Kapitel C4).

## Kurzwirksame Insulinanaloga sind Standard bei unseren Nachbarn



Quelle: Berechnungen basierend auf Daten von IMS Health, Jahreswert 2005 (Basis: Absatz in Millionen Einheiten)



In Ziffer 31 des vorliegenden Vorschlags zur Änderung der Arzneimittelrichtlinien werden die oben gemachten Ausführungen zur Möglichkeit des G-BA, Verordnungsausschlüsse oder – einschränkungen vorzunehmen, bestätigt. Vor allem Ziffer 31 Satz 2 trifft jedoch den Sachverhalt nicht, da der G-BA lediglich auf der Grundlage der Nutzenbewertung des IQWiG keine Wirtschaftlichkeitsbetrachtung vornehmen kann, die er aber laut Gesetz vornehmen muss. Die vom IQWiG in der Nutzenbewertung berücksichtigten Studien sind alle zum Nachweis der Wirksamkeit und Sicherheit für das Zulassungsverfahren angelegt und per se auf „Non-Inferiority“ ausgerichtet. Ein hierbei nicht erbrachter Nachweis einer Überlegenheit ist somit kein Beweis für das Nicht-Vorhandensein einer Überlegenheit.

Auch patientenbezogene Aspekte wurden im IQWiG-Gutachten aufgrund der Beschränkung der betrachteten Studien nicht ausreichend berücksichtigt (Kotsanos et al.)<sup>88</sup>. Daher stellt sich in dem Verfahren die Frage, auf welcher Grundlage der G-BA seinen vorliegenden Beschluss hinsichtlich der Wirtschaftlichkeitsbetrachtungen getroffen hat.

Für den Abschnitt I der AMR ist daher eine Regelung in der Verfahrensordnung zu fordern, die den Aufgaben des G-BA entspricht und folglich auch die Anforderungen an gesundheitsökonomische Bewertungen nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse in Bezug auf die Wirtschaftlichkeit konkretisiert. Da durch diese Regelung massiv in die wirtschaftlichen Interessen der betroffenen Unternehmen eingegriffen wird, ist es im Rahmen der Planungssicherheit für die pharmazeutischen Unternehmen unerlässlich, diese Bewertungskriterien zu spezifizieren. Zudem muss Transparenz darüber hergestellt werden, aus welchen Gründen entweder Festbeträge oder die Arzneimittelrichtlinie als Steuerungsin-

strument gewählt werden. Dies hat erhebliche Konsequenzen für die beteiligten Unternehmen, da Verordnungsausschlüsse wie im vorliegenden Fall die Substanz eines Unternehmens angreifen, indem ein vollständiger Verlust eines Marktsegmentes droht. Bei Festbeträgen hingegen wird zunächst nur der Erstattungspreis der GKV abgesenkt. Das Unternehmen hat prinzipiell immer noch die Möglichkeit, den Preis in seiner bisherigen Höhe zu belassen. Die Differenz müsste dann durch die Patienten in Form von Zuzahlungen geleistet werden.

## Abschnitt I, Anlage 10

Der Abschnitt I soll durch die Anlage 10 ergänzt werden. Hier wird insbesondere der Verordnungsausschluss von Insulinaspart (ebenso wie Insulinglulisin und Insulinlispro) festgelegt. Wobei diese Wirkstoffe solange nicht verordnungsfähig sind, solange sie mit Mehrkosten im Vergleich zu kurz wirksamem Humaninsulin verbunden sind. Der Kostenvergleich erfolgt in diesem Fall auf Basis des Apothekenabgabepreises je internationale Einheit Insulin.

„Dies gilt nicht für Patienten, die zum Zeitpunkt des Inkrafttretens dieser Richtlinie mit den oben genannten Wirkstoffen behandelt werden, wenn die Patienten stoffwechselstabil adäquat eingestellt sind und patientenindividuelle Gründe einer Umstellung entgegen stehen.“

Diese Regelung verbindet gleich mehrere Nachteile miteinander, die insgesamt dazu führen, die Formulierung abzulehnen:

## Einschränkung der Entscheidung auf Arzt und Patientenseite

1. Wie bereits ausgeführt, hat der G-BA mit seinem Auftrag A05-04 an das IQWiG bereits eine Vorentscheidung gegen die Anwendung der Festbetragsregelung auf die oben aufgelisteten Wirkstoffe getroffen. Dies hängt unmittelbar mit der Marktsituation und der Festbetragsgruppenbildung für Humaninsuline zusammen. Die Anwendung der Festbetragsystematik auf die Wirkstoffe der Humaninsuline und Insulinanaloga hätte möglicherweise höhere Preise in den entsprechenden Gruppen zur Folge gehabt. **Damit wird aber auch deutlich, dass der G-BA die Nutzenbewertung als Instrument zur Einschränkung der von Verordnungen unter dem Primat des Sparens bewusst einsetzt.** Mit dieser Vorentscheidung wurden jedoch gleichzeitig sowohl die Wahlmöglichkeiten der Versicherten/Patienten, der behandelnden Ärzte als auch der betroffenen Unternehmen in unzumutbarer Weise eingeschränkt.
2. Die Patienten haben im Unterschied zu einer Festbetragsregelung keine Wahlmöglichkeit, um beispielsweise in Form von Aufzahlungen weiterhin die entsprechende Therapie wählen zu können, sofern die Unternehmen nicht den Preis absenken.
3. Die verordnenden Ärzte haben nicht mehr die Möglichkeit, millionenfach bewährte Therapien und Wirkstoffe einzusetzen, obwohl sie in der Vergangenheit gute Erfahrungen mit diesen Präparaten gemacht haben. Selbst in den DMP, die ebenfalls vom G-BA verabschiedet worden sind, werden die hier betroffenen Wirkstoffe unter Berücksichtigung von patientenindividuellen Gründen für bestimmte Patientengruppen zugelassen. Ein vollständiger Verordnungsausschluss bedeutet, dass den Ärzten letztlich nur die Möglichkeit verbleibt, bewährte, innovative Insulinanaloga auf Privatrezept zu verschreiben. Dies

führt zu einer Zweiklassen-Medizin und zu einer Versorgungswirklichkeit, die letztlich vom Einkommen der Patienten abhängig ist.

4. Die Arzneimittelrichtlinien sehen in den Punkten A.3, B.8 und C.10 vor, dass die Verordnung sich an dem medizinischen Fortschritt zu orientieren hat und der Versicherte einen Anspruch auf eine Versorgung nach den Regeln der ärztlichen Kunst auf Basis des Standes der medizinischen Erkenntnis hat. Die internationale Leitlinie der International Diabetes Federation sieht mittlerweile die Therapie mit kurz wirksamen Insulinanaloga als geeignete Option um die geforderten Therapieziele zu erreichen. Ein Verordnungs-ausschluss würde die Versicherten von einer modernen Insulintherapie ausschließen. Selbst in den Disease Management Programmen, die vom G-BA für Typ 2 Diabetiker verabschiedet worden sind, wird die Möglichkeit vorgesehen, auf Basis einer informierten Entscheidung Insulinanaloga einzusetzen. Diese Regelung fällt immer noch weit hinter den internationalen Standard zurück und ist sicher verantwortlich für den verhältnismäßig geringen Anteil der Insulinanaloga an der Versorgung der Typ 2 Diabetiker in Deutschland.

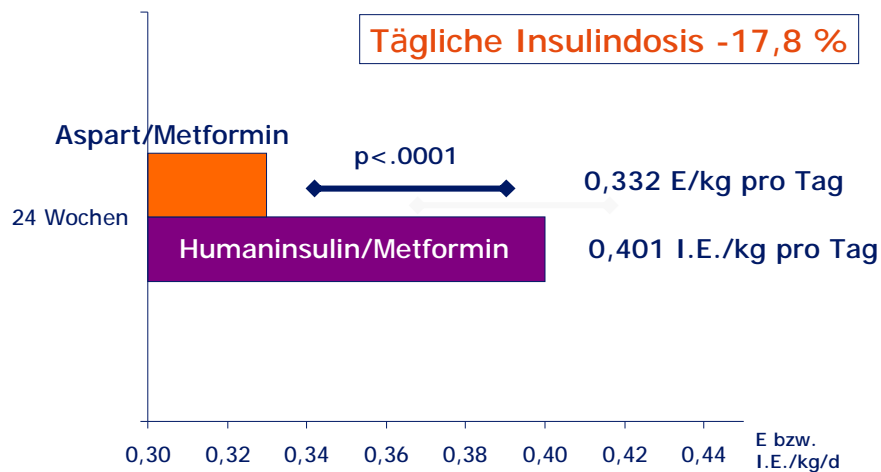
## **Keine Berücksichtigung der Wirtschaftlichkeit**

5. Der Bezug auf den Apothekenabgabepreis ist zudem nicht sachgerecht, da die unterschiedlichen Zwangsrabatte für Hersteller jeweils auf den Herstellerabgabepreis bezogen werden und sich nicht im Apothekenabgabepreis widerspiegeln. Für einen Vergleich der Mehrkosten müssen jedoch notwendiger Weise die Erstattungen durch die GKV herangezogen werden.
6. Der Verweis auf die Mehrkosten gegenüber kurz wirksamem Humaninsulin bedeutet in der Konsequenz, dass der G-BA keinerlei Wirtschaftlichkeitsbetrachtung gegenüber dem IQWiG Gutachten vorgenommen hat. Zudem wurde kein Zusatznutzen der Analogä gegenüber Humaninsulin akzeptiert. Zum einen hängen die Kosten einer Therapie nicht nur vom Preis eines Arzneimittels ab, sondern auch von der eingesetzten Menge und den therapeutischen Effekten. So kann im einfachsten Fall alleine eine reduzierte Verbrauchsmenge durch eine veränderte Compliance der Patienten oder die Möglichkeit einer zielgenaueren Dosierung dazu führen, dass sich die Therapiekosten verändern. Sollte die Therapie zudem positive Effekte aufweisen, so könnten auch die veranlassten Leistungen oder Kosten (Krankenhaus, Arbeitsunfähigkeit, Rehabilitation, etc.) gegenüber der Standardtherapie reduziert werden. Dazu gehört aber auch, dass der G-BA die Relevanz der einzelnen Kostenarten für seine Entscheidungsfindung definiert. Der Zusatznutzen der Therapie ergibt sich auch aus der Verbesserung der Lebensqualität für die Patienten. Lebensqualität lässt sich eher außerhalb randomisierter Studien im Rahmen der Versorgungsforschung messen. Die Phazit<sup>®</sup>-Studie<sup>86</sup> der Firma Novo Nordisk bietet überzeugende Anhaltspunkte, dass die Insulinmenge bei Verwendung von Insulinaspirt niedriger ist als bei Humaninsulin. So konnte in der Studie gezeigt werden, dass die Patienten um ca. 18% weniger Insulin benötigen als die Patienten der Vergleichsgruppe mit Humaninsulin. Bezieht man den 16%-igen Zwangsabbatt des Jahres 2004 mit ein, ergeben sich faktisch keine Preisunterschiede gegenüber Humaninsulin. Zudem konnte eine signifikante Gewichtsreduktion bei den behandelten Patienten gezeigt werden, die einen erheblichen Zusatznutzen für die Patienten bedeutet.

Phazit

## Weniger Insulinverbrauch unter Analoga

(pp Population n=490)

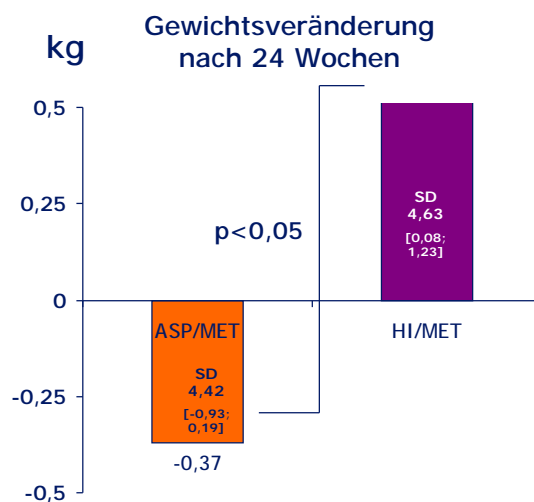


Source: Phazit-Studie, Lundershausen et al., DDG 2005, Poster 210

Phazit

## Günstiger Gewichtsverlauf unter Analoga

(pp Population n=490)



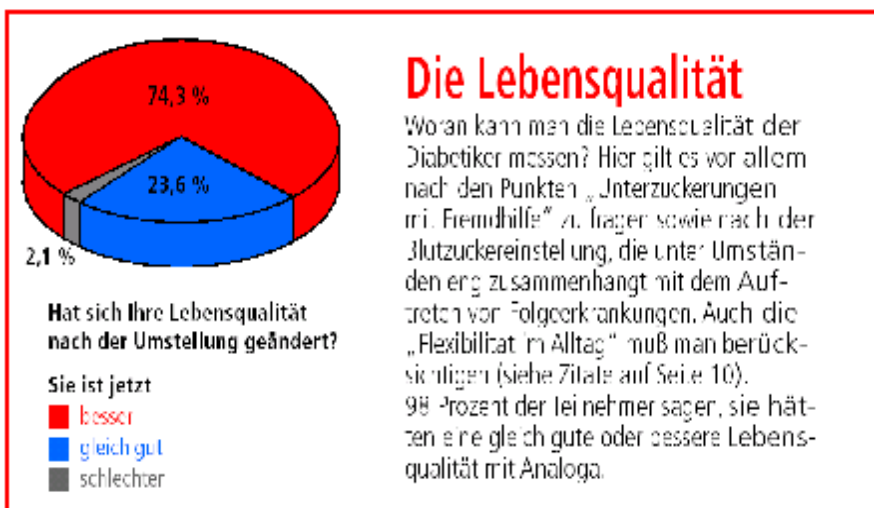
Source: Phazit-Studie, Lundershausen et al., DDG 2005, Poster 210; ; ASP/MET Aspart/Metformin; HI/MET Humaninsulin/Metformin

Unterstützt wird diese Aussage durch eine Analyse von IMS-Health Daten aus dem Disease Analyser<sup>®89</sup>. In diesem System, das die Versorgung von Patienten im niedergelassenen Bereich dokumentiert, wurde eine Analyse für Diabetes Typ 2 Patienten bezüglich Ihrer verordneten Tagesdosen durchgeführt. Die Auswertung des Klientels der 20-50-jährigen Patienten, die seit mind. 2 Jahren eine Insulintherapie mit kurzwirksamen Humaninsulinen oder Insulinanaloga erhalten, ergab, dass die Gruppe der Analogaverwender 9% weniger Insulineinheiten pro Tag bei einem durchschnittlich ebenfalls um 9% niedrigerem Größen-Gewichts-Index (BMI) benötigen.

**Aus diesen Gründen muss der G-BA den Begriff der Mehrkosten genau definieren, da ein Verordnungsausschluss auf Basis der Apothekenabgabepreise nur eine unzureichende Maßgröße darstellt.**

Die im Beschlussentwurf vorgesehene Regelung bedeutet den Verordnungsausschluss eines als unbestritten wirksam angesehenen Medikamentes durch den G-BA zu Lasten der Versorgung der Versicherten der GKV, ohne dass der zusätzliche Nutzen oder Wirtschaftlichkeit der Behandlung ausreichend geklärt wären. Dieser Ausschluss findet zudem entgegen internationaler Empfehlungen statt.

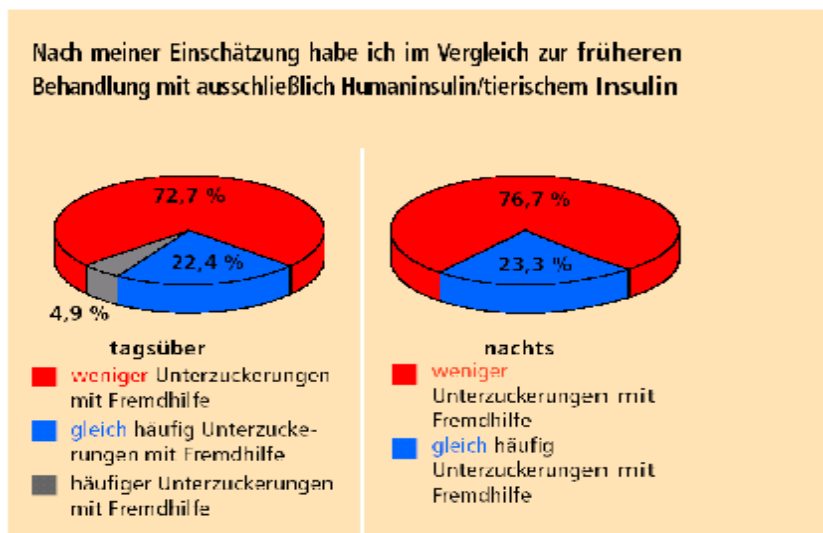
Des Weiteren sprechen die Ergebnisse aus Patientenumfragen<sup>90</sup> eindeutig für einen zusätzlichen Nutzen der betrachteten Wirkstoffgruppe. Patientenmeinung zählt offensichtlich nicht, denn die Umfrageergebnisse sprechen eine deutliche Sprache:



Quelle: Diabetes-Journal 7/2005; Befragung von 2.500 Lesern



## Mehr Sicherheit durch weniger Unterzuckerungen



Quelle: Diabetes-Journal 7/2005; Befragung von 2.500 Lesern

## Ausgabenentwicklung laut AMR 2005

Betrachtet man die Ausgabenentwicklung im Bereich der Antidiabetika auf Basis des Arzneiverordnungsreports (AMR), so zeigt sich, dass im Jahre 2004 eine rückläufige Ausgabenentwicklung gegenüber 2003 zu verzeichnen war. Dieser Ausgabenrückgang war nach Aussage der Autoren im Wesentlichen durch die Änderung der Arzneimittelpreisverordnung hinsichtlich der Apothekenvertriebsspanne bedingt (AVR S. 369)<sup>91</sup>. Dennoch hat auch die Höhe der Strukturkomponente im Diabetesbereich einige Aussagekraft. Während im Gesamtmarkt eine Strukturkomponente von 23% zu verzeichnen war, betrug die Strukturkomponente im Diabetesbereich lediglich 4,4 %. Hierbei sind Typ 1 und Typ 2 Diabetes ebenso zusammen gefasst wie orale Antidiabetika und die verschiedenen Insuline. Diese Strukturkomponente wird auf Basis der Bruttokosten berechnet.

Alleine der 6%-ige Herstellerrabatt auf patentgeschützte Arzneimittel bedeutet bereits eine Korrektur der Strukturkomponente über die Preisentwicklung im Markt der Antidiabetika. Ein Vergleich auf Basis der Apothekenabgabepreise vermittelt hier einen falschen Eindruck der Ausgabenentwicklung. Gleichzeitig verzeichnet der Markt aber einen Rückgang der Verordnungen um 5,7%, einen Rückgang des Wertes der Verordnungen um 5,6 % und einen Preiseffekt von -9,6 %. Bezogen auf den Gesamtumsatz ergibt sich ein Wert von -11% gegenüber 2003. Allein diese Zahlen zeigen, dass der Diabetes Bereich in den vergangenen Jahren nicht zum Ausgabenanstieg im Arzneimittelbereich beigetragen hat. Vielmehr steht zu vermuten, dass gerade die gezielte und wirtschaftliche Verordnung im Rahmen der DMP dazu beigetragen hat, die Umsatzentwicklung zu beeinflussen.

## Verletzung des Gleichheitsgrundsatzes

Die zur Anhörung gestellte Regelung verletzt den Gleichheitsgrundsatz (Art. 3 Abs. 1 Grundgesetz – „GG“). Nach dem Vorschlag des G-BA gilt der Ausschluss von der **Verordnungsfähigkeit** nicht für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, die zum Zeitpunkt des Inkrafttretens der Anlage 10 mit kurzwirksamen Insulinanaloga behandelt werden, „wenn die Patienten stoffwechselstabil adäquat eingestellt sind und patientenindividuelle Gründe einer Umstellung entgegenstehen.“ Die fortgesetzte Anwendung von kurzwirksamen Insulinanaloga wird also nicht nur mit der stoffwechselstabilen Einstellung der Patienten, sondern auch mit „patientenindividuellen Gründen, die einer Umstellung entgegenstehen“, begründet. Gleiches muss auch für neu einzustellende Patienten gelten, die je nach der persönlichen Situation in gleicher Weise wie bei „Altpatienten“ therapeutische Vorteile durch den Einsatz der kurzwirksamen Insulinanaloga haben könnten.

## Ungenutzte Datenquellen

Im Unterschied zu anderen Indikationsgebieten, besteht im Bereich Diabetes Typ 2 eine hervorragende Datenbasis, die zu Zwecken der Versorgungsforschung genutzt werden kann. Im Rahmen der Disease Management Programme (DMP) wurden Millionen Patienten einheitlich und regelmäßig über mittlerweile einige Jahre dokumentiert. Statt zur Bewertung des Nutzens auf unangemessene, nicht vorliegende RCTs zu verweisen, sollten die Krankenkassen und der G-BA die bestehenden Daten nutzen, um gesundheitsökonomische Analysen zur Bewertung der kurz wirksamen Insulinanaloga durchzuführen, anstatt vorschnell einen Verordnungsschluss zu Lasten der Patienten zu beschließen. Es verwundert einigermaßen, dass die Krankenkassen bereit sind im Rahmen der DMPs Einschreibepauschalen und Dokumentationspauschalen bis zu 450,- € zu bezahlen, aber nicht bereit sind, den Patienten eine innovative Therapie anzubieten, die lediglich mit 90,-€ Mehrkosten verbunden wäre.

## E) Fazit:

Kurz wirksame Insulinanaloga, die in vielen internationalen Leitlinien als die Option zur Erreichung der vorgegebenen Therapieziele gesehen werden, ermöglichen Menschen mit Typ 2 Diabetes eine differenzierte und individuell angepasste Therapie. Durch die möglichst nahe Imitation der Insulinausschüttung beim gesunden Menschen, wird eine bestmögliche Stoffwechseleinstellung erreicht. Die Evidenz zur Bedeutung des postprandialen Blutzuckers als Risikofaktor für Folgeerkrankungen ist überzeugend. Durch ein Pauschalurteil würde, die Heterogenität der Typ 2 Diabetes Patientengruppen vernachlässigend, allen Patientengruppen der therapeutische Vorteil der kurzwirksamen Insulinanaloga vorenthalten. Der Beschluss würde kategorisch die Einsatzoptionen für eine komplette Wirkstoffgruppe unterbinden und stellte damit einen massiven Eingriff in die Therapiefreiheit des Arztes dar. In diesem Zusammenhang wäre es hochgradig bedenklich, Patienten kurz wirksame Insulinanaloga vorzuenthalten. 134 Mio. definierte Tagesdosen laut Arzneiverordnungsreport 2005<sup>91</sup> untermauern die positive Akzeptanz der Insulinanaloga bei Ärzten und Patienten.

**Der BPI beantwortet die auf Basis der oben dargelegten Argumente die beiden vom G-BA im Änderungsentwurf der Arzneimittelrichtlinien aufgeworfenen Fragen eindeutig mit „nicht sachgerecht“.**

## Begründung:

1. Die Regelung zur Verordnungsfähigkeit von Arzneimitteln nach einer Nutzenbewertung durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) im Richtlinienentwurf (Abschnitt I) ist aus folgendem Grund nicht sachgerecht:
  - Ø Da das IQWiG nur die Nutzenbewertung durchführen kann, obliegt es dem G-BA eine wirtschaftliche Bewertung zu erbringen. Dabei muss der G-BA den allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse berücksichtigen. Die Nutzenbewertung des IQWiG stellt alleine keine ausreichende Entscheidungsbasis dar, da sie nicht den allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse abbildet. Zudem sind die Entscheidungskriterien für den G-BA für die Nutzenbewertung von Arzneimitteln noch nicht definiert. Der Entscheidungsprozess und dessen Überprüfbarkeit stehen - insbesondere mangels objektiv überprüfbarer Entscheidungskriterien überdies im Widerspruch zu den Regelungen der EU-Transparenzrichtlinie.
2. Die Regelung zur Verordnungsfähigkeit kurz wirksamer Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes Mellitus Typ 2 in der Anlage 10 ist nicht sachgerecht:
  - Ø Die indikationsbezogene Auftragsvergabe durch den G-BA antizipiert bereits die Art der Entscheidung des G-BA und beschränkt mithin von vorneherein die Umsetzungsmöglichkeiten des G-BA.
  - Ø Das IQWiG hat den ihm gestellten Auftrag der wissenschaftlichen Bewertung des Zusatznutzens von kurz wirksamen Insulinanaloga nicht ausreichend ausgeführt. Durch die willkürliche Beschränkung auf RCTs, den Ausschluss von Versorgungsstudien und die unzulässige Verbundung mit bereits in der Zulassung abschließend bewerteter Kriterien, erfüllt der Endbericht nicht die Anforderungen an eine umfassende wissenschaftliche und die Versorgungsrealität abbildende Nutzenbewertung.

- Ø Die Aufnahme der kurz wirksamen Insulinanaloge in die Anlage 10 führt zu einer Einschränkung der Handlungsmöglichkeiten sowohl der Ärzte, der Patienten und der Hersteller. Die Ärzte können millionenfach gut bewährte Präparate nicht mehr verordnen, Patienten haben nicht die Möglichkeit durch Aufzahlungen das gewünschte Präparat zu erhalten und die Hersteller können, aufgrund der indikationsbezogenen unterschiedlichen Erstattungspreise ihre Preise nicht variieren. Die AMR ist daher als Instrument der Preisstellung nicht sachgerecht.
- Ø Nach §2 Absatz 1 Satz 3 SGB V hat der Versicherte Anspruch auf den allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse. Dies wird vom IQWiG, unter Negierung der Praxis und der Erfahrungen in anderen europäischen Ländern, den deutschen Patienten verweigert.
- Ø In die Bewertung des G-BA sind keine Wirtschaftlichkeitsberechnungen eingeflossen. Um eine Einschätzung der Zusatzkosten vornehmen zu können, müssen auch Faktoren, wie Tagesdosen oder Folgekosten der Therapie berücksichtigt werden.
- Ø Insgesamt wurde die Sicht der Patienten, die aktiv in ihre Therapie eingebunden sind, in keiner Weise berücksichtigt.

**Der BPI weist daher auf Basis der vorliegenden Argumente den Entwurf des G-BA zur Einschränkung der Verordnungsfähigkeit der kurz wirksamen Insulinanaloge als nicht sachgerecht zurück.**

Berlin, 30.März 2006



Prof. Dr. Barbara Sickmüller  
Stellvertretende Hauptgeschäftsführerin



Christine Lietz  
Justiziarin

## F) Referenzen

- <sup>1</sup> **Jönson Bengt.** Comments on Methods IQWiG; Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. VFA Gutachten Januar 2006
- <sup>2</sup> **Kurtzhals P, Schäffer L, Sorensen A, Kritensen C, Jonassen I, Schmid C and Trüb T.** Correlations of Receptor Binding and Metabolic and Mitogenic Potencies of Insulin Analogs Designed for Clinical Use. *Diabetes* 2000; 49: 999-1005
- <sup>3</sup> **Heinemann L, Chantelau EA, Starke AAR,** Pharmacokinetics and pharmacodynamics of subcutaneously administered U40 and U100 formulations of regular human insulin; *Diab. Metab.* 1992; 18: 21-24
- <sup>4</sup> **Indelka G, Heinemann L, Berger M, Frenck W, Chantelau E.,** Effect of insulin concentration, subcutaneous fat thickness and skin temperature on subcutaneous insulin absorption in healthy subjects. *Diabetologia* 1994; 37: 377-380
- <sup>5</sup> **Chantelau E, Heinemann L,** Insulin analogues – not faster than U40 regular human insulin? *Diab Res Clin Pract* 1993; 21: 201-202
- <sup>6</sup> **Polaschegg E.** “Effect of physicochemical variables of regular insulin formulations on their absorption from the subcutaneous tissue”, *Diab Res Clin Pract* 1998; 40: 39-44
- <sup>7</sup> **Altman DG, Bland JM,** Absence of evidence is not the evidence of absence. *BMJ* 1995; 311: 415.
- <sup>8</sup> **Prof..Dr. Dr. Rheinhard Rychlik,** Nutzenbewertung von Arzneimitteln - zehn Fallbeispiele - , BPI-Broschüre, erste Auflage 2005
- <sup>9</sup> **Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA, Haynes RB, Richardson WS.** Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ* 1996; 312 (7023):71-2
- <sup>10</sup> Verordnung über die Anwendung der Guten Klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln zur Anwendung am Menschen. Bundesgesetzblatt Jahrgang 2004; Teil I Nr. 42
- <sup>11</sup> Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Kurz wirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Abschlussbericht; Version 1.0
- <sup>12</sup> Deutsche Diabetes-Gesellschaft (DDG): Stellungnahme des Ausschusses Pharmakotherapie der DDG zum “Vorbericht Kurz wirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes” des IQWiG. Internet ([www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de](http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de)); Zugriff 23.02.06
- <sup>13</sup> **Kulp W, Greiner W, Graf von der Schulenburg J-M.** Nutzenbewertung von Arzneimitteln durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am Beispiel der Statine. *Perfusion* 2005; 18:316-320

<sup>14</sup> **Letzel H.** Das deutsche „Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen“ (IQWiG) im Spiegel seines Auftrages und seiner Aktivitäten. Pharm. Ind. 2005; 67: 1399-1412

<sup>15</sup> **May U, Münchberg F.** Grenzen der Nutzenbewertung von Arzneimitteln. Teil 1. Pharm. Ind. 2005; 67:517-522

<sup>16</sup> **Muhlhauser I, Sawicki PT, Blank M, Overmann H, Richter B, Berger M.** Reliability of causes of death in persons with Type I diabetes. Diabetologia. 2002 Nov; 45(11):1490-7

<sup>17</sup> Methoden zur vergleichenden Bewertung pharmazeutischer Produkte. Deutsche Agentur für Health Technology Assessment des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information: 1. Auflage 2005

<sup>18</sup> **Begg C, Cho M, Eastwood S, Horton R, Moher D, Olkin I, Pitkin R, Rennie D, Schulz KF, Simel D, Stroup DF.** Improving the quality of reporting of randomized controlled trials. The CONSORT statement. JAMA 1996; 276(8):637-9

<sup>19</sup> **Moher D, Schulz KF, Altman DG.** The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomised trials. Lancet. 2001; 357(9263):1191-4

<sup>20</sup> **Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N** for the TREND Group. Improving the reporting quality of non-randomized evaluations of behavioral and public health interventions: The TREND statement. Am J Public Health 2004; 94: 361-366

<sup>21</sup> **Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, Gatsonis CA, Glasziou PP et al.** Towards complete and accurate reporting of studies of diagnostic accuracy: The STARD Initiative. Ann Intern Med 2003; 138: 40-44

<sup>22</sup> **Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, Gatsonis CA, Glasziou PP, Irwig LM et al.** The STARD statement for reporting studies of diagnostic accuracy: Explanation and elaboration. Ann Intern Med 2003; 138: W1-12

<sup>23</sup> **May U, Münchberg F.** Grenzen der Nutzenbewertung von Arzneimitteln. Teil 2. Pharm. Ind. 2005; 67:631-634

<sup>24</sup> EMEA; European Public Assessment Report: Scientific Discussion. Internet ([www.emea.eu.int/](http://www.emea.eu.int/)), Zugriff 24.02.06

<sup>25</sup> Deutsche Diabetes-Gesellschaft (DDG):“ Pressemitteilung:Fernsehsendung FAKT der ARD am Montag, dem 16. Februar 2004, 21:05“. Internet ([www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de](http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de)); Zugriff 23.02.06

<sup>26</sup> **Schlender M.** Zur Logik der Kosteneffektivität. Deutsches Ärzteblatt 2003; 100:A2140-2141

- 
- <sup>27</sup> IQWiG: Methoden; Version 1.0 vom 1. März 2005
- <sup>28</sup> **UKPDS Study Group.** UKPDS 33 Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. *Lancet* (1998); 352:837-853
- <sup>29</sup> **Holmann RR.** Vortrag auf dem Kongress der Internationalen Diabetes Federation, Paris, Frankreich; 2003
- <sup>30</sup> **Stratton IM, Adler AI, Neil HAW, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, Hadden D, Turner RC, Holman RR.** UKPDS 35 Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of Type 2 diabetes: prospective observational study. *British Medical Journal* (2000); 321:405-412
- <sup>31</sup> **Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, Miyata T, Isami S, Motoyoshi S, Kojima Y, Furuyoshi N, Shichiri M.** Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract.* 1995 May;28(2):103-17.
- <sup>32</sup> **The Diabetes Control and Complications Trial Research Group.** The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1993 Sep 30;329(14):977-86.
- <sup>33</sup> **Nathan DM.** Vortrag auf dem Kongress der American Diabetes Association, San Diego, USA; 2005
- <sup>34</sup> **Writing Team for the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group.** Sustained effect of intensive treatment of type 1 diabetes mellitus on development and progression of diabetic nephropathy: the Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) study. *JAMA.* 2003 Oct 22;290(16):2159-67.
- <sup>35</sup> **Monnier L, Lapinski H, Colette C.** Contributions of fasting and postprandial plasma glucose increments to the overall diurnal hyperglycemia of type 2 diabetic patients: variations with increasing levels of HbA(1c). *Diabetes Care.* 2003 Mar;26(3):881-5.
- <sup>36</sup> **International Diabetes Federation.** Global Guidelines for Type 2 Diabetes, 2005
- <sup>37</sup> **Scherbaum Werner A und Landgraf Rüdiger (Hrsg).** Praxis-Leitlinien der Deutschen Diabetes-Gesellschaft (DDG). *Diabetes und Stoffwechsel* 2002;11(Suppl. 2) 1-39

- <sup>38</sup> **Raskin P, Allen E, Hollander P, Lewin A, Gabbay RA, Hu P, Bode B, Garber A.** Initiating insulin therapy in type 2 Diabetes: a comparison of biphasic and basal insulin analogs. INITIATE Study Group. *Diabetes Care*. 2005 Feb;28(2):260-5.
- <sup>39</sup> **Kann P, Regulski M, Medding J, Ligthelm R.** Chinese Comparison of twice-daily biphasic insulin aspart 30 plus metformin with once-daily insulin glargine plus glimepiride in people with type 2 diabetes. *Medical Association 7th National Endocrinology; Congress Book of Abstracts 2005*; 1
- <sup>40</sup> **The DECODE study group. European Diabetes Epidemiology Group.** Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. *Diabetes Epidemiology: Collaborative analysis of Diagnostic criteria in Europe. Lancet*. 1999 Aug 21;354(9179):617-21.
- <sup>41</sup> **Tominaga M, Eguchi H, Manaka H, Igarashi K, Kato T, Sekikawa A.** Impaired glucose tolerance is a risk factor for cardiovascular disease, but not impaired fasting glucose. *The Funagata Diabetes Study. Diabetes Care*. 1999 Jun;22(6):920-4.
- <sup>42</sup> **Shaw JE, de Courten M, Boyko EJ, Zimmet PZ.** Isolated post-challenge hyperglycaemia confirmed as a risk factor for mortality. *Diabetologia*. 1999 Sep;42(9):1050-4.
- <sup>43</sup> **The Diabetes Control and Complications Trial Research Group.** The relationship of glycemic exposure (HbA1c) to the risk of development and progression of retinopathy in the diabetes control and complications trial. *Diabetes*. 1995 Aug;44(8):968-83.
- <sup>44</sup> **Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M.** Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial. *STOP-NIDDM Trial Research Group. Lancet*. 2002 Jun 15;359(9323):2072-7.
- <sup>45</sup> **Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M.** Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOP-NIDDM trial. *STOP-NIDDM Trial Research Group. JAMA*. 2003 Jul 23;290(4):486-94.
- <sup>46</sup> **Ceriello A, Motz E.** Is oxidative stress the pathogenic mechanism underlying insulin resistance, diabetes, and cardiovascular disease? The common soil hypothesis revisited. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004 May;24(5):816-23. Epub 2004 Feb 19. Review.
- <sup>47</sup> **Ceriello A, Taboga C, Tonutti L, Quagliaro L, Piconi L, Bais B, Da Ros R, Motz E.** Evidence for an independent and cumulative effect of postprandial hypertriglyceridemia and hyperglycemia on endothelial dysfunction and oxidative stress generation: effects of short- and long-term simvastatin treatment. *Circulation*. 2002 Sep 3;106(10):1211-8.

- <sup>48</sup> **Nakamura N, Ueno Y, Tsuchiyama Y, Koike Y, Gohda M, Satani O.** Isolated post-challenge hyperglycemia in patients with normal fasting glucose concentration exaggerates neointimal hyperplasia after coronary stent implantation. *Circ J.* 2003 Jan;67(1):61-7.
- <sup>49</sup> **Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ, Hofman A, Grobbee DE.** Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: the Rotterdam Study. *Circulation.* 1997 Sep 2;96(5):1432-7.
- <sup>50</sup> **Hanefeld M, Chiasson JL, Koehler C, Henkel E, Schaper F, Temelkova-Kurktschiev T.** Acarbose slows progression of intima-media thickness of the carotid arteries in subjects with impaired glucose tolerance. *Stroke.* 2004 May;35(5):1073-8. Epub 2004 Apr 8.
- <sup>51</sup> **Ohshita K, Yamane K, Ishida K, Watanabe H, Okubo M, Kohno N.** Post-challenge hyperglycaemia is an independent risk factor for arterial stiffness in Japanese men. *Diabet Med.* 2004 Jun;21(6):636-9.
- <sup>52</sup> **Ceriello A, Cavarape A, Martinelli L, Da Ros R, Marra G, Quagliaro L, Piconi L, Assaloni R, Motz E.** The post-prandial state in Type 2 diabetes and endothelial dysfunction: effects of insulin aspart. *Diabet Med.* 2004 Feb;21(2):171-5.
- <sup>53</sup> **Scognamiglio R, Negut C, de Kreutzenberg SV, Tiengo A, Avogaro A.** Effects of different insulin regimes on postprandial myocardial perfusion defects in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care.* 2006 Jan;29(1):95-100.
- <sup>54</sup> **Hien P, Böhm B.** *Diabetes Handbuch*, 4. Auflage 2005. Springer Verlag. Seiten 143, 182
- <sup>55</sup> **Mehnert H, Standl E, Usadel KH, Häring HU (Hrsg.).** *Diabetologie in Klinik und Praxis*, 5. Auflage 2003. Thieme Verlag, Stuttgart. Seite 261
- <sup>56</sup> **Schmeisl GW.** *Schulungsbuch für Diabetiker*, 4. Auflage 2002. Urban & Fischer Verlag, München-Jena. Seite 92
- <sup>57</sup> **Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft.** *Therapieempfehlungen Diabetes mellitus. Arzneiverordnung in der Praxis* 2002 (1. Auflage), Sonderheft.
- <sup>58</sup> **American Diabetes Association.** Position Statement Insulin administration. *Diabetes Care* 2004;27(Suppl. 1):S106-109
- <sup>59</sup> **Berger M (Hrsg.)** *Diabetes mellitus*, 2. Auflage 2000, Urban & Fischer Verlag, München-Jena. Seite 306
- <sup>60</sup> World Health Organisation Preamble to the Constitution of the World Health Organization as adopted by the International Health Conference, New York, 19 June - 22 July 1946; signed on 22 July 1946 by the representatives of 61 States (Official Records of the World Health Organization, no. 2, p. 100) and entered into force on 7 April 1948.

- <sup>61</sup> **Conolly M, Morissey M, Jackson L, Peters J, Currie C.** Evaluation of the Epidemiology and Impact of Hypoglycaemia in an Australian Population. *Diabetes* 2003;52(Suppl 1):A463
- <sup>62</sup> **Krones R Heise T, Basir S, Klein C, Kaiser M, Sawicki P.** Wirkprofile von Humaninsulin und Insulin Aspart bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 in verschiedenen Altersgruppen *Diab Stoffw* 2004;13(Suppl 1):21
- <sup>63</sup> **Bundesärztekammer (BAEK) et al.** Nationale Versorgungs-Leitlinie Diabetes 2002
- <sup>64</sup> **The American Association of Clinical Endocrinologists.** Medical Guidelines for the Management of Diabetes mellitus. *Endocrine Practice* 2002; 8 (Suppl. 1):40-82
- <sup>65</sup> **Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee.** Canadian Diabetes Association 2003 Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada. *Canadian Journal of Diabetes* 2003; 27 (Suppl. 2): 37-42
- <sup>66</sup> **McIntosh A, Hutchinson A, Home PD, Brown F, Bruce A, Damerell A, et.al.** Clinical guidelines and evidence review for Type 2 diabetes: management of blood glucose. Sheffield:SchHARR, University of Sheffield 2002; <http://www.nice.org.uk>
- <sup>67</sup> **Heller S, Kurtzhals P, Verge D, Lindholm A.** Insulin aspart: promising early results borne out in clinical practice. *Expert Opin Pharmacother* 2002;3:183-195
- <sup>68</sup> **Heller S.** Reducing hypoglycaemia with insulin analogues. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002;26(Suppl 3):31-36
- <sup>69</sup> **Raskin P, Bode BW, Marks JB, Hirsch IB, Weinstein RL, McGill JB, Peterson GE, Mudaliar SR, Reinhardt RR.** Continuous Subcutaneous Insulin Infusion and Multiple Daily Injection Therapy Are Equally Effective in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26:2598-2603
- <sup>70</sup> **Polonsky KS, Given BD, Hirsch LJ, Tillil H, Shapiro ET, Beebe C, Frank BH, Galloway JA, Van Cauter E.** Abnormal Patterns of Insulin Secretion in Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *New England Journal of Medicine* 1988;318:1231-1239
- <sup>71</sup> **Ward WK, Beard JC, Halter JB, Pfeifer MA, Porte D Jr.** Pathophysiology of insulin secretion in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 1984;7(5):491-502.
- <sup>72</sup> **Rosenfalck AM, Thorsby P, Kjems L, Birkeland K, Dejgaard A, Hanssen KF, Madsbad S.** Improved postprandial glycaemic control with insulin aspart in type 2 diabetic patients treated with insulin. *Acta Diabetol* 2000;37:41-46

- <sup>73</sup> **Perriello G, Pampanelli S, Porcellati F, Avogaro A, Bosi E, Petrella G, Squatrito S, Furneri S, Marra G, Vitali L, Previti M, Cucinotta D.** Insulin aspart improves meal time glycaemic control in patients with Type 2 diabetes: a randomized, stratified, double-blind and cross-over trial. *Diabet Med* 2005;22:606-611
- <sup>74</sup> **Gallagher A, Home PD.** 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 Res Clin Pract* 2005;67:196-203
- <sup>75</sup> **Bretzel RG, Arnolds S, Medding J, Linn T.** A direct efficacy and safety comparison of insulin aspart, human soluble insulin, and human premix insulin (70/30) in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:1023-1027
- <sup>76</sup> **Scognamiglio R, Negut C, De Kreutzenberg SV, Tiengo A, Avogaro A.** Postprandial Myocardial Perfusion in Healthy Subjects and in Type 2 Diabetic Patients. *Circulation* 2005;112:179-184
- <sup>77</sup> **Home P.** Contributions of basal and post-prandial hyperglycaemia to micro- and macrovascular complications in people with type 2 diabetes. *Current Medical Research and Opinion* 2005;21:989-998
- <sup>78</sup> **Hanefeld M, Fischer S, Julius U, Schulze J, Schwanebeck U, Schmechel H, Ziegelasch HJ, Lindner J.** Risk factors for myocardial infarction and death in newly detected NIDDM: the Diabetes Intervention Study, 11-year follow-up. *Diabetologia* 1996;39:1577-1583
- <sup>79</sup> **Jungmann E.** Intensivierte Insulintherapie des Typ-2-Diabetes mellitus: Prä- oder postprandiale Injektion von Aspart-Insulin. *Dtsch Med Wochenschr* 2005;130:1254-1257
- <sup>80</sup> **Rosak C.** Insulinanaloge. Struktur, Eigenschaften und therapeutische Indikationen. *Internist* 2001; 42:1523-1535
- <sup>81</sup> **Haak T, Tiengo A, Draeger E, Suntum M, Waldhausl W.** Lower within-subject variability of fasting blood glucose and reduced weight gain with insulin detemir compared to NPH insulin in patients with type 2 diabetes. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2005;7:56-64
- <sup>82</sup> **Raslova K, Bogoev M, Raz I, Leth G, Gall MA, Hancu N.** Insulin detemir and insulin aspart: a promising basal-bolus regimen for type 2 diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2004;66:193-201
- <sup>83</sup> **Köster Ingrid, Ferber Liselotte von, Hauner Hans.** KoDiM-Studie: Direkte Kosten bei Diabetikern 2001 Kostenverteilung nach Kostenklassen und Merkmalen. *Diabetes und Stoffwechsel* 2005; 14:203

---

<sup>84</sup> **Liebl A, Neiss A, Spannheimer A, Reitberger U, Wagner T, Gortz A.** Kosten des Typ-2 Diabetes in Deutschland. Ergebnisse der CODE-2 Studie. Dtsch Med Wochenschr. 2001 18;126(20):585-9.

<sup>85</sup> **Lundershausen R, Potthoff F, Kaiser M, Häuser Ch, Münscher Ch.** Supplementäre Insulintherapie bei Patienten mit Typ-2-Diabetes – die PHAZIT®-Studie. Diabetologie und Stoffwechsel 2006;1:54-59

<sup>86</sup> **Lundershausen R, Kaiser M, Häuser Ch, Münscher Ch, Potthoff F.** Die PHAZIT®-Studie: pharmako-ökonomische und klinische Ergebnisse der supplementären Insulintherapie bei Typ-2-Diabetikern. Diabetes und Stoffwechsel 2005;14(Suppl.):96, Poster P-210

<sup>87</sup> Sozialgerichtsurteil Nordrhein-Westfalen zu Clopidogrel

<sup>88</sup> **Kotsanos et al.** Diabetes Care, Volume 20, Number 6; June 1997, 948-958

<sup>89</sup> Disease Analyser, IMS Health Frankfurt; interne Berechnungen

<sup>90</sup> Diabetes Journal 03/2005 Umfrage zu Insulinanaloga

<sup>91</sup> **Schwabe, U., Paffrath, D.;** Arzneiverordnungsreport 2005, Springer-Verlag