

## **Antwort**

### **der Bundesregierung**

**auf die Kleine Anfrage der Abgeordneten Daniel Bahr (Münster), Rainer Brüderle, Heinz Lanfermann, weiterer Abgeordneter und der Fraktion der FDP  
– Drucksache 16/888 –**

### **Verschreibungsfähigkeit von schnell wirkenden Insulinen**

#### Vorbemerkung der Fragesteller

Der Gemeinsame Bundesausschuss plant aufgrund des am 15. Februar 2006 veröffentlichten Abschlussberichts „Kurz wirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2“ des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), die Substanzklasse der rasch wirksamen Insulinanaloga als unwirtschaftlich zu deklarieren und damit aus der Erstattungsfähigkeit der GKV für Typ 2 Diabetiker zu nehmen. Die bereits mit Insulinanaloga behandelten Patienten sollen ihr Medikament weiterhin erhalten, so dass von der Regelung allein neu mit Insulinanaloga zu behandelnde Patienten betroffen wären.

In Deutschland gibt es derzeit 6,5 Millionen Menschen mit Diabetes mellitus, die im Verlauf der Erkrankung häufig einer Insulinbehandlung zugeführt werden. Für das Jahr 2010 werden annähernd 10 Millionen Menschen mit Diabetes in Deutschland erwartet.

Die Zulassung der ersten Insulinanaloga erfolgte vor circa 10 Jahren als lange Jahre von Spezialisten geforderte Weiterentwicklung.

In der EU werden kurz wirksame Insulinanaloga bereits in deutlich höherem Grad von insulinpflichtigen Patienten genutzt: Während der Anteil der mit kurz wirksamen Insulinanaloga Behandelten in Deutschland laut IMS-Health bei 43 Prozent liegt (und 57 Prozent weiterhin kurz wirksames Humaninsulin erhalten) liegt die Rate in Großbritannien für rasch wirkende Insulinanaloga bei 76 Prozent, in den Niederlanden bei 72 Prozent, in Frankreich bei 75 Prozent, in der Schweiz bei 79 Prozent und in Schweden bei 87 Prozent im Jahre 2005.

Mit der Einführung des Disease-Management-Programms für Typ 2 Diabetes ist eine Regelung bundesweit eingeführt worden, um eine leitliniengerechte Behandlung der Volkserkrankung zu gewährleisten. Dieses Chroniker-Programm erlaubt die Behandlung mit kurz wirksamen Analoga nach festgelegten Kriterien.

Nach den Plänen des Gemeinsamen Bundesausschusses wäre dies gemäß der neuen Arzneimittelrichtlinie zukünftig nicht mehr möglich, selbst wenn beim Patienten unter Humaninsulin das Therapieziel nicht erreicht wird.

### Vorbemerkung der Bundesregierung

Aus Verordnungsdaten lassen sich keine unmittelbaren Schlussfolgerungen ableiten, ob Patienten mit Diabetes mellitus in einem Land besser oder schlechter versorgt werden als in einem anderen. Außerdem geben sie keine Auskunft darüber, welcher Anteil der Insuline für die Behandlung von Patienten mit Typ-1-Diabetes und welcher für die Behandlung von Patienten mit Typ-2-Diabetes eingesetzt wird.

1. Hat die Bundesregierung Erkenntnisse darüber, wie viele Menschen mit Typ-2-Diabetes in Deutschland derzeit mit Insulinanaloga behandelt werden und wie hoch die jährlich neu mit Insulinanaloga behandelte Zahl der Patienten in den letzten Jahren gewesen ist?

Diese Zahlen sind nicht genau bekannt. Schätzungen lassen sich aus dem Gutachten des Sachverständigenrates zur Begutachtung der Entwicklung im Gesundheitswesen (SVR) von 2001 und aus dem Arzneiverordnungsreport 2005 ableiten.

Laut SVR (Gutachten 2001 Band III, S. 221 f.;) sind in Deutschland „etwa 4 bis 5 Prozent der Bevölkerung, d. h. schätzungsweise 3,5 bis 4 Millionen Menschen, an einem bekannten Diabetes mellitus“ erkrankt. In ca. 93 bis 95 Prozent der Fälle handelt es sich um einen Typ-2-Diabetes, in etwa 5 Prozent der Fälle liegt ein Typ-1-Diabetes vor. Dementsprechend gehören in Deutschland etwa 190 000 bis 260 000 Diabetiker zum Typ 1 und rund 3,5 Millionen zum Typ 2.“

Nach dem Arzneiverordnungsreport 2005 (S. 372) wurden 2004 in Deutschland 134,3 Millionen Tagesdosen („DDD“) an kurzwirkenden Insulinanaloga verschrieben, der Zuwachs gegenüber 2003 betrug 3,4 Prozent. Die Verordnungen des Jahres 2004 würden ausreichen, um etwa 368 000 Patienten ein Jahr lang zu behandeln.

Nach Recherchen des IQWiG sind etwa 40 bis 45 Prozent der mit kurzwirksamen Insulinanaloga behandelten Patienten an Typ-1-Diabetes erkrankt, die von der gegenwärtigen Diskussion nicht betroffen sind. Man muss also davon ausgehen, dass die Zahl der im Jahr 2004 mit kurzwirksamen Insulinanaloga behandelten Patienten mit Typ-2-Diabetes bei 200 000 bis 220 000 liegt. Das widerspricht der Behauptung einiger Quellen, dass in Deutschland „400 000 Typ-2-Diabetiker“ mit Insulinanaloga behandelt werden.

2. Wie beurteilen nach Kenntnis der Bundesregierung die Menschen mit Typ-2-Diabetes mellitus ihre jeweilige Therapie und gegebenenfalls ihren Wechsel auf eine neue Insulinbehandlung?

Eine Fachzeitschrift für Diabetiker hat nach eigenen Angaben eine Leserumfrage mit rund 2 500 Teilnehmern durchgeführt, die an Typ-II-Diabetes leiden. Die Mehrheit der Befragten gibt eine positive Bewertung bezüglich der Behandlung mit Analoginsulinen ab. Die Aussagekraft derartiger Umfragen können wissenschaftlich fundierte Daten zur krankheitsbezogenen Lebensqualität wie hier z. B. von Diabetikern bei Anwendung von Analoginsulinen im Vergleich zu Humaninsulinen nicht ersetzen.

3. Worin besteht der Unterschied in der Wirkweise der kurz wirksamen Humaninsuline und der rasch wirkenden Insulinanaloga?

Welche Vor- und Nachteile bestehen bei bestimmungsgemäßen Gebrauch für den Patienten in der täglichen Anwendung oder im langfristigen Gebrauch?

Insulinanaloga sind Abwandlungen des menschlichen Hormons Insulin.

Die Hauptwirkung der Insuline ist eine Senkung des Blutzuckerspiegels. Angaben zu pharmakologischen Eigenschaften und über die Pharmakokinetik finden sich in den jeweiligen Fachinformationen. Aus diesen Fachinformationen lässt sich zusammenfassend feststellen, dass kurzwirksame Insulinanaloga eine vergleichbare Wirkweise wie humane Normalinsuline besitzen.

Die Wirkung der Insulinanaloga tritt nach 10 bis 20 Minuten und damit schneller als beim Humaninsulin ein, mit einem Wirkmaximum nach 1 bis 3 Stunden und einer Wirkdauer von 3 bis 5 Stunden. Die Wirkung von Humaninsulin beginnt innerhalb von einer halben Stunde, erreicht das Wirkmaximum innerhalb von 1,5 bis 3,5 Stunden und hat eine Wirkdauer von 6 bis 8 Stunden. Der Wirkungsverlauf von Insulin (Humaninsulin und Insulinanaloga) kann bei verschiedenen Patienten und zu verschiedenen Zeitpunkten beim selben Patienten unterschiedlich sein und hängt von der Dosis, der Injektionsstelle, der Durchblutung, der Temperatur und der körperlichen Aktivität ab.

Bei der Beurteilung der klinischen Relevanz von potenziellen Unterschieden im Wirkverlauf für den Alltag ist zu beachten, dass bei Menschen mit Typ-2-Diabetes Anstieg und Absinken des Blutzuckerspiegels von einer Reihe weiterer Faktoren wesentlich stärker beeinflusst werden kann als von der Wahl des Insulins: Dazu gehören Zusammensetzung der Nahrung, Ort der Injektion, Höhe des Blutzuckerspiegels vor der Mahlzeit und auch die Menge und Konzentration des injizierten Insulins.

Auf die Frage der langfristigen Vor- und Nachteile gibt der Bericht des IQWiG eine Antwort.

Zitat (S. 64): „Die vorliegende systematische Analyse (...) erbrachte keinen Nachweis für einen patientenrelevanten Zusatznutzen kurzwirksamer Insulinanaloga gegenüber Humaninsulin. Dies gilt sowohl jeweils für die einzelnen Substanzen als auch wirkstoffübergreifend in Gesamtschau der bewerteten Studien.“

Auffällig ist, dass – gemäß der Recherche des IQWiG – hochwertige Langzeitstudien, die primär den Nachweis eines patientenrelevanten Nutzens zum Ziel haben, vollständig fehlen, obwohl einer der untersuchten Wirkstoffe (Insulin Lispro) bereits seit etwa 10 Jahren für die Diabetesbehandlung zugelassen und marktpräsent ist. Dies gilt nicht nur für die Zielkriterien ‚Morbidity‘ und ‚Mortality‘, sondern auch für sonstige Aspekte des patientenrelevanten Nutzens wie z. B. ‚Rate schwerwiegender Hypoglykämien‘, ‚Lebensqualität‘ und ‚Therapiezufriedenheit‘.“

4. Liegen der Bundesregierung Kosten-Nutzen-Bewertungen im Hinblick auf die langfristigen Auswirkungen der beiden Behandlungsformen vor, die auch unterschiedliche Komplikationsraten berücksichtigen?

Nein. Zwar sind Analoginsuline bereits seit zehn Jahren verkehrsfähig, jedoch sind gemäß der Aussage des IQWiG valide Langzeitstudien bisher nicht verfügbar. Kosten-Nutzen-Analysen wären dann sinnvoll, wenn es verlässliche Belege dafür gäbe, dass zum Beispiel der Einsatz von kurzwirksamen Insulinanaloga statt Humaninsulin das Risiko von Komplikationen verringern würde. Da Kos-

ten-Nutzen-Analysen immer an dem medizinischen Nutzen ansetzen, sind angesichts der begrenzten Unterschiede in der Wirkung auf den Stoffwechsel von Menschen mit Diabetes mellitus von solchen Studien allerdings nur in begrenztem Umfang zusätzliche Erkenntnisse zu erwarten.

In Bezug auf den Arzneimittelpreis lässt sich jedoch feststellen, dass Insulinanaloga teurer als die vergleichbaren Humaninsulinpräparate sind.

5. Wie steht die Bundesregierung zu dem Vorwurf der Fachgesellschaften und Patientenverbände, das IQWiG hätte in seinem Bericht die Behandlungsrealität durch Beschränkung auf Studien der Evidenzklasse Ia weitgehend außer Acht gelassen und weder andere Studien, noch epidemiologische Untersuchungen berücksichtigt?

Entsprechende Stellungnahmen liegen der Bundesregierung bisher von Pharmaunternehmen und -verbänden vor, nicht jedoch von Fachgesellschaften. Von Seiten der Patientenverbände liegt der Bundesregierung eine Stellungnahme des Deutschen Diabetiker Bundes vor.

Nach den gesetzlichen Regelungen ist das IQWiG als rechtlich und fachlich unabhängiges Institut gegründet worden. Dies gewährleistet insbesondere auch eine vollständige fachliche Unabhängigkeit des IQWiG gegenüber der Bundesregierung. Es soll Nutzenbewertungen erarbeiten, die eine Aussage über den Beitrag neuer Arzneimittel zur Verbesserung der medizinischen Behandlung von Patienten beinhalten. Hierzu soll das Institut auch erarbeiten, für welche Patientengruppen ein neues Arzneimittel eine maßgebliche Verbesserung des Behandlungserfolgs erwarten lässt mit dem Ziel, dass diese Patienten das neue Arzneimittel erhalten sollen. Diese Abgrenzung soll auch Inhalt der Bewertungen des Instituts sein. Durch eine stärkere Ausrichtung der Leistungspflicht der gesetzlichen Krankenversicherung an der Ergebnisqualität werden Anreize dafür geschaffen, dass die pharmazeutischen Unternehmen ihre Anstrengungen verstärkt auf echte Innovationen mit therapeutischem Mehrwert konzentrieren.

Das IQWiG stützt seine Nutzenbewertung auf randomisiert-kontrollierte Studien (RCT). Das Institut hat seine Vorgehensweise damit begründet, dass ein internationaler Konsens darüber bestehe, dass diese Studien die höchste Stufe der Evidenz darstellen und die zuverlässigste Basis für solch eine Nutzenbewertung seien, da man bei ihnen unsichere Ergebnisse durch eine verzerrende Auswahl verschiedener Patientengruppen vermeiden wollte.

Entgegen anders lautender Behauptungen sind randomisiert-kontrollierte Studien aus Sicht des IQWiG auch geeignet, die Behandlungsrealität unter Alltagsbedingungen abzubilden.

Außerdem trifft es nicht zu, dass das IQWiG nur Studien des „Evidenzgrades Ia“ berücksichtigt hat. Im Bericht des IQWiG werden ausführlich weitere Studien anderen Typs diskutiert, die bei der Anhörung zum Bericht vorgelegt wurden.

6. Wie beurteilt die Bundesregierung den hohen Grad der so genannten Gold-Standard-Therapie in den EU-Nachbarländern?

Die Höhe des Anteils von Analoginsulinen an der Insulinversorgung ist kein wissenschaftlich aussagekräftiger Beleg dafür, welche Therapie nach dem anerkannten Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis zweckmäßig und wirtschaftlich ist (§§ 2 und 12 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch). Zudem ist die Verordnung von Insulinanaloga kein international üblicher „Gold-Standard“. Für Patienten mit Typ-2-Diabetes hat sich laut IQWiG international folgendes abgestuftes Behandlungskonzept entwickelt:

Therapie der ersten Wahl ist der Versuch einer Gewichtsabnahme und Diät. Auf der zweiten Stufe stehen orale Antidiabetika. Erst auf der dritten Stufe steht der Einsatz von Insulin, wobei bei Patienten mit Typ-2-Diabetes häufig eine feste Kombination von Normalinsulin und Verzögerungsinsulin zum Einsatz kommt, die meist morgens und abends gespritzt wird.

Eine weitere Therapieoption ist die so genannte intensivierete Insulintherapie, bei der kurzwirksames Insulin 3- bis 4-mal täglich gespritzt wird. Für diese Therapie eignen sich Humaninsuline und Insulinanaloga in gleicher Weise.

7. Wie beurteilt die Bundesregierung das Risiko durch Ausschluss rasch wirk-samer Insulinanaloga, in der Versorgungsqualität unter das Niveau anderer EU-Länder zu fallen?

Eine der Maßnahmen, um die Qualität der Versorgung in Deutschland zu verbessern, war die Einführung der strukturierten Behandlungsprogramme (DMP). Diese Programme beinhalten gemäß § 137f SGB V eine „Behandlung nach dem aktuellen Stand der medizinischen Wissenschaft unter Berücksichtigung von evidenzbasierten Leitlinien oder nach der jeweils besten, verfügbaren Evidenz“. In den zuletzt noch im August 2005 aktualisierten Anforderungen an die DMP für Diabetes mellitus Typ 2 (vgl. 12. Verordnung zur Änderung der Risikostruktur-Ausgleichsverordnung) werden „Humaninsulin oder Schweineinsulin“ als vorrangig – unter Berücksichtigung der Kontraindikationen und der Patientenpräferenzen – zu verwendende Medikamente beschrieben.

Soweit der Gemeinsame Bundesausschuss Verordnungsausschlüsse von Arzneimitteln in den Richtlinien beschließt, kann der Vertragsarzt nach § 31 Abs. 1 Satz 4 SGB V Arzneimittel, die aufgrund der Richtlinien nach § 92 Abs. 1 Satz 2 Nr. 6 SGB V von der Versorgung ausgeschlossen sind, ausnahmsweise in medizinisch begründeten Einzelfällen mit Begründung verordnen.

Im Übrigen siehe die Antwort zu Frage 6.

8. Wird das Bundesgesundheitsministerium bei seiner Prüfung der Entscheidung des Gemeinsamen Bundesausschusses auch die Leitlinien der International Diabetes Federation (IDF) mit einbeziehen, in denen Unzulänglichkeiten in der Bewertung der kurz wirksamen Insulinanaloga durch das Cochrane-Zentrum kritisiert werden, welches dem IQWiG als Reviewer diente?

Gegenstand der Prüfung durch das Bundesministerium für Gesundheit sind Beschlüsse des Gemeinsamen Bundesausschusses über Richtlinien nach § 92 SGB V. Diese sind nach § 94 Abs. 1 SGB V dem Bundesministerium für Gesundheit vorzulegen. Derzeit liegt ein Beschluss zur Einschränkung der Verordnungsfähigkeit von Analoginsulinen nicht vor. Gegenstand der Prüfung durch das Bundesministerium für Gesundheit sind die Rechtmäßigkeit der Beschlüsse des Gemeinsamen Bundesausschusses, nicht aber Nutzenbewertungen des IQWiG. Maßgebend für diese Prüfung ist insbesondere, ob die Ergebnisse der Nutzenbewertung tragfähig zur Begründung einer Richtlinie sind. Unter anderem sind gemäß § 39 Abs. 3 der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses die Vorgaben dieser Verfahrensordnung auch bei der Nutzenbewertung von Arzneimitteln einzuhalten einschließlich des Verfahrens für die Berücksichtigung von Studien unterschiedlicher Evidenzklassen (§ 20 Abs. 2) sowie von Stellungnahmen (§§ 31 und 37). Dies schließt auch eine Bewertung der Aussagen in der angesprochenen Leitlinie der International Diabetes Federation (IDF) sowie der Cochrane-Bewertungen ein.

9. Wie vereinbart die Bundesregierung einen Ausschluss von kurz wirksamen Insulinanaloga aus der vertragsärztlichen Versorgung, der Deutschland im europäischen Vergleich isoliert, im Hinblick auf das angestrebte Ziel einer Förderung der einheimischen Arzneimittelforschung?

Das Fehlen von (Langzeit-)Studien über versorgungsrelevante Fragen der Therapie mit Insulinanaloga kann Anlass für die betroffenen Unternehmen sein, zur Beantwortung solcher Fragen notwendige klinische Forschung in Deutschland zu finanzieren.

Nach den geltenden gesetzlichen Vorgaben des Fünften Buches Sozialgesetzbuch gibt es für Arzneimittelinnovationen keine Beschränkung hinsichtlich der Erstattung und der Erstattungshöhe, sofern diese Arzneimittel zu einer therapierelevanten Verbesserung der Behandlung führen. Eine Förderung von anderen Innovationen, welche diese Anforderungen nicht erfüllen, kann durch andere Maßnahmen außerhalb der Regelungen der gesetzlichen Krankenversicherung erfolgen.

Hierzu hat die Task Force gemeinsam mit Vertretern der pharmazeutischen Industrie Vorschläge erarbeitet.

10. Kann die Bundesregierung ausschließen, dass von Diabetes mellitus betroffene Menschen von der Behandlung mit kurz wirksamen Insulinanaloga in Bezug auf Lebensqualität und Folgeerkrankungen profitieren würden?

Die Beurteilung der Zweckmäßigkeit und Wirtschaftlichkeit einzelner Arzneimittel ist vom Gesetzgeber dem Gemeinsamen Bundesausschuss zugewiesen worden, nicht jedoch der Bundesregierung.

Die Aufgabe des Gemeinsamen Bundesausschusses schließt dabei auch die Frage ein, ob für von Diabetes mellitus betroffene Menschen die Behandlung mit kurzwirksamen Insulinanaloga eine therapeutische Verbesserung in Bezug auf patientenrelevante Endpunkte, insbesondere Mortalität, Morbidität und Lebensqualität bedeutet.

Darüber hinaus kann gemäß § 31 Abs. 1 Satz 4 SGB V im Einzelfall der Arzt Arzneimittel, deren Verordnung aufgrund der Richtlinien nach § 92 Abs. 1 Satz 1 Nr. 6 SGB V ausgeschlossen ist, in medizinisch begründeten Einzelfällen verordnen.

11. Gibt es Hinweise in wissenschaftlichen Untersuchungen, die mit Bestimmtheit den kategorischen Ausschluss von Insulinanaloga bei jedweder Patientengruppe zulassen, die ihre Blutzuckerwerte selber regelmäßig kontrollieren und über Jahre dokumentieren?

Für den Ausschluss von Arzneimitteln durch Richtlinien gelten gesetzliche Vorgaben. Diese sehen Ausnahmen in medizinisch begründeten Einzelfällen vor. Siehe hierzu die Antwort zu Frage 10.



