



Kassenärztliche Vereinigung Berlin, Masurenallee 6A, 14057 Berlin

29.05.2008

Arzneimittelvereinbarung 2008: Verordnung von oralen Antidiabetika und Insulinen

Sehr geehrte Damen und Herren,

im Rahmen der Arzneimittelvereinbarung 2008 haben sich die KV Berlin und die Berliner Krankenkassenverbände auf verschiedene Informationsmaßnahmen verständigt (siehe KV-Blatt März 2008). Mit diesem Informationsbrief wenden wir uns an die Ärzte, die an unseren Disease-Management-Programmen Diabetes mellitus teilnehmen.

Wir möchten Sie – unabhängig von Ihrem bisherigen individuellen Verordnungsverhalten – über die wirtschaftliche Verordnung von oralen Antidiabetika und Insulinen informieren. Die in den beiliegenden Informationsblättern zusammengefassten Tipps sollen bei der Umsetzung einer wirtschaftlichen und zugleich therapiegerechten Verordnungsweise in Ihrer täglichen Verordnungspraxis helfen.

Wir empfehlen Ihnen, beiliegende Infoblätter in Ihrem QEP-Ordner unter Punkt 1.3.1. (Therapie und Versorgung) abzuheften. In diesem Zusammenhang möchten wir auch auf die Veröffentlichungen der KBV unter der Rubrik „Wirkstoff aktuell“ hinweisen, die in Ausgabe 06/2007 zu Exenatide (Byetta®) und in Ausgabe 10/2007 zu Sitagliptin (Januvia®) Bewertungen veröffentlicht hat. Sie finden die Publikationen unter <http://www.kbv.de/publikationen>.

Mit freundlichen Grüßen

AOK Berlin – Die Gesundheitskasse
BKK-Landesverband Ost
BIG Gesundheit – Die Direktkrankenkasse
Knappschaft – Dienststelle Berlin
Krankenkasse für den Gartenbau
VdAK / AEV – Landesvertretung Berlin
Kassenärztliche Vereinigung Berlin

Humaninsulin - Mittel der ersten Wahl bei insulinpflichtigen Typ-2-Diabetikern

Werden die Therapieziele mit oralen Antidiabetika nicht erreicht oder befindet sich der Patient in einer besonderen Stresssituation, ist eine Insulinbehandlung indiziert. In jedem Fall ist eine strukturierte Schulung des Patienten zur Unterstützung der Therapie essentiell.¹ Durch die preislichen Unterschiede hat die wirtschaftliche Verordnungsweise in diesem Segment eine große gesundheitsökonomische Bedeutung.^{2,3}

■ Mittel der ersten Wahl

Für Humaninsuline sind evidenzbasierte Nachweise einer positiven Langzeitbeeinflussung der mikroangiopatischen Komplikationen beim Typ-2-Diabetiker erbracht.^{3,4,5}

■ Kurzwirksame Humaninsuline und Analoga

Im Auftrag des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) eine Bewertung der Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 mit kurzwirksamen Insulinanaloga vorgenommen. Nach ausführlichen Recherchen kommt das IQWiG in seinem Bericht A05-03 zu dem Ergebnis, dass für die deutlich teureren kurzwirksamen Insulinanaloga kein klinisch relevanter Zusatznutzen gegenüber Humaninsulin nachgewiesen ist. Auch gibt es bisher keine Bestätigung des Langzeitnutzens anhand harter klinischer Endpunkte für Insulinanaloga.⁴ Unter Berücksichtigung dieser Einschätzung beschloss der G-BA am 19.09.2006, dass kurzwirksame Insulinanaloga nicht zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen verordnungsfähig sind, solange sie mit Mehrkosten im Vergleich zu kurzwirksamen Humaninsulinen verbunden sind.⁶ Durch Rabattverträge wird gewährleistet, dass bei den Krankenkassen keine Mehrkosten für kurzwirksame Insulinanaloga anfallen, so dass eine Verordnung prinzipiell möglich ist.

■ Langwirksame Humaninsuline und Analoga

Im Auftrag des G-BA wurde vom IQWiG eine vorläufige Nutzenbewertung zum Thema langwirksame Insulinanaloga bei Diabetes mellitus Typ 2 erstellt und im März 2008 publiziert. Demnach sind Langzeitnutzen und -schaden von langwirksamen Insulinanaloga im Vergleich zu langwirksamen Humaninsulinen (NPH-Insulinen) generell nicht ausreichend untersucht.⁵ Da es sich um einen Vorbericht handelt, haben diese Aussagen keinen abschließenden Charakter. Es muss abgewartet werden, welche Empfehlung der G-BA nach Veröffentlichung des Abschlussberichts geben wird.

■ Bewertung der Unbedenklichkeit

Präklinische Untersuchungen zeigen eine erhöhte mitogene Wirkung von kurzwirksamen und langwirksamen Insulinanaloga, was auf ein karzinogenes Potenzial hindeuten kann.

Fortsetzung auf Seite 2

Kassenärztliche Vereinigung (KV)
Berlin

Berliner Krankenkassenverbände

Federführend für diese Information:
AOK Berlin - Die Gesundheitskasse

Ihre Ansprechpartner:

- AOK Berlin -
Die Gesundheitskasse
Telefon: 030/2531-4000
- BKK Landesverband Ost
Telefon: 030/3839-0726
- BIG - Gesundheit –
Die Direktkrankenkasse
Telefon: 0231/5557-1250
- Knappschaft- Dienststelle Berlin
Pharmazeutisches Beratungstelefon
Telefon: 02841/103341
02841/103340
- Krankenkasse für den Gartenbau
Telefon: 0561/9282-634
- VdAK/AEV
Landesvertretung Berlin
Telefon: 030/2537-7421
- Service-Center KV Berlin
Telefon: 030/31003-999

Die klinische Relevanz dieser Beobachtung ist für die Langzeitanwendung nach wie vor nicht geklärt.^{4,5} Hinsichtlich des Aspekts „Veränderung des Augenhintergrunds unter Insulin Glargin“ ist die Beleglage derzeit unklar.⁵

■ Preisunterschiede beachten

Die Verordnungskosten der langwirksamen Insulinanaloga liegen deutlich über denen der NPH-Insuline. Da eine Überlegenheit der Insulinanaloga nicht nachgewiesen werden konnte und die Datenlage für NPH-Insuline auch bei Langzeitanwendung gesichert ist, sollten diese bevorzugt eingesetzt werden.

Zwar führt die Verordnung von kurzwirksamen Insulinanaloga aufgrund der Rabattverträge nicht zu Mehrkosten gegenüber Originalpräparaten des Humaninsulins, jedoch sollten bei der einzelnen Verordnung auch die günstigeren Alternativen des Humaninsulins (Generika) in Betracht gezogen werden, die eine wirtschaftlichere und evidenzbasierte Therapie des Diabetes mellitus in sich vereinen.

Hinweis

Die Notwendigkeit der Verordnung von Blutzuckermessstreifen ist bei den verschiedenen Therapieregimen unterschiedlich. Einen guten Überblick über diese Thematik gibt die Sonderausgabe des Berliner Budget-Bulletins im März-KV-Blatt 2008.

- 1 Therapieempfehlungen der AMK der Deutschen Ärzteschaft (www.akdae.de)
- 2 Arzneiverordnungsreport 2007
- 3 No author listed: *Lancet* 1998 (352): 837 - 853
- 4 Abschlussbericht A05-04: Kurzwirksame Insulinanaloga bei Typ 2 Diabetes mellitus, IQWiG 15.02.2006 (www.iqwig.de/download/A05-04_Abschlussbericht_Kurzwirksame_Insulinanaloga_bei_Typ_2_Diabetes_mellitus.pdf)
- 5 Vorbericht A05-03: Langwirksame Insulinanaloga bei Diabetes mellitus Typ 2, IQWiG 18.03.2008 (www.iqwig.de/download/A05-03_Vorbericht_Langwirksame_Insulinanaloga_zur_Behandlung_des_Diabetes_mellitus_Typ_2.pdf)
- 6 Arzneimittel-Richtlinie/Anlage 10 (http://www.g-ba.de/downloads/38-254-16/AMR-Anlage-10_2006-09-19.pdf)
- 7 KV-Blatt/Berliner Budget-Bulletin Sonderausgabe März 2008

Ergänzung:

■ Kurzwirksame Insulinanaloga bei Typ-1-Diabetikern

Grundsätzlich gelten die für Typ-2-Diabetiker gemachten Aussagen auch für Typ-1-Diabetiker. Im Auftrag des G-BA hat das IQWiG ebenfalls eine Bewertung der Therapie des Diabetes mellitus Typ 1 mit kurzwirksamen Insulinanaloga vorgenommen. Auch dabei konnte *kein* klinisch relevanter Zusatznutzen gegenüber Humaninsulin nachgewiesen werden. Zum jetzigen Zeitpunkt sind jedoch das entsprechende Beschlussverfahren des G-BA und das Beanstandungsverfahren des Bundesministeriums für Gesundheit noch nicht bestandskräftig abgeschlossen. Daher gilt bis zum Abschluss dieser Verfahren, dass kurzwirksame Insulinanaloga für Typ-1-Diabetiker weiterhin verordnungsfähig sind.

Änderungen der Rechtslage entnehmen Sie bitte der Homepage des G-BA (www.g-ba.de) unter dem Punkt „Das Neueste auf diesen Seiten“ „Arzneimittel-Richtlinie/Anlage 10 (Insulinanaloga)“.

Fortsetzung auf Seite 3

Preisübersicht

Kassenärztliche Vereinigung (KV)
Berlin

Berliner Krankenkassenverbände

Insulin	Handelsname	I.E. pro ml	DDD in I.E. (DIMDI)	Kosten pro Packung in EUR **	Kosten je DDD in EUR **	Menge pro Packung
Kurzwirksame Insuline						
Humaninsuline	Actrapid® Penfill	100	40	90,46	1,21	10 x 3 ml
	Huminsulin® Normal Pen	100		90,46	1,21	10 x 3 ml
	Insuman® Rapid	100		90,46	1,21	10 x 3 ml
	Insulin BB ratio Rapid U40	40		53,13	1,06	5 x 10 ml
	Insulin BB ratio Rapid U100	100		79,74	1,06	10 x 3 ml
Insulin Aspart	Novorapid®	100		125,75	1,68	10 x 3 ml
Insulin Glulisin	Apidra®	100		113,24	1,68	9 x 3 ml
Insulin Lispro	Humalog®	100		125,77	1,68	10 x 3 ml
	Liprolog®	100		125,77	1,68	10 x 3 ml
Verzögerungsinsuline						
Humaninsulin, Isophane	Protaphane® Penfill	100	40	90,46	1,21	10 x 3 ml
	Insuman® Basal	100		90,46	1,21	10 x 3 ml
	Huminsulin® Basal	100		90,46	1,21	10 x 3 ml
	Berlinsulin® H Basal	100		90,46	1,21	10 x 3 ml
	Insulin BB ratio Basal	100		79,74	1,06	10 x 3 ml
Mischinsuline						
Humaninsulin	Actraphane® 20	100	40	84,07	1,12	10 x 3 ml
	Actraphane® 30 *			90,46	1,21	
	Actraphane® 40			81,37	1,08	
	Actraphane® 50			90,46	1,21	
	Berlinsulin® H 30/70	100		90,46	1,21	10 x 3 ml
	Huminsulin® Profil	100		90,46	1,21	10 x 3 ml
	Insulin B.Braun 30/70 U40	40		53,13	1,06	5 x 10 ml
	Insulin B.Braun 30/70 U100	100		79,74	1,06	10 x 3 ml
	Insuman® Comp 15	100		90,46	1,21	10 x 3 ml
	Insuman® Comp 25			90,46	1,21	10 x 3 ml
Insuman® Comp 50	90,46		1,21	10 x 3 ml		
Insulin Aspart	Novomix® 30	100	125,75	1,68	10 x 3 ml	
Insulin Lispro	Humalog® Mix 25 *	100	125,77	1,68	10 x 3 ml	
	Humalog® Mix 50 *		125,77	1,68		
	Liprolog Mix 25	100	125,77	1,68	10 x 3 ml	
	Liprolog Mix 50		125,77	1,68		
Langwirksame Insuline						
Insulin detemir	Levemir®	100	40	147,16	1,96	10 x 3 ml
Insulin glargin	Lantus®	100		132,44	1,96	9 x 3 ml

Zusammenstellung: AOK Berlin - Die Gesundheitskasse

Preisstand nach Lauer-Taxe vom 01.04.2008.

Es wurden die Darreichungsformen Ampullen, Suspensions- und Injektionslösungen berücksichtigt. Sind Fertigspritzen für das jeweilige Insulin im Handel, liegt der Preis für diese bei Humaninsulinen um ca. 7,4 %, bei kurzwirksamen Insulinanaloga ca. 3 % und bei langwirksamen Insulinanaloga ca. 2,6 % höher.

* In diesen Fällen sind Reimporte mindestens 15% günstiger als das Original-Präparat.

** Bei den Preisangaben wurden die bestehenden Rabattverträge nicht berücksichtigt.

Orale Antidiabetika: Metformin, Glibenclamid und Glimepirid – Mittel der ersten Wahl

Für Typ-2-Diabetiker werden in der Regel zunächst orale Antidiabetika (OAD) verordnet, wenn Diät und Normalisierung des Körpergewichtes nur unzureichenden Erfolg zeigen. Schätzungen gehen von einer Zunahme der Prävalenz des Diabetes mellitus Typ 2 aus, so dass die Bedeutung einer qualitativ hochwertigen und wirtschaftlichen Therapie in Zukunft weiter zunehmen wird.¹

■ Mittel der ersten Wahl

■ Die aktuellen Therapieempfehlungen der AkdÄ sehen Metformin als Medikament der ersten Wahl für adipöse Typ-2-Diabetiker an.^{2,3,4}

■ Sulfonylharnstoffderivate der zweiten Generation [z. B. Glibenclamid, Glimepirid] gelten als Mittel der ersten Wahl bei normalgewichtigen Typ-2-Diabetikern.²

■ Eine aktuelle systematische Übersichtsarbeit in den „Annals of Internal Medicine“ aus 2007 schreibt den älteren OAD – wie Sulfonylharnstoffen der zweiten Generation [z. B. Glibenclamid, Glimepirid] und Metformin – ähnliche oder bessere Effekte bei Typ-2-Diabetikern hinsichtlich Blutzuckerkontrolle, Plasmalipiden und anderen intermediären Endpunkten im Vergleich zu den neueren OAD zu.³

■ Reservetherapeutika

Neuere OAD, wie Glinide^A, Glitazone^{B,C}, Sitagliptin^D und auch die α -Glukosidaseinhibitoren^E sollten dagegen restriktiv verordnet werden, wenn die Standardtherapeutika keinen Erfolg zeigen oder z. B. wegen Kontraindikationen oder Unverträglichkeiten nicht gegeben werden können. Teilweise haben diese Arzneistoffe ausschließlich eine Zulassung in Kombination mit Metformin oder Sulfonylharnstoffen. Hierzu gibt die AkdÄ zu bedenken: „Durch eine fixe Kombination^C wird das Anwendungsspektrum unübersichtlich und das Risiko für unerwünschte Arzneimittelwirkungen größer. Mögliche Compliancevorteile (eine anstatt zwei Tabletten) können durch diese Mängel zunichte gemacht werden.“⁵

Nicht ausschließlich aus ökonomischer Sicht, sondern vor allem wegen fehlender Evidenz sollten die Reservetherapeutika nur in speziellen Ausnahmen verordnet werden.⁴ Für neuere OAD konnten bis jetzt in keiner Langzeitstudie mit harten Endpunkten Vorteile nachgewiesen werden.¹ Insbesondere Glitazone^{B,C} sind kritisch zu bewerten. Bei diesen sind verschiedene gravierende unerwünschte Arzneimittelwirkungen, wie eine erhöhte kardiale Toxizität oder ein vermehrtes Auftreten von Frakturen bei weiblichen Patienten, aufgetreten.^{6,7,8,9}

Preisunterschiede beachten

Die Verordnungskosten der neueren OAD liegen um ein Vielfaches über denen der älteren OAD. So zeigen Analysen aus dem KV-Bereich Berlin für das Jahr 2007, dass der Verordnungsanteil

Kassenärztliche Vereinigung (KV)
Berlin

Berliner Krankenkassenverbände

Federführend für diese Information:
AOK Berlin - Die Gesundheitskasse

Ihre Ansprechpartner:

■ AOK Berlin -
Die Gesundheitskasse
Telefon: 030/2531-4000

■ BKK Landesverband Ost
Telefon: 030/3839-0726

■ BIG - Gesundheit –
Die Direktkrankenkasse
Telefon: 0231/5557-1250

■ Knappschaft- Dienststelle Berlin
Pharmazeutisches Beratungstelefon
Telefon: 02841/103341
02841/103340

■ Krankenkasse für den Gartenbau
Telefon: 0561/9282-634

■ VdAK/AEV
Landesvertretung Berlin
Telefon: 030/2537-7421

■ Service-Center KV Berlin
Telefon: 030/31003-999

Fortsetzung auf Seite 2

der neueren OAD zwar nur bei 12,3% der verordneten Tagesdosen liegt, der Nettokostenanteil allerdings bei 50,9%. Bitte überprüfen Sie deshalb kritisch, bei welchen Patienten die Verordnung eines neueren OAD tatsächlich erforderlich ist.

Kassenärztliche Vereinigung (KV)
Berlin

Berliner Krankenkassenverbände

- 1 King, H et al.: *Diabetes Care* 1998 (21(9)):1414-1431 (<http://care.diabetesjournals.org/cgi/reprint/21/9/1414>)
- 2 Therapieempfehlungen der AMK der Deutschen Ärzteschaft (www.akdae.de)
- 3 Arzneimittelbrief 2008, 42, 11a und Bolen, S. et al.: *Ann. Intern. Med.* 2007 (147): 386-399. (<http://www.annals.org/cgi/reprint/147/6/386.pdf>)
- 4 Wirkstoff aktuell 10/2007 der KBV (<http://www.akdae.de/40/Sitagliptin.pdf>)
- 5 Arzneiverordnung in der Praxis der AkdÄ 2004 (31) 2: 45
- 6 Arzneimittelbrief 2007 (41) 13a
- 7 Wirkstoff aktuell 01/2001 der KBV (<http://www.akdae.de/40/Thiazolidindione.pdf>)
- 8 pharma-kritik 2007 (29) 4: 14-15
- 9 Arzneiverordnung in der Praxis der AkdÄ 2007 (34) 3: 74-6

- A Novonorm® (Repaglinid), Starlix® (Nateglinid)
 B Avandia® (Rosiglitazon), Actos® (Pioglitazon)
 C Kombinationen:
 Avandamet® (Rosiglitazon und Metformin)
 Competact® (Pioglitazon und Metformin)
 Avaglim® (Rosiglitazon und Glimepirid)
 Januvia® (Sitagliptin)
 D
 E Glucobay® (Acarbose), Diastabol® (Miglitol)

Preisübersicht

Orale Antidiabetika

Arzneistoff	Handelsname	Wirkstoff in mg	DDD in mg (WHO)	Kosten pro Packung in EUR	Kosten je DDD in EUR	Stückzahl pro Packung
Metformin	Metformin	1000	2000	15,10	0,25	120
Glibenclamid	Glibenclamid	3,5	7	12,35	0,21	120
Glimepirid	Glimepirid	2	2	21,48	0,18	120
Gliclazid	Diamicon®	30	160	44,63	1,97	120
Gliquidon	Glurenorm®	30	60	44,63	0,74	120
Repaglinid*	Novonorm®	2	4	59,18	0,99	120
Nateglinid	Starlix®	120	360	63,42	1,59	120
Sitagliptin	Januvia®	100	100	191,72	1,96	98
Pioglitazon	Actos®	30	30	193,97	1,98	98
Rosiglitazon	Avandia®	4	6	147,31	1,84	112
Acarbose*	Glucobay®	100	300	39,98	1,14	105
Miglitol	Diastabol®	100	300	47,03	1,18	120
Rosiglitazon und Metformin	Avandamet®	2/1000	4/2000	108,03	1,93	112
Rosiglitazon und Metformin*	Avandamet®	4/1000	8/2000	176,32	3,15	112
Pioglitazon und Metformin	Competact®	15/850	30 /1700	96,99	1,98	98
Rosiglitazon und Glimepirid	Avaglim®	4/4	4/4	216,01	1,93	112
Rosiglitazon und Glimepirid*	Avaglim®	8/4	8/4	352,73	3,15	112

Preisstand nach Lauer-Taxe vom 01.04.2008

* In diesen Fällen sind Reimporte mindestens 15% oder 15 EUR günstiger als das Original-Präparat.