

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Tirzepatid (Mounjaro®)

Lilly Deutschland GmbH

Modul 3 B

Zur Behandlung von Insulin-naiven Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie, bestehend aus zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln zusätzlich zu Diät und Bewegung, keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben und für die keine Indikation für eine Insulintherapie besteht

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung

Stand: 13.11.2023

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	9
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	9
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	10
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	13
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	14
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	14
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	15
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	15
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	34
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	48
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	50
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	54
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	55
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	56
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	76
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	76
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	88
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	96
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	102
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	107
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	113
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	113
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	114
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	116
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	116
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	123
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	123
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	123
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	126
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	126
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	127
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	128
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	129

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Prädisponierende Faktoren für einen Typ 2 Diabetes mellitus	18
Tabelle 3-2: HbA _{1c} -Zielkorridore / Zielbereiche	30
Tabelle 3-3: Inzidenz pro 1.000 Personenjahre anhand krankenkassenübergreifender Routinedaten.....	49
Tabelle 3-4: Entwicklung der Prävalenz des T2DM auf Grundlage von Daten des statistischen Bundesamtes sowie der Daten des Versorgungsatlas Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland	50
Tabelle 3-5: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	52
Tabelle 3-6: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	54
Tabelle 3-7: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	77
Tabelle 3-8: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	83
Tabelle 3-9: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	89
Tabelle 3-10: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	97
Tabelle 3-11: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	104
Tabelle 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	106
Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient) ..	107
Tabelle 3-14: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	107
Tabelle 3-15: Nebenwirkungen	120
Tabelle 3-16: EU-RMP Tirzepatid: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung.....	124
Tabelle 3-17: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	128

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Die natürliche Progression des T2DM	16
Abbildung 3-2: Stoffwechseleränderungen bei Typ 2 Diabetes mellitus	17
Abbildung 3-3: Auswahl an Folgeerkrankungen bei Adipositas und / oder Typ 2 Diabetes mellitus	24
Abbildung 3-4: Look AHEAD Studie: Veränderungen des Körpergewichtes und Taillenumfang	27
Abbildung 3-5: Algorithmus für die medikamentöse Therapie des T2DM	32
Abbildung 3-6: Algorithmus für die Therapieentscheidung zur metabolischen Chirurgie bei Menschen mit T2DM	33
Abbildung 3-7: Mittlere Effektstärken von aktuellen Adipositas-Therapiestrategien im Hinblick auf den erzielbaren Gewichtsverlust	38

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADA	Anti-Arzneimittel-Antikörper (Anti-drug Antibodies)
ADA	American Diabetes Association
AGE	fortgeschrittenes Verzuckerungs-Endprodukt (Advanced Glycation Endproduct)
ALBVVG	Arzneimittel-Lieferengpassbekämpfungs- und Versorgungsverbesserungsgesetz
AMNOG	Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AOK	Allgemeine Ortskrankenkasse
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemisch
AUC	Fläche unter der Kurve (Area Under Curve)
AWG	Anwendungsgebiet
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BMI	Body Mass Index
bpm	Schläge pro Minute (beats per minute)
BRAVO	Building, Relating, Assessing, and Validating Outcomes
cm	Zentimeter
C _{max}	maximale Plasma-Konzentration
CrCl	Kreatininclearance
CT	konventionelle Insulintherapie (Conventional Insulin Therapy)
CV	Kardiovaskulär (Cardiovascular)
CVOT	Kardiovaskuläre Langzeitstudie (Cardiovascular outcome trial)
DDD	definierte Tagesdosis (Defined Daily Dose)
DDG	Deutsche Diabetes-Gesellschaft
DFL	Durchstechflasche
DiGA	Digitale Gesundheitsanwendung
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DIVE	Diabetes Versorgungs-Evaluation
dL	Deziliter
DMP	Disease Management Programm

Abkürzung	Bedeutung
DPP-4	Dipeptidyl-Peptidase-4
DPV	Diabetes-Patienten-Verlaufsdokumentation
DRG	Diagnosebezogene Fallgruppen (Diagnosis Related Groups)
EASD	European Association for the Study of Diabetes
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
eGFR	geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated Glomerular Filtration Rate)
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
EPAR	European Public Assessment Report
EPIC	European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition
EQ-5D	Fragebogen der EuroQol-Gruppe zur Lebensqualität auf 5 Dimensionen (European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions)
ESRD	terminale Niereninsuffizienz (End Stage Renal Disease)
EU	Europäische Union
FI	Fachinformation
G	Gauge
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GI	Gebrauchsinformation
GIP	glukoseabhängiges insulinotropes Peptid (Glucose-dependent Insulinotropic Polypeptide)
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GLP-1	Glukagon-like-Peptid-1 (Glucagon-Like-Peptide-1)
HbA _{1c}	glykosyliertes Hämoglobin
HDL	High-Density-Lipoprotein
HR	Hazard Ratio
HRQoL	gesundheitsbezogene Lebensqualität (Health-Related Quality of Life)
I.E.	Internationale Einheit
ICT	intensivierte konventionelle Insulintherapie (Intensified Conventional Insulin Therapy)
IDF	International Diabetes Federation
IFG	abnormale Nüchtern glukose (Impaired Fasting Glucose)

Abkürzung	Bedeutung
IGT	gestörte Glukosetoleranz (Impaired Glucose Tolerance)
InEK	Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
KI	Konfidenzintervall
L	Liter
LDL	Low-Density-Lipoprotein
LEPR	Leptinrezeptor
m ²	Quadratmeter
MACE	schweres kardiovaskuläres Ereignis (Major Adverse Cardiovascular Event)
mg	Milligramm
min	Minute
mL	Milliliter
mm	Millimeter
mmHg	Millimeter-Quecksilbersäule
mmol	Millimol
mol	Mol
ms	Millisekunde
MTC	Medulläres Schilddrüsenkarzinom
NHANES	National Health and Nutrition Examination Surveys
NPH-Insulin	neutrales Protamin Hagedorn-Insulin
NVL	Nationale VersorgungsLeitlinie für Typ 2 Diabetes mellitus
OAD	orales Antidiabetikum
OECD	Organisation für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung (Organisation for Economic Co-Operation and Development)
oGTT	oraler Glukosetoleranztest
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
OR	Odds Ratio
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PCSK1	Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 1

Abkürzung	Bedeutung
POMC	Proopiomelanocortin
PZN	Pharmazentralnummer
RMP	Risikomanagement-Plan (Risk Management Plan)
SBP	systolischer Blutdruck
SGB	Sozialgesetzbuch
SGLT 2	Natrium-Glukose-Cotransporter 2 (Sodium-Glucose Co-Transporter 2)
SHIELD	Study to Help Improve Early evaluation and management of risk factors Leading to Diabetes
T1DM	Typ 1 Diabetes mellitus
T2DM	Typ 2 Diabetes mellitus
UKPDS	United Kingdom Prospective Diabetes Study
USA	Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America)
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Mounjaro[®] ist angezeigt zur Behandlung von Erwachsenen mit unzureichend eingestelltem Typ-2-Diabetes mellitus als Ergänzung zu Diät und Bewegung

- als Monotherapie, wenn die Einnahme von Metformin wegen Unverträglichkeiten oder Kontraindikationen nicht angezeigt ist,
- zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung von Diabetes mellitus.

Studienergebnisse hinsichtlich Kombinationen, Auswirkungen auf die glykämische Kontrolle, sowie auf die untersuchten Populationen, sind in den Abschnitten 4.4, 4.5 und 5.1 zu finden [1].

Als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) wurde für Tirzepatid vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) im Rahmen eines initialen Beratungsgespräches vom 08.01.2020 gemäß § 8 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) (Vorgangsnummer 2019-B-266) [2] sowie abschließend im Beratungsgespräch vom 11.02.2022 (Vorgangsnummer 2021-B-428) [3] im vorliegenden Anwendungsgebiet (AWG) festgelegt:

zVT für Tirzepatid zusätzlich zu anderen Antidiabetika für die AWG a1-d2:

a1) **Insulin-naive** Erwachsene mit T2DM **ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung**, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus **einem** blutzuckersenkenden

Arzneimittel zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben

zVT: Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des patientenindividuellen Therapieziels in Abhängigkeit von Komorbiditäten, Diabetesdauer, möglichen Risiken für Hypoglykämien unter Auswahl von:

- Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)
- Metformin + Sitagliptin
- Metformin + Empagliflozin
- Metformin + Liraglutid

a2) **Insulin-naive** Erwachsene mit T2DM **mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung**, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus **einem** blutzuckersenkenden Arzneimittel zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben

zVT:

- Metformin + Empagliflozin, *oder*
- Metformin + Liraglutid, *oder*
- Metformin + Dapagliflozin

b1) **Insulin-naive** Erwachsene mit T2DM **ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung**, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus **zwei** blutzuckersenkenden Arzneimitteln zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben und für die **keine Indikation für eine Insulintherapie** besteht:

zVT:

- Metformin + Empagliflozin + Sitagliptin, *oder*
- Metformin + Empagliflozin + Liraglutid

b2) **Insulin-naive** Erwachsene mit T2DM **mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung**, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus **zwei** blutzuckersenkenden Arzneimitteln zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben und für die **keine Indikation für eine Insulintherapie** besteht:

zVT:

- Metformin + Empagliflozin + Liraglutid *oder*

- Metformin + Dapagliflozin + Liraglutid

c1) **Insulin-naive** Erwachsene mit T2DM **ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung**, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus **mindestens zwei** blutzuckersenkenden Arzneimitteln zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben und für die eine **Indikation für eine Insulintherapie** besteht

zVT:

- Humaninsulin + Metformin

c2) **Insulin-naive** Erwachsene mit T2DM **mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung**, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus **mindestens zwei** blutzuckersenkenden Arzneimitteln zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben und für die eine **Indikation für eine Insulintherapie** besteht

zVT:

- Humaninsulin + Metformin + Empagliflozin *oder*

- Humaninsulin + Metformin + Dapagliflozin *oder*

- Humaninsulin + Metformin + Liraglutid

d1) **Insulin-erfahrene** Erwachsene mit T2DM **ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung** und die mit ihrem bisherigen Insulinregime zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben:

-Eskalation der Insulintherapie (konventionelle Therapie (CT) ggf. + Metformin *oder* Dulaglutid bzw. intensivierte Insulintherapie (ICT))

d2) **Insulin-erfahrene** Erwachsene mit T2DM **mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung** und die mit ihrem bisherigen Insulinregime zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben

-Eskalation der Insulintherapie (CT ggf. + Metformin *oder* Empagliflozin *oder* Liraglutid *oder* Dapagliflozin bzw. ICT) [3]

Das vorliegende Modul 3 betrifft das AWG B.

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Es hat am 11.02.2022 ein Beratungsgespräch mit dem G-BA zum Thema zVT stattgefunden (Beratungsanforderung 2021-B-428) [3].

Die zVT für Tirzepatid zusätzlich zu anderen Antidiabetika für die AWG A-D beruht auf dem zuvor genannten Beratungsgespräch und wurde in Abschnitt 3.1.1 beschrieben [3].

Für das AWG C (c2) werden im entsprechenden Modul 4C die Ergebnisse der relevanten Teilpopulation der SURPASS-4-Studie gemäß den Vorgaben und gegenüber den zVT Humaninsulin + Metformin + Empagliflozin bzw. Humaninsulin + Metformin + Dapagliflozin dargestellt.

Die offene Phase-3-Studie SURPASS-4 untersucht die Kombination von Tirzepatid mit 1-3 oralen Antidiabetika (OAD) (Metformin / Natrium-Glukose-Cotransporter 2 (SGLT 2)-Hemmer / Sulfonylharnstoff) vs. Insulin glargin mit 1-3 OAD (Metformin / SGLT 2-Hemmer / Sulfonylharnstoff) bei Patienten mit T2DM und mit manifester kardiovaskulärer (CV)-Erkrankung oder einem hohen Risiko für CV-Ereignisse [4].

Für das AWG D (d1 und d2) werden in Modul 4D die Ergebnisse der SURPASS-6-Studie gemäß den Vorgaben und gegenüber der zVT des G-BA (ICT) dargestellt.

Die SURPASS-6-Studie ist eine randomisierte, offene Phase-3-Studie, die die zusätzliche einmal wöchentliche Applikation von Tirzepatid im Vergleich zu Insulin lispro bei Patienten mit T2DM untersucht, deren T2DM mit Insulin glargin mit oder ohne Metformin nicht ausreichend kontrolliert ist [5].

Sowohl die SURPASS-4 als auch die SURPASS-6-Studie sind aufgrund ihres Designs und der Vergleichstherapie für die Ableitung eines Zusatznutzens geeignet.

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern

Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 4. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Informationen zur Indikation und zum AWG von Tirzepatid entstammen der FI [1].

Die Angaben zu den Teilanwendungsgebieten A-D und der jeweiligen zVT wurden der Niederschrift des Beratungsgesprächs (Vorgangsnummer 2021-B-428) entnommen [3].

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Eli Lilly Nederland B.V. Fachinformation Mounjaro®. Stand: August 2023; 2023.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2019-B-266. Tirzepatid zur Behandlung des Typ 2 Diabetes mellitus. 30.01.2020; 2020.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2021-B-428. Tirzepatid zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen. 30.03.2022; 2022.
4. Del Prato S, Kahn SE, Pavo I, Weerakkody GJ, Yang Z, Doupis J et al. Tirzepatide versus insulin glargine in type 2 diabetes and increased cardiovascular risk (SURPASS-4): a randomised, open-label, parallel-group, multicentre, phase 3 trial. Lancet 2021; 398(10313):1811–24. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02188-7.
5. Eli Lilly and Company. Protocol I8F-MC-GPHD (c): A Randomized, Phase 3, Open-label Trial Comparing the Effect of the Addition of Tirzepatide Once Weekly versus Insulin Lispro (U100) Three Times Daily in Participants with Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on Insulin Glargine (U100) with or without Metformin (SURPASS-6); 2021.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Definitionen

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird im Folgenden auf die Nennung geschlechtsspezifischer Formulierungen verzichtet.

Unter der Diagnose Diabetes mellitus wird eine heterogene Gruppe chronisch progredienter Stoffwechselerkrankungen zusammengefasst, die durch den Leitbefund einer Hyperglykämie charakterisiert sind. Diese Hyperglykämie beruht entweder auf einer gestörten bis hin zu einer fehlenden Insulinsekretion allein oder in Kombination mit einer abgeschwächten Wirkung des physiologisch vorhandenen Insulins (Insulinresistenz).

Die meisten Fälle mit Diabetes mellitus betreffen Typ 1 (T1DM) und Typ 2 (T2DM), zwei ätiologisch verschiedene Krankheitsbilder [1]. Beim T1DM kommt es immunologisch bedingt zur irreversiblen Zerstörung speziell der β -Zellen der Langerhans-Inseln der Bauchspeicheldrüse (Pankreas), was zum absoluten Insulinmangel und einer notwendigen exogenen Insulinzufuhr führt. Als T2DM wird die Form des Diabetes bezeichnet, die durch Insulinresistenz in Verbindung mit eher relativem als absolutem Insulinmangel gekennzeichnet ist [2]. Im Erwachsenenalter ist der T2DM weltweit mit über 90% der Fälle der häufigste Diabetestyp [1].

Pathogenese und Krankheitsverlauf

Nach heutigem Wissensstand liegt der Pathologie des T2DM ein multifaktorielles Geschehen zugrunde, das auf eine genetisch bedingt erhöhte Erkrankungsbereitschaft trifft [3, 4]. Grundsätzlich können neben genetischen Faktoren und höherem Lebensalter Faktoren, die dem individuellen Lebensstil zuzuordnen sind, die Manifestation des T2DM begünstigen [5] (siehe Tabelle 3-1). Insbesondere ab dem Alter von 60 Jahren steigt der Anteil der Patienten mit T2DM deutlich an [6].

T2DM ist die Folge eines chronischen Prozesses, der schon vor der manifesten Hyperglykämie beginnt (Abbildung 3-1). Prospektiv erhobene Daten zeigen, dass es bereits fünf bis zehn Jahre vor Manifestation einer Hyperglykämie zu einer Zunahme einer Insulinresistenz kommt. Die Entwicklung einer Insulinresistenz und die darauffolgende Manifestation eines T2DM werden durch eine hyperkalorische Ernährung, einem Mangel an körperlicher Bewegung und der mit

diesen Faktoren häufig einhergehenden Adipositas begünstigt [7]. Wesentlicher pathogenetischer Faktor hierbei ist eine viszerale Adipositas, die auch mit vermehrter Fetteinlagerung in den Leberzellen verbunden ist. Wenn dann die β -Zellfunktion nicht mehr ausreicht, die Insulinresistenz zu kompensieren, kommt es zur manifesten Hyperglykämie mit einem parallelen Anstieg von postprandialer und Nüchtern-Glukose. Die β -Zellfunktion nimmt dann über die Jahre weiter ab, so dass es bei einigen Patienten zu einem nahezu absoluten Insulinmangel kommt, der eine externe Insulinsubstitution erfordert.

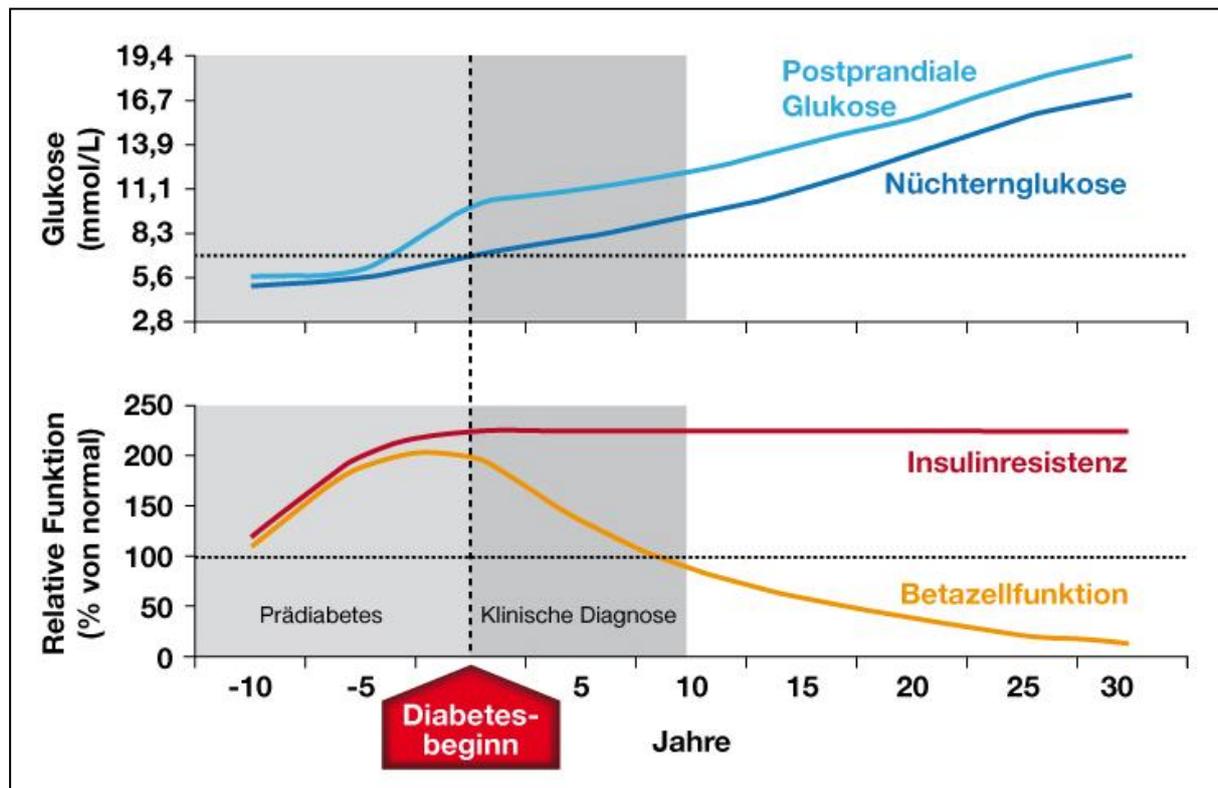


Abbildung 3-1: Die natürliche Progression des T2DM

mmol/L: Millimol/Liter; T2DM: Typ 2 Diabetes mellitus

Quelle: modifiziert nach [8]

Während die Ursachen der verminderten β -Zellfunktion am ehesten genetisch bedingt sind und durch eine lokale Entzündung aggraviert werden, tragen weitere pathophysiologische Veränderungen (Abbildung 3-2) zur vermehrten Insulinresistenz und Hyperglykämie bei. Dies sind z. B. eine gesteigerte Glukagonsekretion der α -Zellen des Pankreas, eine gesteigerte hepatische Glukoneogenese, eine gestörte Appetitregulation, eine verringerte Glukoseaufnahme der Skelettmuskulatur und eine gesteigerte Glukoseresorption der Niere. Das Fettgewebe mit gesteigerter Lipolyse trägt zur erhöhten Insulinresistenz bei. Darüber hinaus wird auch dem Gastrointestinaltrakt eine Beteiligung zugesprochen, da über einen verminderten Inkretineffekt die physiologische Blutzuckerregulation über Insulin gestört ist [7, 8].

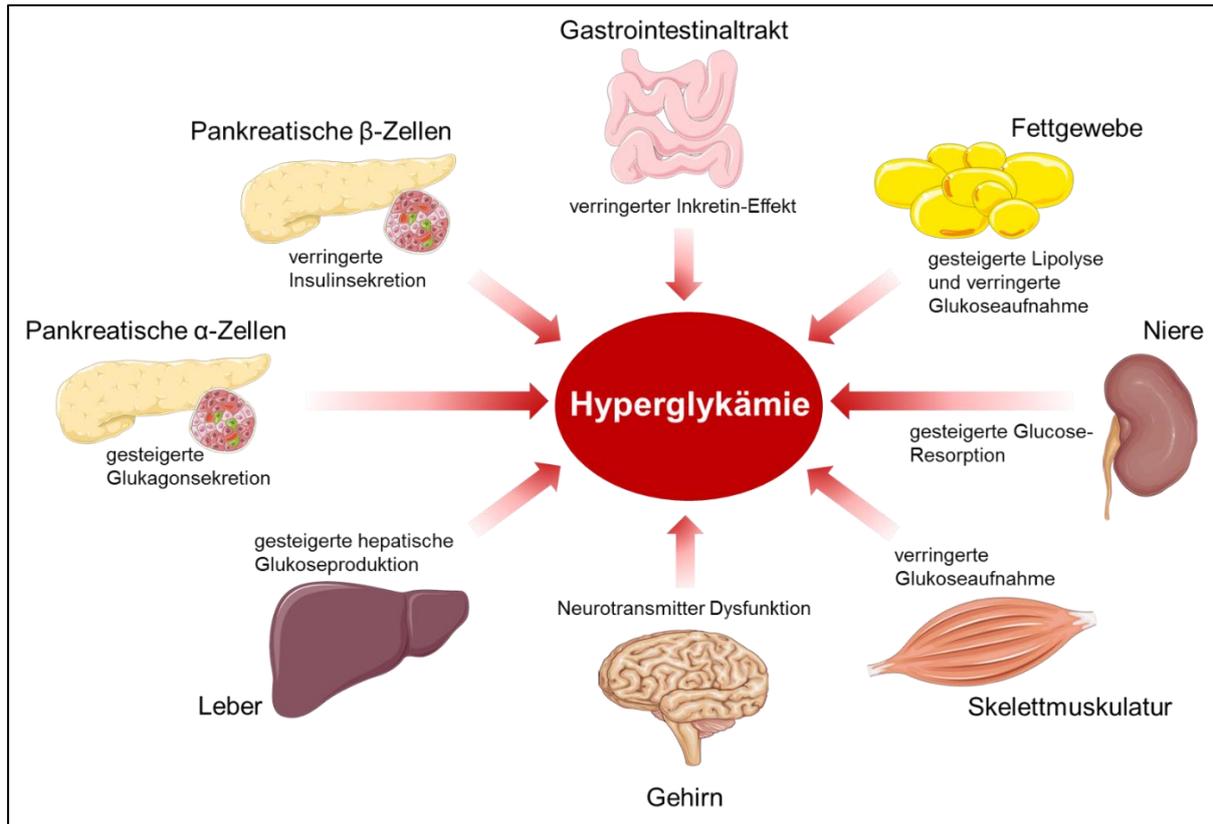


Abbildung 3-2: Stoffwechselveränderungen bei Typ 2 Diabetes mellitus

Quelle: Eigene Darstellung adaptiert von [9]

Risikofaktoren

Das Risiko für T2DM wird durch beeinflussbare und nicht beeinflussbare Risikofaktoren bestimmt (Tabelle 3-1). Insgesamt sind Adipositas, Bewegungsmangel und falsche Ernährung die wesentlichen vermeidbaren Risikofaktoren des T2DM. Diese zu reduzieren, ist der Kernpunkt der Diabetesprävention. Auch deshalb, weil mit zunehmender Verbreitung von Adipositas und Bewegungsmangel das durchschnittliche Erkrankungsalter von T2DM weiter sinkt [6]. Allerdings wird die aktuelle Situation in Deutschland hinsichtlich der Therapie der Adipositas als schlecht bezeichnet und der fehlende Zugang zu einer multimodalen Therapie bemängelt [10].

Da starkes Übergewicht ein zentraler Risikofaktor für die Entwicklung eines T2DM ist [11, 12] wird im weiteren Verlauf dieses Kapitels gesondert auf Adipositas eingegangen (siehe Seite 23).

Tabelle 3-1: Prädisponierende Faktoren für einen Typ 2 Diabetes mellitus

Nicht beeinflussbare Faktoren	Beinflussbare Faktoren
<ul style="list-style-type: none"> • Ethnizität • Geschlecht (Männer > Frauen) • Gestationsdiabetes (in der Anamnese) • höheres Lebensalter • intrauterine Entwicklung (fetale Programmierung) • positive Familienanamnese 	<ul style="list-style-type: none"> • Depression • diabetogene Medikamente • diabetogene Umwelt (u. a. Deprivation = Benachteiligung durch Mangel an Ressourcen) • energiereiche, ballaststoffarme Nahrung • Fettleber • Hypertonie • körperliche Inaktivität • Rauchen • schlechter Schlaf (Obstruktive Schlafapnoe) • starker Zuckerkonsum • übermäßiger Alkoholenuss (Fettleber) • viszerale Adipositas
Quellen: [5, 13]	

Symptomatik

Zu den diabetestypischen Symptomen zählen Polydipsie (pathologisch gesteigertes Durstgefühl mit übermäßiger Flüssigkeitsaufnahme) und - daraus resultierend - Polyurie (vermehrte Harnausscheidung), bedingt durch einen erhöhten Blutglukosespiegel und Glukosurie (erhöhte Glukose-Ausscheidung im Harn). Diese treten jedoch nur bei einem Teil der Patienten mit T2DM auf [7]. Die klinische Symptomatik des T2DM tritt meist erst nach längeren Phasen einer Hyperglykämie in Erscheinung, wodurch T2DM oft erst in einem bereits fortgeschrittenen Stadium erkannt wird.

Diagnostik des T2DM

Gemäß den Empfehlungen der nationalen [14] und internationalen Diabetes-Fachgesellschaften wie der American Diabetes Association (ADA) [15] werden die folgenden Kriterien zur Diagnose eines T2DM herangezogen:

Messgröße venöse Plasmaglukose

- Gelegenheits-Plasmaglukosewert von ≥ 200 mg/Deziliter (dL) ($\geq 11,1$ Millimol [mmol]/Liter [L])
- Nüchtern-Plasmaglukose von ≥ 126 mg/dL ($\geq 7,0$ mmol/L), (Fastenzeit 8-12 Stunden)
- oraler Glukosetoleranztest (oGTT)-2-Stunden-Wert im venösen Plasma ≥ 200 mg/dL ($\geq 11,1$ mmol/L)

Messgröße glykosyliertes Hämoglobin (HbA_{1c})-Wert

- HbA_{1c} ≥6,5% (≥48 mmol/mol Hämoglobin [Hb]) bzw. HbA_{1c}-Wert von 5,7- <6,5% (39- <48 mmol/mol) Bezeichnung als Prädiabetes (Graubereich) und <5,7% (<39 mmol/mol) als kein Diabetes [14]

Die Diagnosekriterien für abnormal erhöhte Nüchtern glukosewerte und gestörte Glukosetoleranz sind:

Abnormal erhöhte Nüchtern glukosewerte

Eine IFG (impaired fasting glucose, abnormale Nüchtern glukose) wird beschrieben für den Bereich der Nüchtern glukose von 5,6 mmol-6,9 mmol/L (100-125 mg/dL) im venösen Plasma [14].

Gestörte Glukosetoleranz

Eine IGT (impaired glucose tolerance) entspricht einem 2-Stunden-Plasmaglukosewert im oGTT im Bereich von 7,8-11,0 mmol/L (140-199 mg/dL) bei Nüchtern glukosewerten von <5,6 mmol/L (<100 mg/dL) im venösen Plasma [14].

Remission eines Diabetes

Für eine Remission eines Diabetes werden unterschiedliche Definitionen diskutiert. Als am besten geeignet wird eine Definition mit einem HbA_{1c} <6,5% mindestens drei Monate nach Absetzen einer blutzuckersenkenden Pharmakotherapie genannt. Die Frage einer Remission während einer fortgesetzten Pharmakotherapie ist deutlich komplexer zu sehen, wobei verschiedene Faktoren wie Wirkungsmechanismus bzw. Effekte über die Blutzuckersenkung hinaus zu berücksichtigen sind [16].

Kardiovaskuläre Begleiterkrankungen

Patienten mit T2DM sollen bereits bei der Erstdiagnose und dann in regelmäßigen zeitlichen Abständen strukturierte Untersuchungen auf Folge- und Begleiterkrankungen erhalten. Ein Screening zur Abschätzung des CV-Risikos sollte anschließend einmal jährlich oder anlassbezogen erfolgen (solange die jeweiligen Folge- bzw. Begleiterkrankungen nicht vorliegen bzw. nicht bekannt sind). Weiterführende Diagnostik, die bei auffälligen Screening-Untersuchungen zu erfolgen haben, werden in einem zukünftigen Kapitel beschrieben [17] bzw. sollen in geeigneten Abständen gemäß individueller Risikoabschätzung hinsichtlich makroangiopathischer Komplikationen erfolgen [18]. Da eine frühzeitige Erkennung und Therapie von mikro- und makrovaskulären Angiopathien das Fortschreiten dieser Folgekomplikationen des T2DM deutlich verlangsamen kann, wird das Auftreten dieser Folgekomplikationen im Rahmen des Disease Management Programm (DMP) T2DM systematisch erfasst [19, 20].

Da CV-Ereignisse sich bereits in der asymptomatischen Phase der Erkrankung entwickeln können, ist es bedeutsam, bei Patienten mit CV-Erkrankungen auf die Anzeichen eines bislang unentdeckten Diabetes mellitus zu achten. So wird bei etwa 20% der Patienten mit CV-Ereignissen ein bis dahin unentdeckter T2DM und bei etwa 35% eine prädiabetische

Glukosestoffwechselstörung festgestellt [7]. Umgekehrt liegen bei etwa 20-30% der Patienten mit T2DM bereits zum Zeitpunkt der Erstdiagnose angiopathische Folgeerkrankungen vor. Es wird angeraten, beim Vorliegen einer manifesten CV-Erkrankung rechtzeitig zu intervenieren und eine Prävention weiterer CV-Ereignisse einzuleiten [17, 21, 22].

Begleit- und Folgeerkrankungen des T2DM

Krankheitszustände wie Adipositas, Dyslipidämie (Fettstoffwechselstörung) und arterieller Hypertonie (Bluthochdruck) treten häufig gemeinsam mit T2DM auf (metabolisches Syndrom) und haben eine prädisponierende Wirkung auf die Pathogenese des T2DM (z. B. Adipositas mit Insulinresistenz). Darüber hinaus erhöhen sie das Risiko von Folgeerkrankungen, die häufig mit T2DM assoziiert sind [7] und die bereits bei Diagnose vorhanden sein können.

So ist T2DM mit einem erhöhten Risiko vaskulärer Folgekrankheiten verbunden, die im Wesentlichen auf die chronische Hyperglykämie, Hypertonie, Adipositas und Fettstoffwechselstörung zurückzuführen sind. Diese pathologischen Zustände bestehen teilweise schon Jahre bevor der eigentliche Diabetes diagnostiziert wird. Man unterscheidet die vor allem durch chronische Hyperglykämie bedingten Mikroangiopathien, d. h. Schädigungen der Kapillaren in der Retina und der Niere und die als Makroangiopathien bezeichneten Schädigungen der größeren kardialen, zerebralen und peripheren Gefäße.

Auch Neuropathien sind bei Diagnose bereits häufig vorhanden. Die diabetische Neuropathie ist eine klinisch manifeste oder subklinische Erkrankung der peripheren Nerven und kann sowohl das somatische als auch das autonome Nervensystem betreffen. Das Risiko vaskulärer Folgeerkrankungen steigt u. a. mit verschiedenen Komorbiditäten einschließlich Adipositas sowie mit der Diabetesdauer [7, 10, 23].

Neben den hier beschriebenen chronischen Begleit- und Folgeerkrankungen können beim T2DM auch akute Komplikationen auftreten wie (meist therapieassoziierte) Hypoglykämien oder hyperglykämische Entgleisungen bis hin zum hyperosmolaren Koma.

Zusammenhang von T2DM und CV- sowie mikrovaskulären Erkrankungen

Die zuvor beschriebene Makroangiopathie manifestiert sich als Herz-Kreislauf-Erkrankung und bestimmt sowohl die Prognose als auch die Lebenserwartung der betroffenen Patienten [24].

Der Zusammenhang von Diabetes mellitus und CV-Erkrankungen wird durch eine generalisierte und beschleunigte Form der Atherosklerose geprägt. Die Pathophysiologie ist komplex und multifaktoriell [25] mit folgenden angenommen Ursachen: Hyperglykämie, Hypertonie, chronischer Inflammation, Dyslipidämie, erhöhte Werte von asymmetrischem Dimethylarginin sowie von Advanced Glycation Endproducts (AGEs, fortgeschrittene Verzuckerungs-Endprodukte) [25–27]. Entstehende Plaques können zu Stenosierung und Thrombosierung der betroffenen Gefäße führen und sich klinisch als Myokardinfarkt, (ischämischer) Schlaganfall oder periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) manifestieren. Letztere kann in Kombination mit einer peripheren Neuropathie zu einem

diabetischen Fußsyndrom mit schlecht heilenden Wunden und immer noch notwendigen Amputationen führen [28].

Das Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen ist bei Diabetes mellitus im Vergleich zu Stoffwechselgesunden deutlich erhöht und bestimmt Prognose und Lebenszeit. Insgesamt sterben bis zu drei Viertel der Patienten letztlich an einem Myokardinfarkt oder Schlaganfall. Die Interaktion von Gefäßwand, Blut und Myokard macht den Patienten empfänglich für koronare Herzkrankheit, Herzinsuffizienz, plötzlichen Herztod wie auch für die Entwicklung von pAVK und Vorhofflimmern. Patienten mit T2DM haben einen deutlichen Überlebensnachteil im Vergleich zu Stoffwechselgesunden. Das Risiko für CV-Erkrankungen ist insgesamt zwei- bis vierfach erhöht, bei Frauen bis zu sechsfach, so dass die Kontrolle der Risikofaktoren entscheidend ist [10]. Rund 67-78% der Patienten T2DM entwickeln im Verlauf ihres Lebens eine CV-Erkrankung [29]. Das Mortalitätsrisiko von Patienten mit T2DM und einem bereits erlittenen CV-Ereignis ist im Vergleich zu Patienten mit T2DM ohne ein solches Ereignis in der Vorgeschichte zweifach erhöht [30, 31].

So verliert z. B. auch gegenwärtig ein heute 60-jähriger diabetischer Mann sechs Lebensjahre im Vergleich zu einem gleichaltrigen nicht diabetischen Mann, und der 60-Jährige mit Diabetes und stattgehabtem Herzinfarkt verliert zwölf Lebensjahre [32].

Das Schlaganfallrisiko bei T2DM ist ähnlich wie das kardiale Risiko um das Zweifache erhöht [33].

Risikofaktoren für makrovaskuläre Erkrankungen sind mit dem T2DM häufig vergesellschaftet, so tragen z. B. Faktoren des metabolischen Syndroms wie Adipositas (siehe das entsprechende Unterkapitel Adipositas), Hypertriglyceridämie, niedriges High-Density Lipoprotein (HDL), Hypertonie, erhöhter Nüchternblutzucker, aber auch eine lange bestehende Diabeteserkrankung mit Nierenerkrankung (niedrige glomeruläre Filtrationsrate (GFR)-Werte, Proteinurie, Mikroalbuminurie) zu einem entsprechenden Risiko bei [27, 34].

Relevant sind zudem mikroangiopathische Begleiterkrankungen wie Retinopathie und Nephropathie, bei denen die chronische Hyperglykämie eine besonders starke Rolle spielt [35]. Eine diabetische Nephropathie (Nierenerkrankung mit erniedrigten GFR-Werten, Proteinurie, Mikroalbuminurie, Makroalbuminurie) entwickeln bei einem altersabhängigen Anstieg etwa 15% bis 30% der Patienten mit Diabetes mellitus [17]. In Industriestaaten ist die diabetische Nephropathie die Hauptursache für terminale Niereninsuffizienz [36]. Eine vorhandene Nephropathie ist mit einem exzessiv erhöhten kardiovaskulären Risiko [37] oder Risiko für makrovaskuläre Erkrankungen bzw. einem vielfach erhöhten Risiko zu versterben, verbunden [38, 39].

Etwa 28% der Patienten mit bekanntem Diabetes mellitus sind von Retinopathie als mikrovaskulärer Folgekomplikation betroffen [40]. Damit ist die diabetische Retinopathie in Industrieländern die Hauptursache für einen Sehverlust im Erwerbsalter [41]. Bei bis zu 50% der Patienten mit Diabetes mellitus tritt eine periphere diabetische Neuropathie auf [42, 43], die insbesondere in Kombination mit einer pAVK zum diabetischen Fußsyndrom führen kann [17].

So stehen etwa 65% bis 70% aller Amputationen in Deutschland im Zusammenhang mit Diabetes mellitus [44].

Untersuchung des Risikos für CV-Sicherheit und Wirksamkeit von modernen Antidiabetika

GLP-1-Rezeptoragonisten sind seit 2006 in der Europäischen Union (EU) zur Therapie des T2DM zugelassen [45] und zählen somit zu den modernen Antidiabetika, die nicht nur eine gute Blutzuckerkontrolle ohne intrinsischem Hypoglykämierisiko ermöglichen, sondern mit einer möglichen Gewichtsreduktion sowie mit Verbesserungen bzgl. anderer CV-Risikofaktoren assoziiert sind [46]. SGLT 2-Hemmer sind in der EU mit Empagliflozin seit 2014 zugelassen [47]. Der positive signifikante Einfluss beider Wirkstoffklassen auf verschiedene CV-Endpunkte bzw. die Mortalität konnte in zahlreichen Studien gezeigt werden [17] und wurde in verschiedenen Meta-Analysen bestätigt [48–57].

Im Rahmen eines systematischen Reviews wurde zudem der Zusammenhang zwischen schweren kardiovaskulären Ereignissen (MACE) und einer HbA_{1c}-Erniedrigung bei Antidiabetika (Dipeptidyl-Peptidase-4 (DPP-4)-Hemmer, GLP-1-Rezeptoragonisten, SGLT 2-Hemmer) im Vergleich zu Placebo auf der Basis von CV-Langzeitstudien (CVOT, Cardiovascular Outcome Trial) untersucht. 14 randomisierte kontrollierte Studien wurden als geeignet identifiziert. Die Reduktion der MACE korrelierte dabei signifikant mit der mittleren HbA_{1c}-Reduktion (r : 0,88 [0,67; 0,96]; $p < 0,001$) und dem Gewichtsverlust (r : 0,81 [0,46; 0,94]; $p < 0,001$). Die Meta-Analyse unterstützt damit den HbA_{1c}-Wert als einen geeigneten Surrogat-Endpunkt für CV-Ereignisse [58].

Entsprechend dem Algorithmus der Nationalen Versorgungsleitlinien (NVL) als auch den Praxisempfehlungen der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG) sollten beim Vorliegen von manifesten CV- oder von klinischen renalen Erkrankungen als Erstlinien-Therapie eine Kombination aus Metformin mit SGLT 2-Hemmern oder GLP-1-Rezeptoragonisten eingesetzt werden, die einen nachgewiesenen Nutzen in CV-Endpunktstudien gezeigt haben. Ähnlich ist zu verfahren bei Patienten mit hohem bzw. sehr hohem CV-Risiko [13, 17]. Die beiden genannten Wirkstoffklassen mit oder ohne Metformin stellen auch nach den Empfehlungen der ADA eine geeignete initiale Therapie für Patienten mit einer atherosklerotischen CV-Erkrankung bzw. Herzinsuffizienz oder mit hohem Risiko dafür dar [59, 60].

Tirzepatid wurde hinsichtlich Wirksamkeit und CV-Sicherheit in einer Phase-3-Studie bei Patienten mit T2DM und manifester CV-Erkrankung oder hohem Risiko für CV-Ereignisse untersucht (SURPASS-4). Die adjustierten MACE-4-Ereignisse (CV-Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall, Hospitalisation für instabile Angina) waren unter Tirzepatid im Vergleich zu Insulin glargin nicht erhöht und belegen damit die CV-Sicherheit von Tirzepatid [61]. Dies wurde in einer CV-Metaanalyse im Rahmen des SURPASS-Programmes bestätigt [62].

Adipositas im Rahmen einer T2DM-Erkrankung

Klassifikation der Adipositas

Adipositas ist definiert als eine über das Normalmaß hinausgehende Vermehrung des Körperfetts. Von Übergewicht wird ab einem Body-Mass-Index (BMI) von 25 kg/m^2 gesprochen, von Adipositas ab einem BMI 30 kg/m^2 mit folgender Unterteilung:

- Adipositas Grad I: BMI $30,0\text{-}34,9 \text{ kg/m}^2$
- Adipositas Grad II: BMI $35,0\text{-}39,9 \text{ kg/m}^2$
- Adipositas Grad III: BMI $\geq 40 \text{ kg/m}^2$

Neben dem Ausmaß des Übergewichts, das über den BMI erfasst wird, bestimmt das Fettverteilungsmuster das metabolische und CV-Gesundheitsrisiko [63]. Auch können Adipositas und Komorbiditäten ein besserer Prädiktor für Mortalität als der BMI alleine angesehen werden [64].

Entwicklung der Häufigkeit der Adipositas

Die aktuellen Prognosen deuten weltweit auf einen stetigen Anstieg von Adipositas hin [65]. Seit den 1970ern hat sich die Adipositas-Prävalenz in Deutschland fast verdreifacht [66]. Es besteht die übereinstimmende Auffassung, dass dieses Thema zu adressieren ist bzw. Interventionen getroffen werden müssen, um das Ausmaß dieser ungünstigen Entwicklung zu reduzieren. Weitere Informationen zur Entwicklung der Häufigkeit der Adipositas werden im Abschnitt Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung dargestellt.

Zusammenhang von Gewicht und T2DM

Übergewicht und Diabetes sind eng miteinander vergesellschaftet. Menschen mit Adipositas sind sechs- bis zehnmals häufiger von einem T2DM betroffen als Normalgewichtige [67]. Des Weiteren liegt der BMI bei Menschen mit T2DM im Durchschnitt über 30 kg/m^2 [68–70]. Die Auswertungen von zwei nationalen Registern, der Study to Help Improve Early evaluation and management of risk factors Leading to Diabetes (SHIELD) sowie der National Health and Nutrition Examination Surveys (NHANES) zeigen, dass die Prävalenz von Diabetes mellitus, Hypertonie und Dyslipidämie in allen Bereichen mit BMI $>25 \text{ kg/m}^2$ erhöht war, aber insbesondere bei höheren BMI anstieg [71]. Zusätzlich ist auf die Insulinresistenz bei Adipositas als wichtigster pathophysiologische Faktor der Adipositas hinzuweisen [72, 73].

Das Vorliegen eines Übergewichts bzw. einer Adipositas erschwert eine ausreichende glykämische Kontrolle bei Patienten mit T2DM. Dies konnte in mehreren Studien gezeigt werden, aus denen hervorgeht, dass das Risiko für das Verfehlen der HbA_{1c}-Zielwerte mit einer höheren BMI-Klasse steigt [74–77]. Eine relevante Gewichtsreduktion kann hingegen zu einer Prävention oder Remission des T2DM beitragen (siehe Seite 27).

Risiken der Adipositas und damit verbundene Prognosen

Übergewicht und Adipositas tragen einerseits zum Progress des T2DM bei, andererseits fördern sie die Entstehung von Folgeerkrankungen. Dabei besteht gleichzeitig eine enge Verbindung, bzw. teilweise Überlappung zwischen möglichen Folgen von Adipositas und T2DM:

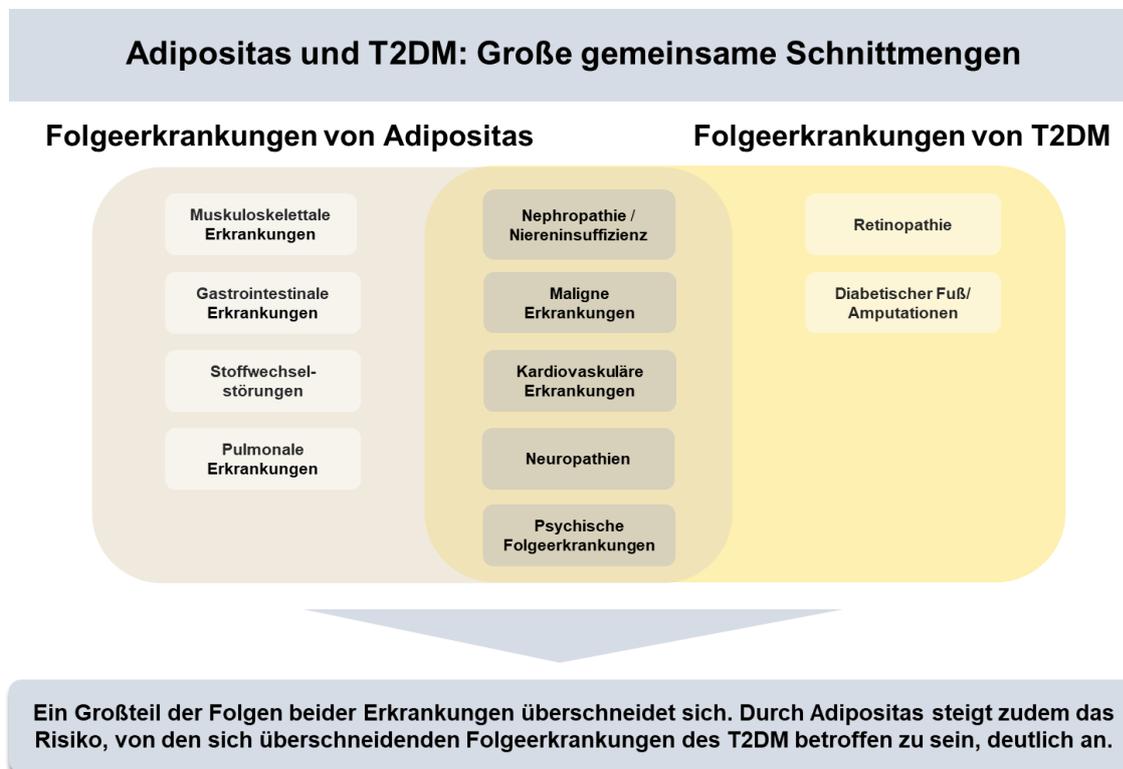


Abbildung 3-3: Auswahl an Folgeerkrankungen bei Adipositas und / oder Typ 2 Diabetes mellitus

Quellen: [2, 40, 42, 43, 46, 47, 78, 79]

In mehreren Studien wurden die epidemiologischen Zusammenhänge zwischen Adipositas und den diabetischen Komplikationen des T2DM untersucht:

Verschiedene Studien belegen dabei einen Zusammenhang zwischen Adipositas bei T2DM-Patienten und einem Risiko für diverse CV-Erkrankungen. Dies umfasst u. a. Bluthochdruck, ischämischen Herzkrankheiten, Schlaganfall und eine erhöhte Mortalität, unabhängig von einer Reihe bekannter Risikofaktoren wie Alter, Geschlecht, Diabetesdauer, HbA_{1c}, Blutdruck, und Medikamenteneinnahme [80].

In einer amerikanischen Krankenkassenanalyse wurden die medizinischen Leistungen von adipösen US-Patienten mit T2DM mit nicht adipösen T2DM-Patienten verglichen. Der Vergleich zwischen diesen Kohorten ergab, dass die Patienten mit Adipositas eine statistisch signifikante 21% höhere Wahrscheinlichkeit in der Nachbeobachtungszeit für eine diabetesbedingte Komorbidität (Odds Ratio [OR]: 1,21 [1,14; 1,28]) aufwiesen. So hatten sie

eine höhere Wahrscheinlichkeit für eine Nephropathie, Neuropathie, CV-Erkrankungen (außer ischämische Herzkrankheit), pAVK und Stoffwechselkrankheiten [81].

Weitere Studien zeigen zudem dass bei Menschen mit T2DM das Auftreten von Adipositas mit einer erhöhten Prävalenz von ischämischer Herzkrankheit verbunden ist [74, 78]. Eine Korrelation zwischen dem BMI und dem Auftreten ischämischer Herzkrankheiten bestätigt sich auch bei Patienten mit lange bestehendem T2DM, die in einem Krankenhaus der Maximalversorgung (Tertiärzentrum) betreut wurden [74].

Der Zusammenhang zwischen Körpergewicht und CV-Erkrankungen bei T2DM-Patienten ist auch in einer post-hoc Analyse der Look AHEAD Studie zu sehen. So zeigte sich, dass Menschen mit T2DM, die im ersten Jahr der intensiven Lebensstilmodifikation $\geq 10\%$ ihres Körpergewichts verloren haben, ein um 21% niedrigeres Risiko für CV-Ereignisse in den nächsten 10 Jahren hatten [82].

Daten aus dem schwedischen nationalen Diabetesregister (1998-2003) belegen außerdem, dass das Risiko einer Krankenhauseinweisung wegen Herzinsuffizienz bei höherem BMI ansteigt (Hazard Ratio (HR): 1,54 [1,45; 1,63] bei BMI 30 bis $<35 \text{ kg/m}^2$; HR: 2,168 [2,00; 2,33] bei BMI 35 bis $<40 \text{ kg/m}^2$; HR: 3,22 [2,88; 3,60] bei BMI $\geq 40 \text{ kg/m}^2$ [83]). Die Autoren einer Querschnittsstudie in den Niederlanden [78] stellten zudem fest, dass die Prävalenzrate der Herzinsuffizienz 38,7% [31,2%; 46,1%] bei Menschen mit einem BMI $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ und 23,4% [19,4%; 27,5%] bei Menschen mit einem BMI $<30 \text{ kg/m}^2$ betrug. Diese Ergebnisse verdeutlichen, dass bei Menschen mit T2DM das Auftreten von Adipositas mit einer erhöhten Prävalenz von ischämischer Herzkrankheit und Herzinsuffizienz verbunden ist [78].

Der zuvor beschriebene Zusammenhang zwischen einer Adipositas und mikrovaskulären Erkrankungen wie einer Nephropathie zeigt sich auch in weiteren Studien:

Einer chinesischen Studie zufolge fördert Adipositas besonders bei Frauen mit T2DM offenbar die Progression einer Nephropathie [75].

Im Rahmen der European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Potsdam-Kohorte, wurden 1.083 Patienten mit T2DM untersucht, die zum Zeitpunkt der Diagnose weder Krebs noch eine CV- oder mikrovaskuläre Erkrankung aufwiesen. Der mediane BMI vor Diagnose betrug $29,9 \text{ kg/m}^2$. Dabei war der BMI vor Diagnose positiv mit mikrovaskulären Komplikationen (multivariable-adjustierte HR pro 5 kg/m^2 : 1,21 [1,07, 1,36]) assoziiert. Ein Gewichtsverlust reduzierte im Vergleich zu einem stabilen Gewicht das Risiko für mikrovaskuläre Komplikationen. Der Zusammenhang eines reduzierten Gewichtes mit einer makrovaskulären Erkrankung wurde als weniger klar beschrieben. Die Befunde unterstützen gemäß den Autoren die Bedeutung eines Gewichtsmanagements bei T2DM, um diabetes-bedingte mikrovaskuläre Komplikationen zu verhindern [76].

Auch eine weitere Studie kommt zu dem Ergebnis, dass das Inzidenzrisiko der Nephropathie bei adipösen Patienten mit T2DM höher als bei nicht adipösen T2DM-Patienten ist [84]. Adipositas ist nachweislich mit einer zunehmenden Mikroalbuminurie, Makro- und

Albuminurie und Nierenkomplikationen assoziiert [84–86]. Adipositas kann zudem einen primären und sekundären Bluthochdruck auslösen, indem sie die glomeruläre Filtration und die Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems erhöht, was wiederum zu tubulären Schäden führt [87]. Daher spielt auch der Bluthochdruck eine wichtige Rolle bei der Adipositas-assoziierten Nierenschädigung, dem Fortschreiten der Proteinurie und der tubulointerstitiellen Schädigung, was durch Abnahme der geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) schließlich zu einer Nierenerkrankung im Endstadium führen kann [87].

Die in den Studien ersichtlichen pathophysiologischen Auswirkungen der Adipositas auf die Entwicklung von sowohl makrovaskulären als auch mikrovaskulären Komplikationen von T2DM sind möglicherweise auf ein Ungleichgewicht von Adiponektin und Leptin zurückzuführen, die vom Fettgewebe ausgeschüttet werden. Niedrige Serum-Adiponektin- und hohe Serum-Leptin-Spiegel können Dyslipidämie, Entzündungen, Atherosklerose und andere chronische Komplikationen verursachen, die die Hauptursache für die Morbidität von Diabetespatienten sind [88].

Weiterhin ist T2DM generell signifikant mit verschiedenen Tumorerkrankungen assoziiert und erhöht das Risiko, an einem kolorektalen, pankreatischen, hepatozellulären, Mamma-, Ovarial-, Endometrium-, Lungen- und Nierenzellkarzinom zu erkranken [89]. So waren 2012 ca. 5,7% aller weltweiten Krebserkrankungen durch die Risikofaktoren T2DM und Übergewicht bedingt [89, 90].

Zudem ist die psychische Komponente bei Patienten mit T2DM zu berücksichtigen. Depressionen werden bei Patienten mit T2DM als häufige und bedeutsame Komorbidität angesehen [18]. Patienten, die an T2DM und zugleich an Depressionen leiden, weisen ein erhöhtes Risiko von negativen Langzeitfolgen wie Mortalität, Schlaganfall und Demenz auf [91]. Zudem besteht bei Vorliegen von T2DM nicht nur eine erhöhte Prävalenz von depressiven Erkrankungen, sondern auch von Angststörungen und insbesondere Essstörungen. Auch bei adipösen Menschen ist neben der Vielzahl somatischer Erkrankungen zudem eine höhere Prävalenz komorbider psychischer Störungen gegenüber normalgewichtigen Menschen festzustellen.

So zeigte eine national repräsentative Stichprobe von Erwachsenen in den USA, dass Menschen mit Adipositas im Vergleich zu Menschen ohne Adipositas eine signifikant erhöhte Lebenszeitprävalenz für affektive Störungen (Major Depression, bipolare Störung) sowie Angststörungen (u. a. Agoraphobie, Panikstörung) aufweisen. Dabei scheinen psychosoziale Faktoren auf kulturell-gesellschaftlicher Ebene wie die Stigmatisierung von adipösen Menschen eine bedeutende Rolle zu spielen [92]. So kommt eine weitere Studie zu dem Ergebnis, dass Menschen mit Adipositas, die sich stigmatisiert fühlen, im Vergleich zur nicht-stigmatisierten Allgemeinbevölkerung knapp dreimal so häufig Depressionen und Angstzustände, und bis zu doppelt so häufig Suchterkrankungen entwickeln. Demzufolge ist bei Patienten mit T2DM und gleichzeitig vorliegender Adipositas von einem besonders ausgeprägten Risikofaktor für psychische Erkrankungen auszugehen.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die Senkung des Blutzuckers und die Reduktion des Körpergewichts zwei eng miteinander verknüpfte Therapieziele sein sollten. Untersuchungen haben gezeigt, dass schon eine 1%ige HbA_{1c}-Erniedrigung einen positiven Einfluss auf zahlreiche diabetes-assoziierte Folgeerkrankungen hat. Demgegenüber führte bereits eine 5-10%ige (bzw. mindestens 5%) Gewichtsreduktion zu Verbesserungen hinsichtlich des HbA_{1c}-Wertes sowie von CV-Risikofaktoren [13].

Therapeutische Interventionen bei Adipositas und Effekte einer Gewichtsreduktion auf Komorbiditäten und Risiken

Innovative Therapieansätze zur Behandlung des T2DM sollten idealerweise gleichermaßen auf einer Blutzuckersenkung und einer Gewichtsreduktion abzielen, zudem die Wirksamkeit bisher zur Verfügung stehender Substanzen übertreffen, um den o. g. aktuellen Prognosen entgegenzuwirken. Der Ansatz einer Gewichtsreduktion wird damit als gleichbedeutend mit der Reduktion von HbA_{1c} betrachtet, dies wird im Abschnitt zum ADA / European Association for the Study of Diabetes (EASD) Consensus-Statement [59] weiter ausgeführt (siehe Seite 27).

Adipositas ist eine chronische multifaktorielle Erkrankung, die, wie zuvor bereits ausgeführt wurde, zu schwerwiegenden Folgeerkrankungen und Komplikationen führen kann. Daher sind pauschale Empfehlungen zur Behandlung von Adipositas, wie z. B. Senkung der Energiezufuhr bzw. Steigerung des Energieverbrauchs, nicht zielführend. Sie sind weder evidenzbasiert noch langfristig erfolgreich [93]. Wie die Ergebnisse der Look AHEAD Studie zeigen (siehe Abbildung 3-4), ist die Erhaltung einer durch eine Lebensstilintervention initial erreichten Gewichtsreduktion für Patienten mit T2DM eine Herausforderung und führt über einen 10-Jahres-Zeitraum vielfach erneut zu einer Gewichtszunahme [94].

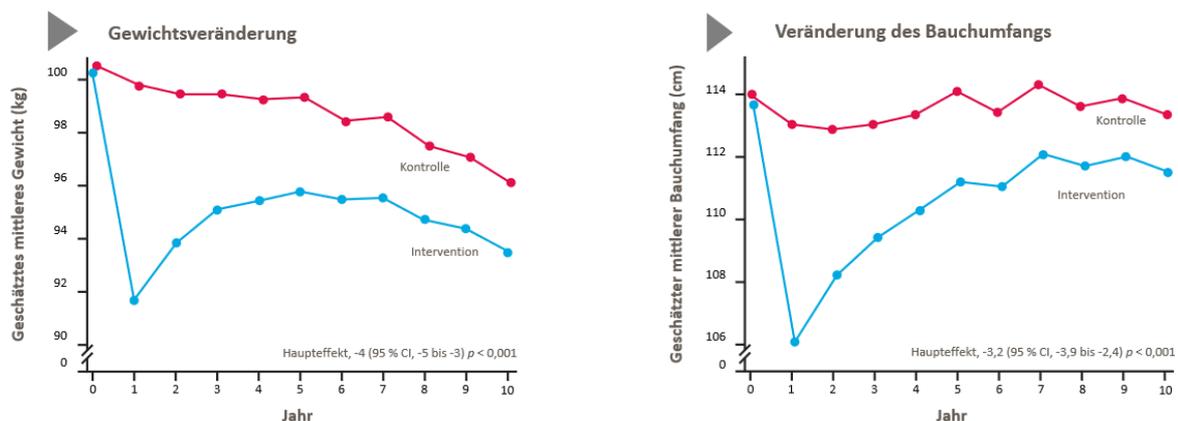


Abbildung 3-4: Look AHEAD Studie: Veränderungen des Körpergewichtes und Taillenumfang

Quelle: [94]

Bereits eine Reduktion von 5% des Körpergewichts führt bei adipösen Patienten mit T2DM zu einer signifikanten Verbesserung des Blutglukosespiegels [13, 95] und kann der Entstehung eines T2DM vorbeugen. Eine dauerhafte Reduktion von $\geq 15\%$ des Körpergewichts hat einen

signifikanten Effekt auf die Progression eines T2DM und kann gar zur Remission bzw. zu verbesserten metabolischen Werten führen [96, 97]. Williamson et al. [98] zeigten zudem, dass eine Gewichtsabnahme von 10 kg die Gesamtmortalität bei Menschen mit T2DM um 25% reduziert.

Zusätzlich zur Verbesserung der Blutzuckerwerte und der makro- und mikrovaskulären Komplikationen, geht eine Gewichtsreduktion zudem mit einer Verbesserung der Insulinresistenz, des Blutdrucks, von Blutfetten, einem gastroösophagealem Reflux, Harninkontinenz, Gonarthrose, Wirbelsäulenbeschwerden, Intertrigo, Infertilität, obstruktiver Schlaf-Apnoe-Syndrom, Asthma und einer Verminderung des Risikos für bestimmte Krebserkrankungen einher [95, 99]. So wird in weiteren Publikationen empfohlen, dass zu einer modernen Diabetes-Therapie neben der Prävention und Behandlung der CV-Komplikationen auch die Prävention, Diagnostik und Therapie häufig mit dieser Erkrankung assoziierter Malignome gehören. Zudem wird davon ausgegangen, dass einige Medikamente (z. B. Metformin) einen positiven Effekt auf Tumorinzidenz und Krankheitsverlauf haben könnten [89]. Des Weiteren konnte auch durch eine bariatrische Chirurgie eine signifikant niedrigere Inzidenz von Adipositas-assoziierten Tumoren bzw. ein Einfluss auf die krebsbedingte Mortalität gezeigt werden [100].

Therapieziele beim T2DM

Übersicht der Ziele und Orientierungsgrößen

Die allgemeinen Behandlungs- und Betreuungsziele beim T2DM hängen nicht nur von medizinischen Faktoren wie Alter, Komorbiditäten, Lebenserwartung und Lebensqualität ab, sondern auch von den psychosozialen Umständen und Präferenzen der betroffenen Patienten [13]. Die Therapie sollte in jedem Fall auf die Vermeidung mikrovaskulärer und makrovaskulärer Folgekomplikationen einschließlich des diabetischen Fußsyndroms abzielen, die allgemeine Morbidität der Patienten reduzieren und sich entsprechend auch auf Begleiterkrankungen erstrecken. Dabei gilt es, die unmittelbaren Nebenwirkungen der Behandlung zu minimieren. Hierzu zählen neben den schweren Hypoglykämien besonders die Gewichtszunahmen, aber auch Belastungen durch komplexe Therapien (Polypharmazie, Medikamenteninteraktionen). Behandlungszufriedenheit und Therapieadhärenz sind hierbei weitere wichtige Faktoren. Darüber hinaus können individuelle Therapieziele entsprechend den vaskulären Risikofaktoren der Patienten vereinbart werden. Vor allem die Lebensqualität der Patienten sollte erhalten bzw. wiederhergestellt werden, was u. a. durch eine Kompetenzsteigerung beim Umgang mit der Erkrankung und ihren Komplikationen (Empowerment) sowie durch die Verminderung des Krankheitsstigmas erreicht werden kann. Zentrales Therapieziel ist die Normalisierung der verkürzten Lebenserwartung bei guter Lebensqualität [13].

Die NVL (Stand 2023) unterscheidet die Therapieziele in übergeordnete Lebensziele (z. B. Erhalt und Wiederherstellung der Lebensqualität), funktionsbezogene Ziele (z. B. Sehkraft, Mobilität) und krankheitsbezogene Ziele (z. B. Schmerzlinderung) [17]. Die entsprechenden Kapitel nennen als Orientierungsgröße einen HbA_{1c}-Zielkorridor von 6,5-8,5%, wobei bei einer individualisierten Festlegung des Therapieziels weitere beeinflussende Faktoren berücksichtigt

werden sollten (Tabelle 3-2). Bezüglich des Lipid-Levels empfiehlt die NVL entweder eine definierte und vom LDL-Wert unabhängige Statin-Dosis oder aber eine zielwertorientierte Therapie, die sich an individuell festgelegten LDL-Werten und dem Grad des kardiovaskulären und renalen Risikos orientieren sollte. Für den Blutdruck gilt als Orientierungsgröße 140/90 mmHg [17]. Die Gewichtsabnahme bei Übergewicht wird im Rahmen der noch ausstehenden Kapitel der NVL ‚nicht-medikamentöse Therapie‘ adressiert.

Die Praxisempfehlungen der DDG nennen folgende Orientierungsgrößen [13]:

- HbA_{1c}-Zielkorridor 6,5-7,5%: zur Prävention von Folgekomplikationen und Vermeidung von schweren Hypoglykämien (HbA_{1c} <8,0% [seltener <8,5%] bei multimorbiden, älteren Menschen oder bei stark verminderter Lebenserwartung)
- Nüchtern-/präprandiale Plasmaglukose (venös) 100-125 mg/dL bzw. postprandiale Plasmaglukose (venös) 140-199 mg/dL
- Systolischer Blutdruck 120-140 mmHg bzw. diastolischer Blutdruck <80 mmHg
- Bedeutsame Gewichtsabnahme bei Übergewicht: Gewichtsabnahme von >5% (bei BMI 27-35 kg/m²) oder >10% (BMI >35 kg/m²)

Orientierungsgröße HbA_{1c}

Zentrale Orientierungsgröße für die Wahl der Therapiestrategie ist der HbA_{1c}-Wert als Surrogat der Stoffwechseleinstellung über die vorangegangenen acht bis zwölf Wochen. Entsprechend dient der HbA_{1c}-Wert auch der Bewertung des Therapieerfolgs [17, 101], da bereits eine HbA_{1c}-Reduktion um 1% die diabetesassoziierten Risiken signifikant vermindern kann [102].

Die HbA_{1c}-Zielkorridore / Zielbereiche gemäß DDG bzw. NVL werden nachfolgend in Tabelle 3-2 beschrieben.

Das DMP zu T2DM sieht als ersten Punkt im Rahmen der Therapieplanung bzw. der Orientierungsgrößen für die antihyperglykämische Therapie vor, dass das Ziel der antihyperglykämischen Therapie, gemessen am HbA_{1c}-Bereich individuell festzulegen ist [18].

Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) sieht den medizinischen Nutzen von digitalen Gesundheitsanwendungen bereits bei einer HbA_{1c}-Reduktion von 0,5%-Punkten [103].

Die ADA (2023) empfiehlt, den glykämischen Status mittels HbA_{1c} oder anderen Parametern (Time in range; Glucose management indicator) regelmäßig zu kontrollieren. Diese Kontrolle sollte bei Patienten mit stabilem glykämischen Status mindestens zweimal pro Jahr und bei Patienten, die ihre glykämischen Ziele nicht erreichen oder kürzlich eine Therapieumstellung

hatten, mindestens quartalsweise stattfinden [101]. Gemäß NVL sollte eine Überprüfung der Zielwerte meist in 3-monatigen Abständen erfolgen [17].

Aufgrund der vorliegenden Evidenz bzgl. des Zusammenhangs von HbA_{1c} und Diabetes-Folgekomplikationen wird der HbA_{1c}-Wert als primärer Endpunkt für den Wirksamkeitsnachweis neuer Antidiabetika in den Zulassungsstudien von der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) anerkannt [104].

Tabelle 3-2: HbA_{1c}-Zielkorridore / Zielbereiche

	HbA_{1c}-Zielbereich	Zu berücksichtigende Faktoren
NVL, 2023 [17]	6,5% - 8,5%	Lebenserwartung, Komorbidität, Polymedikation, Hypoglykämien, Nebenwirkungen, Therapiebelastungen, Unterstützungsmöglichkeiten, funktionelle/kognitive Fähigkeiten, Diabetesdauer, Patientenwunsch
Praxisempfehlungen der DDG [13]	6,5% - 7,5% (48 - 58 mmol/mol)	Prävention von Folgekomplikationen und Vermeidung von schweren Hypoglykämien
	<8,0% (seltener <8,5%)	Für multimorbide, ältere Menschen und Menschen mit stark eingeschränkter Lebenserwartung
	niedrigere HbA _{1c} -Werte (<6,5%)	Bei antidiabetischen Medikationen ohne intrinsisches Hypoglykämie-Risiko möglich
DDG: Deutsche Diabetes-Gesellschaft; HbA _{1c} : Glykosyliertes Hämoglobin; NVL: Nationale VersorgungsLeitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes		

Orientierungsgröße Gewichtsreduktion

Als weiteres, primäres Behandlungsziel für T2DM-Patienten ist nunmehr auch der dauerhafte Gewichtsverlust anerkannt [105]. Entsprechend sehen auch die Praxisempfehlungen der DDG die Gewichtsreduktion als integralen Bestandteil der T2DM-Therapie, da eine Gewichtsreduktion nicht nur die Blutzuckerwerte reduziert, sondern auch die Ausprägung von Komorbiditäten verbessert und die Mortalität senkt [95]. Daher sollte bei Übergewicht eine Gewichtsabnahme von mindestens 5% (bei BMI 27-35 kg/m²) bzw. 10% (bei BMI >35 kg/m²) angestrebt werden [13]. Das ADA/EASD Consensus-Statement (September 2022) definiert für die meisten T2DM-Patienten eine Gewichtsreduktion von mindestens 5-15% als primäres Ziel, wobei eine 10-15%ige Abnahme auch zur Diabetesremission führen kann [59]. Das grundsätzliche Behandlungsziel sollte bei Patienten mit Adipositas und Diabetes eine langfristige Gewichtsstabilisierung im Bereich des Normgewichtes sein (BMI 18,5-24,9 kg/m²). Der Taillenumfang von Frauen und Männern sollte ≤80 cm bzw.

≤94 cm betragen [95]. Weitere Details zum Therapieziel Gewichtsreduktion finden sich im Abschnitt 3.2.2.

Die aktuelle Version des ADA / EASD Consensus-Statements vom September 2022 hebt dabei besonders die Bedeutung der Gewichtsreduktion beim T2DM hervor. ADA und EASD definieren die Gewichtsabnahme, die HbA_{1c}-Reduktion und die Senkung des CV-Risikos als gleichbedeutende Ziele. Das Erreichen normgerechter HbA_{1c}- und Gewichtswerte stellt somit ein übereinstimmendes Therapieziel aktueller Leitlinien dar, an dem sich blutzuckersenkende und andere medikamentöse Therapien des T2DM orientieren sollten.

Therapie des T2DM

Allgemeiner Therapiealgorithmus

Vor einer medikamentösen T2DM-Behandlung sollten in der Regel eine Basistherapie mit verschiedenen lebensstilmodifizierenden und nicht-medikamentösen Maßnahmen erfolgen (Schulung, Ernährungstherapie, körperliche Aktivitätssteigerung, Raucherentwöhnung, Stressbewältigung). Sind diese Maßnahmen ausgeschöpft, ist eine medikamentöse Therapie angezeigt. Entsprechend den priorisierten Therapiezielen kann dabei einerseits die Kontrolle des HbA_{1c} als Surrogat der Stoffwechseleinstellung im Vordergrund stehen oder andererseits die gezielte Prävention kardiovaskulärer oder renaler Ereignisse. Die aktuellen Leitlinien [13] empfehlen, für die entsprechenden Parameter Blutdruck oder Lipidstatus individualisierte Therapieziele zu vereinbaren (bezüglich der Therapie der arteriellen Hypertonie und der Dyslipidämie sei auf die entsprechenden Leitlinien verwiesen; u. a. [106, 107]). Der Therapiealgorithmus der aktuellen Praxisempfehlungen der DDG [13] sieht ein stufenweises Vorgehen vor, wobei vor jeder Therapie-Eskalation die Ursachen für das Nicht-Erreichen der vereinbarten Therapieziele evaluiert werden sollten. Auch eine mögliche Therapie-Deeskalation oder Anpassung der Therapiestrategie soll regelmäßig geprüft werden.

Für Patienten, bei denen die Kontrolle des Glukosestoffwechsels im Vordergrund steht bzw. kein hohes Risiko etwa für renale Erkrankungen vorliegt, wird zunächst eine Monotherapie mit Metformin in langsam aufsteigender Dosierung empfohlen. Bei Kontraindikationen bzw. Unverträglichkeiten können in Abhängigkeit des Patientenprofils auch andere Monotherapien eingesetzt werden. Liegen jedoch bereits kardiovaskuläre oder renale Erkrankungen oder aber sehr hohe entsprechende Risiken vor, sollte initial eine Kombinationstherapie aus Metformin und einem SGLT 2-Hemmer oder einem GLP-1-Rezeptoragonisten eingesetzt bzw. angeboten werden [17].

Liegt der HbA_{1c}-Wert bei Diagnosestellung bereits weit außerhalb des Zielkorridors (z. B. >1,5% über dem Zielbereich), ist auch eine initiale Verwendung von Mehrfachkombinationen einschließlich Insulin gerechtfertigt, um die Stoffwechselfparameter nicht zu stark entgleisen zu lassen. Grundsätzlich sollte gemäß den DDG-Praxisempfehlungen vor Beginn einer Insulintherapie der Einsatz von GLP-1-Rezeptoragonisten erwogen werden, da diese Substanzklasse ein niedriges Hypoglykämie-Risiko besitzt, den Gewichtsverlauf günstig beeinflusst und sich vorteilhaft auf das CV und renale Risiko auswirkt. Erst wenn diese

Kombinationen nicht mehr ausreichend wirksam sind, sollte eine weitere Intensivierung durch prandiales Insulin angeboten werden [13].

Übereinstimmend mit internationalen Leitlinien empfiehlt die NVL, in den folgenden vier Situationen die Indikation einer Insulintherapie zu prüfen: [1] wenn das individuelle Therapieziel trotz nicht-medikamentöser und medikamentöser Maßnahmen nicht erreicht wurde (Kombination OAD mit/ohne subkutanem GLP-1-Rezeptoragonisten); [2] bei metabolischen Entgleisungen, [3] wenn diabetogene Medikamenten verabreicht werden, bei größeren Operationen, schweren Infekten oder Traumata; [3] wenn diabetogene Medikamente verabreicht werden; [4] wenn die Nierenfunktion stark eingeschränkt ist [17].

In Abbildung 3-5 wird der Algorithmus und Stufenplan der medikamentösen T2DM-Therapie (entsprechend NVL) dargestellt.

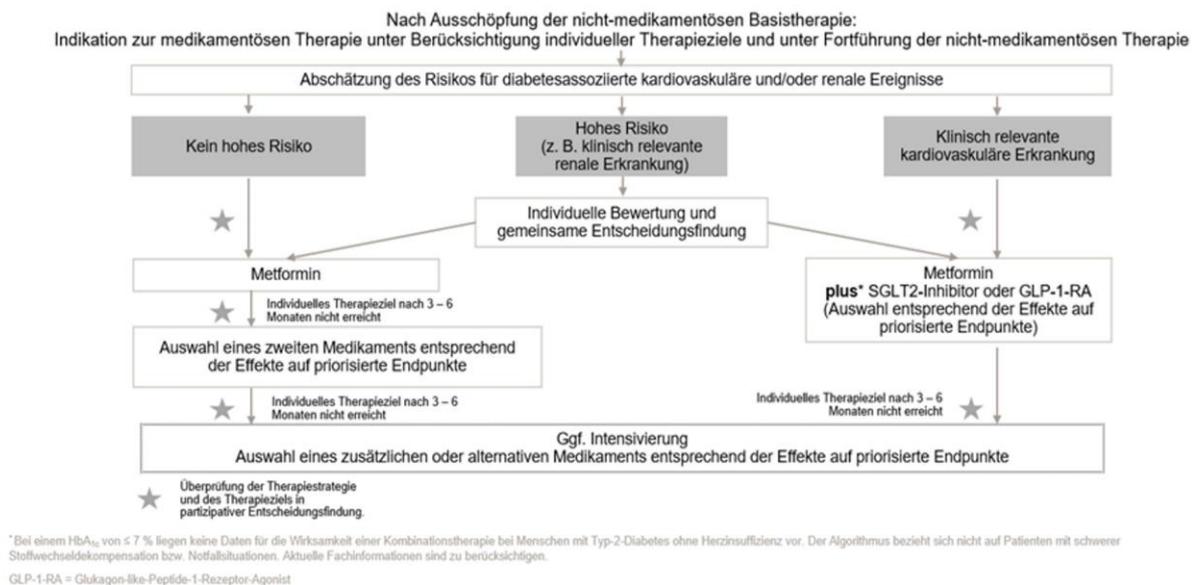


Abbildung 3-5: Algorithmus für die medikamentöse Therapie des T2DM

HbA_{1c}: Glykosyliertes Hämoglobin; SGLT 2: Natrium-Glukose-Cotransporter 2; GLP-1: Glukagon-like-Peptid-1

Quelle: [17]

Besondere Berücksichtigung der Gewichtsreduktion

Eine Gewichtsreduktion verbessert nicht nur die Blutzuckerwerte, sondern nahezu alle Komorbiditäten des Diabetes, sofern eine Reduktion von mindestens 5% erreicht werden kann. Eine Abnahme von 10 kg senkt die Gesamtmortalität bei Menschen mit T2DM um 25% [95]. Die Vorteile einer Gewichtsreduktion werden in Abschnitt „Therapeutische Interventionen bei Adipositas und Effekte einer Gewichtsreduktion auf Komorbiditäten und Risiken“ erläutert (siehe Seite 27).

Unter einer metabolischen Chirurgie werden operative Eingriffe verstanden, bei der die Indikation primär zur Verbesserung der glykämischen Stoffwechsellage bei einem vorbestehenden T2DM gestellt wird [99].

Entsprechend kann in Deutschland (S3-Leitlinie) bei T2DM oder einer anderen Adipositas-assoziierten Begleiterkrankung ab einem BMI von 35 kg/m² die Indikation zur metabolischen Chirurgie gestellt werden, sofern diabetesspezifische, individuelle Zielwerte nicht erreicht werden und die konservative Therapie erschöpft ist (ab BMI ≥ 40 kg/m² auch unabhängig von den Parametern der Blutzuckereinstellung) [95, 99].

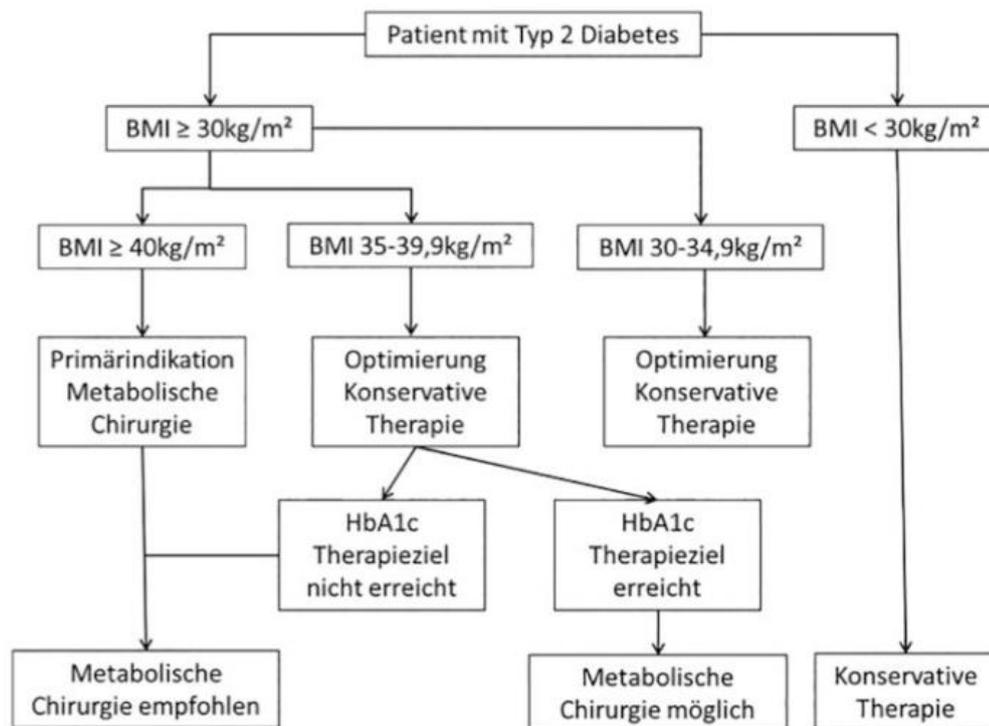


Abbildung 3-6: Algorithmus für die Therapieentscheidung zur metabolischen Chirurgie bei Menschen mit T2DM

BMI: Body-Mass-Index; HbA_{1c}: Glykosyliertes Hämoglobin

Quelle: [95]

Bezüglich der pharmakologischen Intervention betonen die Praxisempfehlungen der DDG, dass der glukoseabhängige insulinotrope Peptid (GIP) / GLP-1-Rezeptoragonist Tirzepatid nicht nur Senkung des HbA_{1c}-Wertes, sondern auch zur Gewichtsreduktion beitragen kann [95]. Bei Patienten ohne CV-Erkrankung sollten medikamentöse Therapien mit hoher glykämischer Wirksamkeit wie GLP-1-Rezeptoragonisten oder Insulin-Kombinationstherapien eingesetzt werden, wobei zusätzlich zur Gewichtskontrolle auch ein möglichst geringes Hypoglykämie-Risiko angestrebt werden sollte [60], da schwere Hypoglykämien nicht nur das Risiko für CV-Ereignisse [108–110], sondern auch die Gesamtmortalität erhöhen [109–113]. Daher sind

generell moderne Antidiabetika wie GLP-1-Rezeptoragonisten zu bevorzugen, die mit einem geringeren Hypoglykämie-Risiko assoziiert sind. Bei Patienten mit einem hohen Risiko für CV-Erkrankungen, Herzinsuffizienz oder eine chronische Nierenerkrankung werden SGLT 2-Hemmer oder GLP-1-Rezeptoragonisten mit oder ohne Metformin als geeignete Initialtherapie angesehen. Bei Patienten, die bereits an diesen Erkrankungen leiden, werden SGLT 2-Hemmer oder GLP-1-Rezeptoragonisten auch HbA_{1c}-unabhängig empfohlen.

Zielpopulation

Die Zielpopulationen für Tirzepatid für die verschiedenen AWG umfassen damit die folgenden Patienten:

- Gemäß G-BA schließt das AWG A Insulin-naive Erwachsene mit T2DM mit oder ohne manifeste CV-Erkrankung ein, die trotz der bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus einem blutzuckersenkenden Arzneimittel zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreichen (siehe Abbildung 3-5).
- Die Zielpopulation für das AWG B umfasst Insulin-naive Erwachsene mit T2DM mit oder ohne manifeste CV-Erkrankung, die trotz der Behandlung mit zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln und nicht-medikamentösen Maßnahmen (Diät, Bewegung) keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreichen und für die keine Indikation für eine Insulintherapie besteht (siehe Abbildung 3-5).
- Das AWG C umfasst Insulin-naive Erwachsene mit T2DM mit oder ohne manifeste CV-Erkrankung, die trotz der Behandlung mit mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln und nicht-medikamentösen Maßnahmen (Diät, Bewegung) keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreichen und für die eine Indikation für eine Insulintherapie besteht.
- Die Zielpopulation für das AWG D umfasst Insulin-erfahrene erwachsene Patienten mit T2DM mit oder ohne manifeste CV-Erkrankung, die unter ihrem bisherigen Insulinregime und nicht medikamentösen Maßnahmen (Diät, Bewegung) keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreichen und damit für eine Insulin-Kombinationstherapie mit Tirzepatid geeignet sind (entsprechend den Empfehlungen der NVL zur Eskalation der Insulintherapie [17]).

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Therapeutischer Bedarf

Übersicht

Diabetes und die chronische Hyperglykämie sind assoziiert mit Langzeitschäden, Funktionsstörungen und Funktionseinschränkungen verschiedener Organe – bedingt durch eine Schädigung der großen und kleinen Blutgefäße und der Nerven. Betroffen sind vor allem Augen, Nieren, Nerven und des Herz-Kreislauf-System [2]. Der breiten Auswahl an T2DM-Therapieoptionen steht eine wachsende Zielpopulation mit variablem Risikoprofil und unterschiedlichen Komorbiditäten gegenüber. Die Zahl übergewichtiger T2DM-Patienten nimmt stark zu und die individuellen HbA_{1c}- und Gewichts-Zielwerte werden auch weiterhin in einem nicht-ausreichendem Maße erreicht, was wiederum in einer hohen Zahl diabetesbedingter Komplikationen und Folgeerkrankungen resultiert [114–116]. In einer Querschnittstudie anhand vertragsärztlicher Abrechnungsdaten zeigen sich Adipositas und Bluthochdruck am stärksten mit Diabetes assoziiert, was im Einklang mit den beschriebenen biologischen Mechanismen steht, nach denen sich bei Personen mit Adipositas häufiger ein Diabetes entwickelt und gleichzeitig Adipositas und Diabetes bedeutsame Risikofaktoren für Bluthochdruck sind [116].

Internationale Fachgesellschaften (EASD, ADA) definieren mittlerweile die Gewichtsreduktion, die HbA_{1c}-Reduktion sowie die Senkung des CV-Risikos als gleichbedeutende Behandlungsziele [59], wobei auch die Reduktion des renalen Risikos und eine ausreichende Therapieadhärenz je nach Krankheitsgeschehen und Prognose berücksichtigt werden sollten [115, 117]. Die dauerhafte Reduktion des Übergewichts / der Adipositas gilt bei übergewichtigen bzw. adipösen Patienten mit T2DM zwar nunmehr als primäres Behandlungsziel, jedoch kann mit der Lebensstilmodifikation und den bisher verfügbaren medikamentösen Optionen keine ausreichende Gewichtsreduktion erzielt werden.

Im folgenden Abschnitt wird der therapeutische Bedarf an neuen Antidiabetika bezüglich folgender Aspekte dargestellt:

- Prävalenzen des T2DM sowie der Adipositas
- Verfehlen individueller Therapieziele
 - HbA_{1c}-Kontrolle
 - Gewichtsmanagement
 - Lebensqualität
 - Lebenserwartung
- Häufigkeit der T2DM-Folgekomplikationen

- T2DM-Therapie bei eingeschränkter Nierenfunktion
- Verursachte direkte und indirekte Kosten

Prävalenzen des T2DM sowie der Adipositas

Die für das Jahr 2021 geschätzte weltweite Diabetes-Prävalenz von 537 Millionen Menschen (über 90% T2DM; [1]) wird vermutlich bis zum Jahr 2030 und 2045 auf 643 Millionen bzw. 784 Millionen ansteigen [115]. Somit ist von 2021 bis 2045 mit einem 46%igen Anstieg der Diabeteserkrankungen zu rechnen [1].

Auch für Deutschland zeigt bzw. prognostiziert der International Diabetes Federation (IDF) Diabetes Atlas für die Gruppe der 20-79-Jährigen einen Anstieg von 5.022.200 (2011) auf 6.199.900 (2021) und 6.519.700 (2030) [118]. Insgesamt gab es in Deutschland im Jahr 2015 etwa 7 Millionen dokumentierte T2DM-Patienten, für das Jahr 2021 wird von 8,5 Millionen ausgegangen, für 2040 werden basierend auf Modellierungen 11,5 Millionen T2DM-Patienten erwartet [10]. Jährlich erkranken etwa 1% der Erwachsenen in Deutschland an Diabetes. Auf der Basis von Routinedaten der GKV-Versicherten wird jährlich von 137.000 Todesfällen (16% aller Sterbefälle) ausgegangen [10]. Für den Zeitraum von 2015 bis 2030 wird ein etwa 38%iger Anstieg Diabetes-assoziiierter Todesfälle prognostiziert [119].

Beim T2DM stellt Adipositas einen bedeutenden Risikofaktor für Folge- und Begleiterkrankungen, diabetesassoziierte Komorbiditäten und CV-Mortalität dar [2] und ist mit signifikant höheren jährlichen Diabetes-assoziierten Gesamtkosten sowie mit einem höheren Ressourcenverbrauch verbunden [81]. Jedoch kann bereits eine 5-10%ige Gewichtsreduktion diese Situation deutlich verbessern [120]. Zudem zeigte sich in der DIRECT-Studie für T2DM-Patienten eine 86%ige Diabetesremission, wenn das Gewicht um ≥ 15 kg reduziert werden konnte [97]. Allerdings erzielten auch unter optimalen Voraussetzungen einer klinischen Studie ein Drittel der Probanden nicht einmal eine 5%ige Gewichtsabnahme und der Gewichtserhalt nach einer Diät gilt generell als schwierig [120].

Weltweit waren 2014 insgesamt 18,4% der erwachsenen Bevölkerung der OECD-Staaten (Organisation für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung) adipös. Zwischen 2030 und 2045 wird nach aktuellen Prognosen der Anteil übergewichtiger oder adipöser Erwachsener auf 50% ansteigen [121]. In Deutschland ist knapp ein Viertel der 18- bis 79-jährigen Erwachsenen von Adipositas betroffen und der prozentuale Anteil von Männern mit Übergewicht oder Adipositas liegt bei 44% bzw. 23,3%, bei Frauen bei 29% bzw. 23,9% [122–124]. Weiterhin ist ein Anstieg der Adipositas im Alter festzustellen: Ab einem Alter von 50 Jahren ist mehr als ein Viertel der Männer und Frauen als adipös zu bezeichnen, ab 60 Jahren bereits etwa ein Drittel [125, 126]. Unter Berücksichtigung des sozioökonomischen Status ist bezüglich der Prävalenz der Adipositas zudem ein ausgeprägter geschlechts- und altersspezifischer Sozialgradient festzustellen: „So ist die Häufigkeit der Adipositas bei Menschen mit niedrigem sozioökonomischem Status — gemessen anhand des Bildungsniveaus und des Haushaltseinkommens — stark erhöht“ [125, 126]. Bereits bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 3-17 Jahren wird deutlich, dass die Adipositas-Prävalenz der Heranwachsenden in Familien mit niedrigem sozioökonomischen Status rund viermal so hoch

ist wie bei Familien mit hohem sozioökonomischen Status [127]. Maßnahmen zur Gesundheitsförderung und Prävention, die das Ziel der Reduktion der Adipositas verfolgen, sollten daher bereits im Kinder- und Jugendalter implementiert werden, um langfristig gesundheitliche und berufliche Beeinträchtigungen und Nachteile zu vermeiden.

Adipositas wird heute von vielen Institutionen als chronische Erkrankung angesehen. Bis zum Herbst 2023 will der G-BA ein DMP zur Adipositas einführen, das zu einer allgemein verbesserten Versorgungssituation auch von T2DM-Patienten mit Adipositas führen könnte [10, 128, 129]. Bereits aktuell wird im DMP für T2DM für Patienten mit Übergewicht eine Gewichtsreduktion zur Verbesserung der Glukosekontrolle und Senkung von CV-Risiken empfohlen. Es wird zudem darauf hingewiesen, dass wenn trotz Unterstützung Versuche zur Gewichtsreduktion bei stark adipösen Patienten ohne Erfolg bleiben, eine bariatrische Intervention überprüft werden sollte [18].

Grundsätzlich führt Adipositas bis zu einem 20-fach erhöhten Risiko, einen T2DM zu entwickeln [130]. Entsprechend ist die Mehrzahl der T2DM-Patienten übergewichtig ($\text{BMI} \geq 25 \text{ kg/m}^2$) oder adipös ($\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$) [115].

In der Routineversorgung liegt in manchen Kohorten der durchschnittliche BMI der untersuchten T2DM-Patienten bei $30,17 \text{ kg/m}^2$ [131], in einer Real-World Beobachtungsstudie zu Dulaglutid und Liraglutid lag dieser sogar bei $35,7 \text{ kg/m}^2$ bzw. $36,2 \text{ kg/m}^2$ [132].

Verfehlen individueller Therapieziele

HbA_{1c}-Kontrolle

Im globalen Kontext wird über alle Therapiestadien hinweg nur eine unzureichende glykämische Kontrolle erreicht [133]. Nach Angaben der IDF erfüllen nur 20% der Patienten alle empfohlenen Zielwerte [134]. Nach weiteren Quellen erzielen weltweit 40-60% der T2DM-Patienten lediglich eine suboptimale glykämische Kontrolle [115, 135]. Der Anteil der Patienten, die den HbA_{1c}-Zielwert $<7\%$ erreichen, konnte bisher trotz der breiten Auswahl an T2DM-Therapieoptionen nicht substanziell gesteigert werden und auch unter Insulin-Therapie verfehlen bis zu drei Viertel der Patienten ihr glykämisches Ziel [115]. Es gibt Hinweise darauf, dass die Angst vor Hypoglykämie erhebliche negative Auswirkungen auf das Diabetes-Management und die glykämische Kontrolle haben. Denn diese kann zu Insulinunterdosierung oder vermehrte Nahrungsaufnahme führen, um eine Hypoglykämie zu vermeiden [136, 137].

Gewichtsmanagement

Ein wesentlicher Treiber für die Gewichtszunahme bei T2DM ist die erhöhte endogene Insulinsekretion im Rahmen der Insulinresistenz bei T2DM bzw. die ggfs. exogene Applikation des gewichtsfördernden Hormons [138]. Hinsichtlich des Gewichtsmanagements wird etwa die Hälfte der Patienten unzureichend behandelt [115], obwohl sich eine Gewichtsreduktion nicht nur positiv auf die glykämische Kontrolle auswirken kann, sondern auch auf die physische Aktivität und die Lebensqualität [139]. Aufgrund der wissenschaftlichen Ergebnisse der letzten Jahre fordern daher mehrere Autoren und Autorinnen einen Paradigmenwechsel in der T2DM-Therapie [59]: In Verbindung mit neuen Behandlungsoptionen sollte der Fokus der

Therapie neu justiert werden – weg von einem reaktiven glukozentrischen Ansatz und hin zu einer Adipositas-einbeziehenden Therapie. Die vorliegende Evidenz zeigt, dass ein dauerhafter Gewichtsverlust im zweistelligen Prozent-Bereich den pathophysiologischen Prozess des T2DM umkehren kann. Das Erreichen eines substanziellen Gewichtsverlustes von idealerweise >15% sollte als primäres initiales Therapieziel für einen wesentlichen Teil der T2DM-Patienten angestrebt werden [105].

Die verschiedenen Effektstärken der derzeitigen Therapiestrategien bei Adipositas sind in der folgenden Abbildung 3-7 dargestellt.

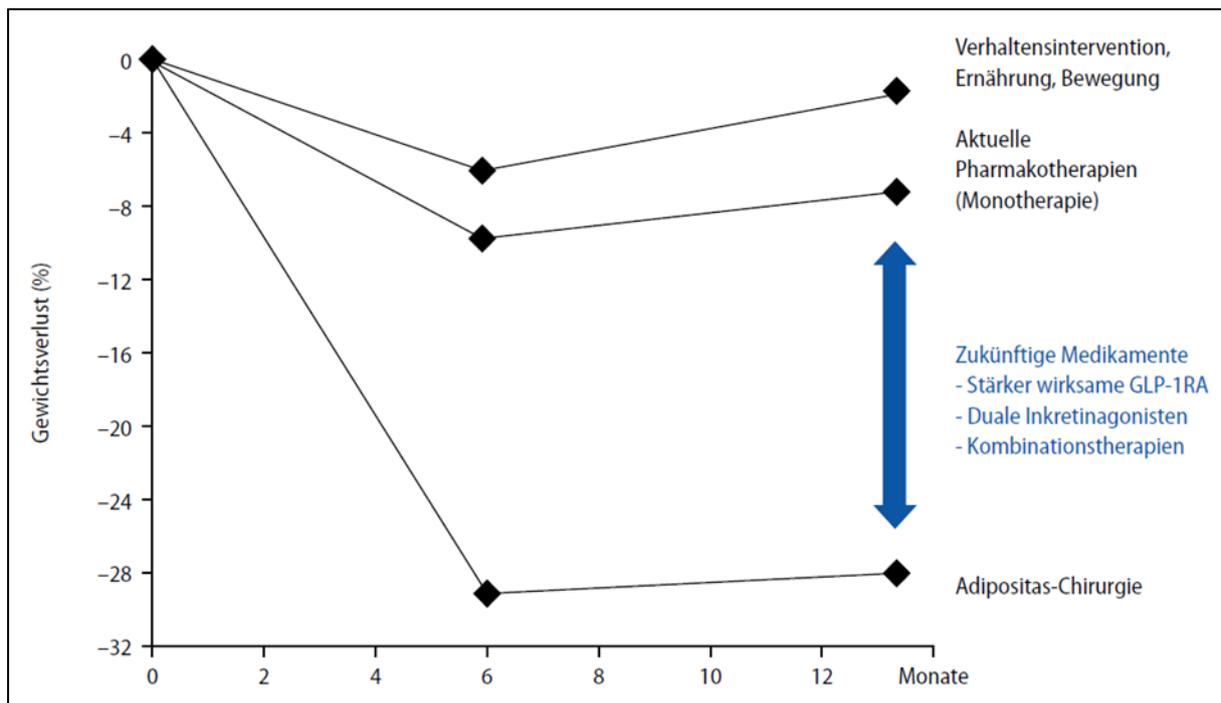


Abbildung 3-7: Mittlere Effektstärken von aktuellen Adipositas-Therapiestrategien im Hinblick auf den erzielbaren Gewichtsverlust

GLP-1: Glukagon-like-Peptid-1

Quellen: [93, 140]

Aktuelle Pharmakotherapien für die Adipositas können Gewichtsverluste von etwa 8% des Ausgangsgewichts erzielen [93]. Hierbei ist davon auszugehen, dass der Effekt von Pharmakotherapien bei Patienten, die neben einer Adipositas zusätzlich ein T2DM haben, geringer ausfällt als bei Adipositas-Patienten ohne einen T2DM [141].

Als bedeutende Entwicklungen der Antidiabetika in der Adipositas-Therapie wurden im Gesundheitsbericht Diabetes 2021 von der DDG zum einen Semaglutid, ein lang wirksamer Agonist des humanen GLP-1-Rezeptors, zum anderen der duale GIP / GLP-1-Rezeptoragonist (Tirzepatid) genannt [142].

Steht bei der T2DM-Pharmakotherapie die Gewichtsreduktion im Fokus, werden vom ADA/EASD-Konsensus-Report neben Metformin als Therapeutikum der 1. Wahl

GLP-1-Rezeptoragonisten und SGLT 2-Hemmer als Kombinationspartner genannt, hinsichtlich der Gewichtsziele jedoch insbesondere die sehr starke Wirksamkeit von Semaglutid und Tirzepatid hervorgehoben [59]. Des Weiteren wird bei Nicht-Erreichen des HbA_{1c}-Zielkorridors eine Triple-Therapie aus Metformin, einem GLP-1-Rezeptoragonisten und einem SGLT 2-Hemmer, ggf. unter Hinzunahme eines Basalinsulins, empfohlen [95].

Hinsichtlich der Patientenrelevanz ist erwähnenswert, dass der G-BA die Parameter Körpergewicht und BMI in der Nutzenbewertung für Setmelanotid im dort speziellen AWG (Behandlung von Adipositas und Kontrolle des Hungergefühls im Zusammenhang mit genetisch bestätigtem, durch Funktionsverlustmutationen bedingtem biallelischem Proopiomelanocortin (POMC)-Mangel (einschließlich PCSK1) oder biallelischem Leptinrezeptor (LEPR)-Mangel bei Erwachsenen und Kindern ab 6 Jahren) als bedeutsame Morbiditätsparameter einschätzt: So ginge die Adipositas mit einer stark erhöhten Mortalität und Morbidität einher, wobei insbesondere kardiovaskuläre, metabolische, respiratorische und orthopädische Komplikationen, die bereits im Kindesalter auftreten könnten, relevant seien. „Vor diesem Hintergrund hat im vorliegenden Anwendungsgebiet der POMC-, PCSK1- bzw. LEPR-Mangel-Adipositas die relative Gewichtsabnahme bzw. auch die Reduktion des BMIs einen bedeutsamen klinischen Stellenwert [...]“ [143].

Allgemein wird auch vom BfArM die Gewichtsreduktion als patientenrelevant angesehen, wie etwa bei den DiGA „Zanadio“ und „Oviva Direkt“, bei denen eine Gewichtsreduktion von mindestens 5% einen wesentlichen Faktor für die Verbesserung des Gesundheitszustandes darstellen kann [144]. Diese Einschätzung des BfArM bestätigte sich in einer Frühberatung zu Tirzepatid, in der eine Gewichtsreduktion von 5% zumindest bei Patienten mit Übergewicht/Adipositas sowie manifester CV-Erkrankung oder CV-Risikofaktoren als eindeutig patientenrelevant eingestuft wurde [145].

Einen möglichen Ansatz zur Gewichtsreduktion stellt die metabolische Chirurgie dar [146]. Ab einem BMI von 35 kg/m² ist die metabolische Chirurgie der traditionellen und oft insulinbasierten Diabetes-Therapie hinsichtlich Blutzuckerkontrolle und Gewichtsreduktion konsistent überlegen [146, 147]. Je nach durchgeführtem chirurgischem Verfahren kann ein Verlust an Übergewicht in Höhe von 28,7% bis 94,4% erzielt werden [99].

Validierte Zahlen zu den jährlich durchgeführten metabolischen Chirurgien in der Indikation T2DM für Deutschland liegen nicht vor und können nur auf Basis der generell durchgeführten bariatrischen Operationen geschätzt werden. Mit 24,2 adipositaschirurgischen Fällen pro 100.000 Erwachsenen und Jahr (2018) [142] stellt die bariatrische Chirurgie zurzeit die Standardbehandlung einer hochgradigen Adipositas (BMI ≥ 40 kg/m²) dar [115]. Für Deutschland wird insgesamt von etwa 20.000 adipositaschirurgischen Eingriffen pro Jahr mit steigender Tendenz ausgegangen. Die Zahl erscheint hinsichtlich der Auswertung von 37.870 Patienten der deutschen DIVE (Diabetes Versorgungs-Evaluation) und DPV (Diabetes-Patienten-Verlaufsdokumentation) Datenbank als gering, da innerhalb der Auswertung 9 von 10 Patienten mit T2DM in Deutschland übergewichtig oder adipös (BMI > 25 kg/m²) waren. 3.191 (8,4%) hatten BMI < 25 kg/m², 9.234 (24,4%) einen $25 \leq$ BMI < 30 kg/m² sowie 25.445 (67,2%) einen BMI ≥ 30 kg/m² [148]. Realistisch erscheinen dazu Daten aus der

Versorgungsrealität in Deutschland, aus der zu entnehmen ist, dass die Adipositaschirurgie zumeist erst bei einem BMI von etwa 50 kg/m² durchgeführt wird [149]. Dabei erfolgt die Indikationsstellung zu einem adipositaschirurgischen Eingriff in einem multidisziplinären Team, wobei die Patienten präoperativ im Hinblick ihrer CV, metabolischen, psychischen und Ernährungssituation evaluiert werden [122].

Wie zuvor beschrieben stellt eine metabolische Chirurgie eine Option für T2DM-Patienten dar, die einen BMI ≥ 35 kg/m² aufweisen, wenn diabetesspezifische Zielwerte sonst nicht erreicht werden können [93]. Verlässliche Zahlen aus der Versorgungsrealität existieren für diese Population nicht. Daten der BARMER-GEK aus dem Jahr 2014 ermittelten einen Anteil der Menschen mit Adipositas Grad III und T2DM von ca. 46% und errechnen eine Anzahl potenzieller chirurgischer Eingriffe pro Jahr auf 320.000. Allerdings wird gleichfalls eine starke Überschätzung der Daten durch Fehlkodierung in der Praxis vermutet und ein realistischerer Wert bei ca. 20% gesehen. Fink et al. sehen den Anteil der Patienten mit einem BMI ≥ 40 kg/m² und T2DM als Komorbidität bei 25,6% [150]. Bezieht man diese Anteile auf alle tatsächlichen adipositaschirurgischen Eingriffe von 20.000, so würden sich lediglich ca. 4.000 bis 5.120 Patienten mit T2DM einer metabolischen Chirurgie unterziehen.

Die Anzahl dieser operativen Eingriffe könnte möglicherweise auch höher liegen. Dagegen sprechen jedoch neben dem nachvollziehbaren Patientenwunsch eher auf eine Operation zu verzichten, fehlende Versorgungsstrukturen in der Behandlung und die lebenslange notwendige Nachbetreuung des Patienten [122, 147, 150]. Eine weitere Hürde ist in der Beantragung der Kostenübernahme bei der Krankenkasse zu sehen. Weitere Gründe mögen auch in der Verfügbarkeit moderner Antidiabetika liegen, die für viele Patienten zumindest eine sichere, langfristige Blutzuckereinstellung im Zielbereich unter Vermeidung von Hypoglykämien ermöglicht [147].

Beim T2DM kann die metabolische Chirurgie das Risiko für mikro- und makrovaskuläre Komplikationen signifikant reduzieren und im Langzeitverlauf erreichen etwa 10-60% der T2DM-Patienten eine komplette Diabetesremission [146]. Jedoch sollten in jedem Fall auch die möglichen akuten Komplikationen der metabolischen Chirurgie (perioperative Mortalität 0,1-0,5%), irreversible Beeinträchtigung der Verdauungsorgane sowie längerfristige Komplikationen (z. B. defiziente Mikronährstoffversorgung) berücksichtigt werden [147].

Perioperative Komplikationen werden in einer Größenordnung von 3,4-7,3% beobachtet, ein späterer Nährstoffmangel kann auftreten, konkret wurde ein Eisenmangel in 45-52% der Fälle berichtet sowie Vitamin-D-Mangel (51%), Vitamin-B12-Mangel (8-37%) und Kalziummangel (10%) [147]. Die anatomischen Veränderungen und das stark reduzierte Nahrungsvolumen erfordern in der Regel eine lebenslange Substitution mit Nährstoffen und Vitaminen. Wie bei anderen operativen Verfahren können Spätkomplikationen erneute Eingriffe erfordern [146]. In der metabolischen Chirurgie kann dies je nach Operationsmethode mit einer Häufigkeit zwischen 2,6% und 27% notwendig sein [99, 147]. Besonders bei Magenbypass-Operationen kommt es in etwa der Hälfte der Fälle zu einem späten Dumping-Syndrom, bei dem schnell verfügbare Kohlenhydrate beschleunigt über den Darm aufgenommen werden; dies kann zu den Symptomen wie Schwitzen, Zittern, Schwäche, Konzentrationsstörung, Heißhunger und

Bewusstseinstrübung führen [151, 152]. Ein systematischer Literatur-Review zeigte zudem, dass bariatrische Operationen mit einem erhöhten Frakturrisiko verbunden sind [153].

Analysen der BARMER-GEK aus dem Jahr 2007/2008 [154] haben für die unterschiedlichen Operationsmethoden die Häufigkeiten und Kosten auch im Zeitverlauf bewertet. So lagen die mittleren Leistungsausgaben vor dem Interventionsjahr bei Patienten mit Bypass oder Magenband aber auch bei Patienten mit einem Adipositas Grad III als Kontrollgruppe wesentlich höher als bei einem durchschnittlichen Versicherten. Dies wird als Hinweis auf bereits vorhandene Komorbiditäten und eine deutlich erhöhte Krankheitslast gesehen.

Zusätzlich wurden vergleichend die anfallenden Hauptleistungskosten in ausgewählten Altersgruppen zwischen schwer adipösen Versicherten mit und ohne erfolgter adipositaschirurgischer Operation und deren Kosten bis zu vier Jahren nach der Operation untersucht sowie die gleiche Betrachtung für Versicherte mit und ohne adipositaschirurgischer Operation und der Komorbidität T2DM vorgenommen, welche der metabolischen Chirurgie entspricht. Beide Analysen zeigen eindrucksvoll das über alle betrachteten Altersgruppen hinweg die Kosten im Jahr des operativen Eingriffs sehr stark erhöht sind.

In der Summe ist die metabolische Chirurgie im vorliegenden AWG nur für eine sehr eng umrissene Patientenpopulation indiziert und stellt eine invasive Maßnahme dar, die mit perioperativen Komplikationen und Mortalität verbunden sein kann, irreversible Beeinträchtigung der Verdauungsorgane darstellt und außerdem eine lebenslange Nachsorge und Nährstoffsubstitution erfordert. Da bei der Mehrzahl der T2DM-Patienten jedoch eine deutliche Gewichtsreduktion dringend angezeigt ist, entsteht hier eine therapeutische Lücke bzw. ein therapeutischer Bedarf für eine effektive Gewichtskontrolle bei übergewichtigen/adipösen Patienten mit T2DM unter Vermeidung der metabolischen Chirurgie [114], da die Therapieziele auch in Deutschland vielfach nicht erreicht bzw. Folgekomplikationen nicht ausreichend verhindert werden [155, 156]. Dieser therapeutische Bedarf kann durch Tirzepatid gedeckt werden.

Lebensqualität

Auch als Folge der unzureichenden Gewichtskontrolle leiden T2DM-Patienten unter einer beeinträchtigten Lebensqualität. Die Lebensqualität von T2DM-Patienten zu erhalten bzw. wiederherzustellen, ist somit ein weiteres Therapieziel, das bislang nicht zufriedenstellend adressiert wurde. Adipositas ist im Vergleich zu Normalgewichtigen generell mit einer schlechteren gesundheitsbezogenen Lebensqualität (HRQoL) verbunden [157], mit einer höheren Rate an beeinträchtigten Alltagsaktivitäten (Activities of Daily Life) und einer niedrigeren Rate an Unterstützung [158]. Zudem fühlen sich Menschen mit Adipositas durch eine negative Stigmatisierung nicht nur im Alltag, sondern auch bei Arztbesuchen beeinträchtigt [126, 159, 160]. Demgegenüber ist ein niedriger BMI signifikant mit einer besseren HRQoL und besseren Gesundheitszuständen assoziiert (visuelle Analogskala des European Quality of Life 5-Dimensions [EQ-5D]) [161].

Besonders relevant ist dies für Patienten mit T2DM. In einer japanischen Querschnittsstudie an 3.259 T2DM-Patienten korrelierte die HRQoL negativ mit dem BMI [162]. Bei

übergewichtigen oder adipösen Menschen mit T2DM war die HRQoL signifikant schlechter als bei normalgewichtigen Menschen mit T2DM. Ebenso waren die Auswirkungen auf das tägliche Leben signifikant größer [163]. Demgegenüber kann nicht nur eine wirksame T2DM-Behandlung, sondern auch eine gezielte und intensive Intervention zur Gewichtsreduktion die HRQoL verbessern [97, 164].

In einer Auswertung von Studien des SURPASS-Programmes (SURPASS-1-5) mit Tirzepatid bei Patienten mit T2DM konnte gezeigt werden, dass eine Gewichtsabnahme mit einer verbesserten Lebensqualität assoziiert war. Dabei wurde unabhängig von der Therapie eine stärkere Verbesserung der Lebensqualität bei solchen Patienten gesehen, die höhere Gewichtsreduktionsziele erreichten [165].

Auch die langfristige Blutzuckereinstellung, gemessen anhand der HbA_{1c}-Werte, hat einen erheblichen Einfluss auf die Lebensqualität und ist daher unmittelbar patientenrelevant. Denn eine unzureichende glykämischen Kontrolle erhöht das Risiko für mikro- und makrovaskuläre Komplikationen bei T2DM [166–170]. Folglich reduziert eine effektive Blutzuckerkontrolle die Rate vieler diabetesbedingter Komplikationen und dies wirkt sich positiv auf die allgemeine Lebensqualität aus [171].

Lebenserwartung

Wie sich eine Reduktion des BMI, des HbA_{1c}, des systolischen Blutdrucks (SBP) und des LDL-Cholesterins auf die Lebenserwartung von Patienten mit T2DM auswirken kann, wurde an einer repräsentativen Stichprobe von erwachsenen US-Amerikanern in einem Simulationsmodell mithilfe des Risikoprofils BRAVO (Building, Relating, Assessing, and Validating Outcomes) untersucht. So würde eine alleinige Reduktion des BMI von durchschnittlich 41,4 kg/m² auf jeweils 33,0 kg/m², 28,6 kg/m² oder 24,3 kg/m² die Lebenserwartung um 2,0, 2,9 und 3,9 Jahre steigern. Die alleinige Reduktion des HbA_{1c} von durchschnittlich 9,9% auf 7,7% und 6,8% könnte die Lebenserwartung um 3,4 Jahre und 3,9 Jahre erhöhen. Die gleichzeitige Optimierung von BMI und HbA_{1c} hätte den größten Nutzen für Patienten mit sehr hohen HbA_{1c}-, SBP-, LDL-Cholesterin- und BMI-Werten und könnte deren Lebenserwartung potenziell um mehr als zehn Jahre steigern [172, 173].

Die im September 2022 veröffentlichten Follow-up-Ergebnisse der 44-jährigen UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) zeigen, dass die Effekte einer intensiven Blutzuckerkontrolle direkt nach der Diagnose bis zu 44 Jahre anhalten. Eine frühzeitige intensive Blutzuckerkontrolle führte in Abhängigkeit von der Therapie zu 11-25% weniger Todesfällen, zu 31% weniger Herzinfarkten und zu 26% weniger diabetischen Komplikationen wie Nierenversagen und Sehverlust. Diese Ergebnisse unterstreichen die entscheidende Bedeutung der intensiven Erkennung und Behandlung bzw. Blutzuckerkontrolle von T2DM zum frühestmöglichen Zeitpunkt und auch die Patientenrelevanz des Endpunkt HbA_{1c} [171].

Zusammenfassend besteht also ein therapeutischer Bedarf insbesondere für Patienten, die unter ihrer gegenwärtigen Behandlung die individuellen HbA_{1c}-Ziele nicht erreichen und deren Folgetherapie eine bessere Gewichtskontrolle ermöglichen soll. Dies trifft vor allem für Patienten in höheren BMI-Kategorien zu, die für einen metabolisch-chirurgischen Eingriff

entsprechend den Leitlinien infrage kommen (Abbildung 3-6). Eine bessere Kontrolle des Glukosemetabolismus und des Gewichts hätte direkte Auswirkungen auf Lebenserwartung und Lebensqualität und, wie der folgende Abschnitt darlegt, auch auf Häufigkeit und Schwere von Folgekomplikationen.

Häufigkeit der T2DM-Folgekomplikationen

Von 571.750 im DMP Nordrhein dokumentierten Patienten traten bei 18% diabetische Folgekomplikationen und bei weiteren 17% diabetische Folgekomplikationen mit zusätzlichen CV-Begleiterkrankungen auf. Dabei hing die Häufigkeit der Folge- und Begleiterkrankungen stark vom Alter der Patienten ab. So wurde etwa die diabetische Neuropathie bei ungefähr 3% der bis zu 29-Jährigen diagnostiziert, während etwa 39% der über 80-Jährigen betroffen waren. Eine solche altersabhängige Zunahme wurde auch für diabetische Nephro- oder Retinopathien nachgewiesen [155]. Die Indikationen T2DM und Adipositas haben dabei eine große Schnittmenge an Folgekomplikationen (Vergleich Abschnitt Folgeerkrankungen und Abbildung 3-3), deren Risikofaktoren durch das Vorliegen der Erkrankungen signifikant erhöht ist.

Besonders für CV-Erkrankungen sind Diabetes mellitus als auch Adipositas ein starker und unabhängiger Risikofaktor. Trotz der begleitenden Behandlung mit CV-Medikamenten unterschiedlicher Wirkmechanismen leidet die Mehrzahl der T2DM-Patienten unter CV-Folgekomplikationen. Schwere CV-Ereignisse wie Myokardinfarkt und Schlaganfall sind nach wie vor die häufigste Todesursache bei T2DM.

Folglich besteht weiterhin Bedarf an Therapien, die das Risiko (schwerer) CV-Ereignisse reduzieren. Dabei spielt sowohl die antihyperglykämische Therapie als auch der kardioprotektive Ansatz eine wichtige Rolle. Eine gute glykämische Kontrolle reduziert sowohl das Risiko für Makro- als auch für Mikroangiopathien, die als unabhängige Risikofaktoren CV-Erkrankungen gelten [166, 174, 175]. Laut der prospektiven Beobachtungsstudie UKPDS-35 könnte bereits durch eine 1%ige HbA_{1c}-Senkung eine deutliche Risikoreduktion erreicht werden: eine Abnahme der diabetesbezogenen Todesfälle um 21%, der mikrovaskulären Komplikationen um 37%, des Herzinfarktes um 14%, des Schlaganfalls um 12% und der pAVK (Amputation oder letaler Verlauf) um 43% [102]. Eine post-hoc Analyse der Look AHEAD Studie zeigt zudem, dass Menschen mit T2DM, die im ersten Jahr der intensiven Lebensstilmodifikation $\geq 10\%$ ihres Körpergewichts verloren haben, ein um 21% niedrigeres Risiko für CV-Ereignisse in den nächsten 10 Jahren hatten [82].

Aktuelle Daten aus dem Versorgungsalltag bestätigen die Ergebnisse der UKPDS und untermauern die Patientenrelevanz des HbA_{1c}-Wertes als Prädiktor für makro- und mikrovaskuläre Komplikationen bei T2DM. In einer retrospektiven Studie aus den USA (N=3.607) wurde der Zusammenhang zwischen anhaltender HbA_{1c}-Kontrolle (HbA_{1c}-Wert <7%) und einer geringeren Wahrscheinlichkeit von langfristigen Komplikationen bei Menschen mit T2DM bestätigt [167].

Generell sollten blutzuckersenkende Therapien mit einem niedrigen intrinsischen Hypoglykämie-Risiko bevorzugt werden, da Hypoglykämien als Folge einer adrenergen

Gegenregulation zu konsekutiven Herzrhythmusstörungen und sogar zum Tod führen können [176–184]. Als kardioprotektiver Ansatz wäre darüber hinaus ein gewichtsreduzierender oder -erhaltender Effekt für die meist übergewichtigen T2DM-Patienten wünschenswert, da neben erhöhter Blutglukosespiegel auch das Übergewicht bzw. Adipositas einen Risikofaktor für CV-Erkrankungen darstellt [122]. Wie bereits beschrieben verfehlt ein wesentlicher Anteil der T2DM-Patienten die jeweils individuell definierten Behandlungsziele bezüglich HbA_{1c}-Senkung und Gewichtsreduktion, sodass bei der Prävention diabetischer Folgekomplikationen und insbesondere bei der Vermeidung schwerer CV-Folgen ein weiterhin hoher therapeutischer Bedarf besteht.

Mit Tirzepatid können die HbA_{1c}-Zielwerte und eine substantielle Gewichtsreduktion auch ohne schwere oder klinisch signifikante Fälle (Blutglukose <54 mg/dL) von Hypoglykämien erreicht werden [185]. In der Tirzepatid-Fachinformation wird das Risiko schwerer Hypoglykämien als gering eingestuft und in klinischen Studien zu Tirzepatid hatten 0,2% der Patienten eine Episode einer schweren Hypoglykämie, wobei die meisten Fälle jedoch unter Insulin oder Sulfonylharnstoff-Therapie auftraten [186].

T2DM-Therapie bei eingeschränkter Nierenfunktion

Die medikamentöse Therapie von Patienten mit Niereninsuffizienz stellt eine große Herausforderung in der Diabetologie dar, da Medikamente, die renal eliminiert werden, im Allgemeinen kontraindiziert sind. So werden in den jeweiligen Fachinformationen Kontraindikationen für folgende Medikamente genannt bzw. wird eine Behandlung nicht empfohlen: Metformin (schwerer Niereninsuffizienz [GFR <30 ml/min] [187]), Glibenclamid (schwere Einschränkung der Nierenfunktion [188]), Empagliflozin (Dosisreduktion bei eingeschränkter Nierenfunktion; nicht empfohlen bei eGFR <30 ml/min/1,73 m² [47]), Dapagliflozin (Beginn einer Behandlung wird bei Patienten mit GFR <25 ml/min nicht empfohlen; wenn die GFR unter 45 ml/min fällt, sollte daher bei Patienten mit T2DM eine zusätzliche glukosesenkende Behandlung in Betracht gezogen werden [189]), Ertugliflozin (Beginn einer Behandlung nicht empfohlen bei eGFR <45 ml/min/1,73 m² oder Kreatininclearance (CrCl) <45 ml/min; bei Patienten mit einer eGFR ≥45 bis <60 ml/min/1,73 m² sollte eine Behandlung mit 5 mg begonnen und zur Blutzuckerkontrolle bei Bedarf auf 15 mg hochtitriert werden; Therapieabbruch bei eGFR anhaltend <30 ml/min/1,73 m² oder CrCl <30 ml/min [190]).

Entsprechend erhalten niereninsuffiziente Patienten häufig eine Insulintherapie, die jedoch im Vergleich zu nierengesunden Personen mit einem erhöhten Hypoglykämie-Risiko einhergeht. Eine intensive Insulintherapie fördert darüber hinaus bei einem rein glukozentrischen Ansatz zur Behandlung des T2DM einen erhöhten Appetit, Adipositas und Gewichtszunahme sowie eine weitere Beschleunigung der Diabeteskomplikationen [191]. Entsprechend verhält es sich bei bestehender Niereninsuffizienz mit der Sulfonylharnstoff-Therapie [38]. Auch die DDG-Praxisempfehlungen weisen darauf hin, dass bei Menschen mit Diabetes und eingeschränkter Nierenfunktion ein stark erhöhtes Risiko für Hypoglykämien zu beachten ist und Dosisanpassungen für zahlreiche verwendete Antidiabetika unter Berücksichtigung der Begleitmedikation zu erfolgen haben [37]. Die Bestimmung der Nierenfunktion gehört bei

Patienten mit Diabetes zur Basisuntersuchung und ist insbesondere vor Beginn einer Therapie mit OAD unbedingt notwendig [38].

Es besteht somit ein therapeutischer Bedarf an Arzneimitteln, die bei T2DM-Patienten mit Niereninsuffizienz angewendet werden können, idealerweise keine Dosisanpassung in Abhängigkeit der Nierenfunktion erfordern und keine Hypoglykämien induzieren. Trotz begrenzter Erfahrungen mit Patienten unter Tirzepatid-Therapie, die an einer schweren Nierenfunktionsstörung einschließlich terminaler Niereninsuffizienz leiden, hatte eine eingeschränkte Nierenfunktion keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Tirzepatid, sodass laut Fachinformation für diese Patienten keine Dosisanpassung erforderlich ist [186, 192].

Direkte und indirekte Kosten

Ein unkontrollierter T2DM ist mit der Entwicklung von Komplikationen assoziiert, was in einer erhöhten wirtschaftlichen Belastung des Gesundheitssystems resultiert [193]. In der CODE-2-Studie kam es bei Patienten mit mikro- und makrovaskulären Komplikationen (24% der Patienten) zu einem Gesamtkostenanstieg von 250% im Vergleich zu Patienten ohne Komplikationen [194]. Zu ähnlichen Ergebnissen kommt auch die in Deutschland bekannte KoDiM-Studie, deren Daten aus Auswertungen der personenbezogenen Abrechnungsdaten der AOK Hessen beruhen und die pro Kopf-Kosten (direkte und indirekte Kosten) von Patienten mit Diabetes mit und ohne Komplikationen über die verschiedenen Gesundheitssektoren betrachtet [195]. Über einen Zeitraum von 10 Jahren waren dort die direkten Exzesskosten einer Person mit Diabetes um das 1,8-fache höher im Vergleich zu einer Person ohne Diabetes. Die KoDiM-Studie wie auch weitere Studiendaten, die auf Krankenkassendaten beruhen (Kähm et al 2018 [196] und 2020 [197]) bestätigen die höheren Ausgaben für Personen mit Diabetes im Vergleich zu Personen ohne Diabetes bzw. die höheren Ressourcenverbräuche und Kosten der T2DM-Patienten mit durch den Diabetes verursachten Komplikationen. Die Folgeerkrankungen des T2DM verursachen hierbei ca. 75% der direkten Kosten und nur der geringere Kostenanteil ist den Arzneimittelkosten und der Diabetestherapie zuzuordnen. In Deutschland wird 1 von 10 Euro der Gesundheitsausgaben für Patienten mit T2DM ausgegeben, was einer Kostenbelastung von 16,1 Milliarden Euro entspricht [198].

Eine Analyse der BARMER GEK, in der Versicherte untersucht wurden, die in den Jahren 2009-2012 entweder eine Adipositas Grad II oder Grad III und zusätzlich ein T2DM diagnostizierte wurde, zeigte wiederum, dass die Kosten für einen Krankenhausaufenthalt mit metabolisch-chirurgischer Operation im Mittel bei 5.800 € lagen. Eine aktuelle Auswertung über das Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus (INeK) aG-DRG-Browsers [199] für das Jahr 2023 mit der Hauptdiagnose Diagnosis Related Groups (DRG) K04Z (Große Eingriffe bei Adipositas) bestätigt mit durchschnittlichen Fallkosten von 5.858,61 € und einer Standardabweichung von 1.228 € die etwas älteren Fallkosten der BARMER-Daten.

Unter Berücksichtigung der dort getroffenen Annahmen, dass ca. 320.000 Personen gleichzeitig T2DM und eine bestehende Adipositas aufweisen und einen chirurgischen Eingriff hätten, lägen die Belastungen für das Gesundheitswesen bei etwa zwei Milliarden Euro nur für den stationären Aufenthalt für die Operation. Kosten für Revisions- oder sonstige Folgekosten

bzw. indirekte Kosten (Reduktionsplastiken und Endoprothesen) sind dabei noch nicht berücksichtigt worden [154].

Fazit

Adipöse Patienten mit T2DM haben das höchste Risiko für schwerwiegende CV und andere Folgeerkrankungen, denn nur wenige Patienten erreichen ihre Ziele hinsichtlich Gewichts, HbA_{1c} und metabolischer Parameter. Eine adäquate Gewichtsreduktion (mindestens 10-15% des Ausgangsgewichts) wird bei den betroffenen Patienten mit aktuellen medikamentösen Therapien nicht erreicht, zudem wird dieser Umstand durch die Insulinsubstitution noch verstärkt, da eine Insulintherapie häufig mit einer Gewichtszunahme einhergeht. Der gewichtsreduzierende Effekt der zurzeit verfügbaren antidiabetischen Medikamente ist zu gering, um eine relevante Verbesserung der metabolischen Parameter und des CV-Risikos zu erzielen. Außerdem werden nur wenige T2DM-Patienten, für die eine Gewichtsabnahme indiziert ist und für die entsprechend den Leitlinien ein metabolisch-chirurgischer Eingriff indiziert wäre, auch entsprechend behandelt. Unzureichend eingestellte Patienten bzgl. Gewicht und glykämischer Kontrolle weisen eine deutlich höhere Morbidität und Mortalität auf. Die negativen Komplikationen einer Adipositas bestätigt jüngst der G-BA in seiner Nutzenbewertung für Setmelanotid zur Behandlung von Adipositas und zur Kontrolle des Hungergefühls im Zusammenhang mit genetisch bestätigtem, durch Funktionsverlustmutationen bedingtem POMC-Mangel (einschließlich PCSK1) oder LEPR-Mangel: So ginge eine die kontinuierliche Gewichtszunahme und eine ausgeprägte Adipositas mit einer stark erhöhten Mortalität und Morbidität einher. „Insbesondere sind dabei CV, metabolische, respiratorische und orthopädische Komplikationen relevant, die bereits im Kindesalter auftreten können. Vor diesem Hintergrund hat im vorliegenden AWG [...] die relative Gewichtsabnahme bzw. auch die Reduktion des BMIs einen bedeutsamen klinischen Stellenwert [...]“ [143].

In der Gesamtschau besteht bei T2DM-Patienten der höheren BMI-Kategorien ein besonders hoher therapeutischer Bedarf für wirksame und nicht-invasive antidiabetische Therapien, die eine relevante Gewichtsabnahme mit guter Diabeteseinstellung im normoglykämischen Bereich bewirken und somit die Diabetes- und Adipositas-assoziierte Morbidität und Mortalität reduzieren sowie zu einer Verbesserung der Lebensqualität beitragen können. Für insbesondere diese Patienten ist eine Therapie mit Tirzepatid eine neue Option.

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Tirzepatid

Tirzepatid weist einen zweifach positiven Effekt auf, indem es bei T2DM-Patienten eine Senkung des Blutzuckers in den normoglykämischen Bereich und eine deutliche Gewichtsreduktion bewirkt [61, 185, 200–202]. Als erste T2DM-Therapie hat Tirzepatid das Potential, einen gewichtsreduzierenden Effekt zu erzielen, der nahe an der Effektivität der metabolischen Chirurgie liegt. Zudem zeigt sich unter Tirzepatid eine starke HbA_{1c}-Reduktion bei geringem Hypoglykämie-Risiko. Darüber hinaus wurde ein positiver Einfluss von Tirzepatid auf Blutdruck, Lipidprofil und Taillenumfang beobachtet, der langfristig in einer Senkung des CV-Risikos resultieren könnte [61, 185, 200–202]. Folglich können mehr T2DM-Patienten mit Tirzepatid ihre individuellen Ziele bzgl. Gewichts- und HbA_{1c}-Reduktion erreichen und so nicht nur ihr Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko reduzieren, sondern auch ihre

Lebensqualität deutlich verbessern. Dies betrifft insbesondere adipöse Patienten, für die eine Gewichtsabnahme indiziert ist und denen aktuell nur mit einer invasiven Behandlung (metabolischen Chirurgie) geholfen werden kann.

Im aktuellen ADA/EASD Consensus-Statement wird der GIP / GLP-1-Rezeptoragonist Tirzepatid als erstem Vertreter einer neuen Wirkstoffklasse dabei eine sehr hohe Effektivität bezüglich der glykämischen Kontrolle, eine hohe Wirksamkeit bezüglich der Gewichtsreduktion und ein niedriges Risiko von Hypoglykämien bescheinigt und Tirzepatid daher bereits im Therapiealgorithmus entsprechend aufgeführt [59].

Das SURPASS-Studienprogramm [61, 185, 200–202] belegt im Vergleich zu Placebo bzw. dem jeweiligen Komparator eine klinisch signifikante und relevante Verbesserung der glykämischen Kontrolle (HbA_{1c}-Reduktion) und des Körpergewichtes für alle drei Tirzepatid-Dosierungen bei erwachsenen Patienten mit T2DM.

- Die mittlere HbA_{1c}-Reduktion betrug für die drei Tirzepatid-Dosen 1,87-2,24% (5 mg), 1,89-2,59% (10 mg) und 2,07-2,59% (15 mg). Der Anteil der Patienten, die einen HbA_{1c}-Wert <5,7% (siehe auch Abschnitt Diagnostik) erreichten, lag bei 23-62%.
- Insgesamt 54-88%, 23-69% bzw. 7-43% der Patienten erreichten eine Gewichtsreduktion um $\geq 5\%$, $\geq 10\%$, und $\geq 15\%$. Die mittlere Gewichtsreduktion lag zwischen 6,2 kg (6,6%) und 12,9 kg (13,9%).
- Weiterhin zeigte sich eine signifikante Verbesserung des Lipidprofiles.
- Diese Effekte wurden bei einer zugleich geringen Rate an Hypoglykämien erreicht. Gegenüber den Studienkomparatoren bestand kein erhöhtes Hypoglykämie-Risiko in den Tirzepatid-Behandlungsarmen [61, 185, 200–202].
- In den SURPASS-Studien erreichten unter Tirzepatid signifikant mehr Patienten einen kombinierten Endpunkt HbA_{1c} <6,5%, eine Gewichtsreduktion $\geq 5\%$ unter Vermeidung einer Hypoglykämie als unter Placebo, Semaglutid 1 mg oder Basalinsulin. Bei einer Dosierung von 10 mg und 15 mg Tirzepatid erzielten mehr als 50% der Patienten diesen kombinierten Endpunkt [203]. Den günstigen Effekt auf die CV-Sicherheit unter Tirzepatid-Therapie bestätigt zudem eine Meta-Analyse des SURPASS-Studienprogrammes [62].

In der Gesamtschau zeigt sich Tirzepatid als effektive gewichtsreduzierende antidiabetische Therapie mit geringem Hypoglykämie-Risiko. Bei adipösen Menschen mit T2DM kann mit Tirzepatid eine relevante Gewichtsreduktion erzielt und dadurch die Prognose für diese Patienten verbessert werden.

Entsprechend den derzeitigen T2DM- und Adipositas-Prävalenzen bzw. deren prognostizierten Entwicklung sollten neue Ansätze zur Behandlung des T2DM gleichermaßen auf Blutzuckersenkung und Gewichtsreduktion abzielen. Tirzepatid verbindet eine effektive

Blutzuckersenkung mit einer bislang medikamentös nicht erreichten Gewichtsreduktion und deckt damit diesen therapeutischen Bedarf.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz, jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Die Prävalenz und Inzidenz in Deutschland wurde in diversen Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG)-Verfahren und aktuell in der Nutzenbewertung zu Ertugliflozin [204] umfassend dargestellt und in den Tragenden Gründendes G-BA anerkannt.

Weltweit gehört T2DM zu den häufigsten chronischen Erkrankungen mit weltweit steigender Prävalenz und Inzidenz. Für das Jahr 2021 wird die weltweite Diabetesprävalenz auf 537 Millionen Menschen geschätzt, über 90% sind von T2DM betroffen [1].

Epidemiologie T2DM in Deutschland

Prävalenz

Die Datenlage hinsichtlich der publizierten Literatur zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz des T2DM bleibt für die meisten Länder in Europa, so auch für Deutschland, trotz der Bedeutung der Erkrankung begrenzt und heterogen. Die fehlende systematische Erhebung von epidemiologischen Daten zum T2DM in Deutschland führt dazu, dass insbesondere zur Bestimmung von Teilpopulationen in der Therapiekaskade innerhalb der Diabetestherapie häufig valide publizierte Daten fehlen. Dennoch nimmt die Zahl der Erkrankten in Deutschland seit Jahrzehnten kontinuierlich zu [205, 206].

Prävalenzangaben für Deutschland aus dem Versorgungsatlas des Zentralinstituts der kassenärztlichen Versorgung, der auf bundesweit erhobenen vertragsärztlichen Abrechnungsdaten beruht, zeigen eine deutliche Zunahme der Prävalenz ab einem Alter von 50 Jahren. Innerhalb der letzten 10 Jahren stieg die Anzahl der Patienten mit T2DM um 0,7 Millionen Patienten auf ca. 6,6 Millionen Patienten insgesamt und ist damit in Einklang mit der vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) definierten GKV-Zielpopulation aus dem Jahr 2019 [207]. Diese Zahlen wurden im Rahmen der Nutzenbewertung zu Ertugliflozin in einer Zeitreihe linear bis zum Jahr 2026 fortgeschrieben und zeigen eine Zunahme der T2DM-Patienten auf ca. 7 Millionen Patienten [208].

Für das Jahr 2040 werden basierend auf Modellierungen 11,5 Millionen Menschen in Deutschland mit der Diagnose T2DM erwartet [10].

Inzidenz

Informationen zur Inzidenz in Deutschland liegen in einem noch geringeren Umfang und geringer Aktualität vor. Aktuelle Inzidenzdaten lassen sich aus den Krankenkassen-übergreifenden Routinedaten des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI)-Datensatzes ableiten. Demnach betrug die Inzidenz des T2DM in der hierfür ausgewerteten Altersgruppe ab 40 Jahren 16 bzw. 13 Neuerkrankungen pro 1.000 Personenjahre für Männer bzw. Frauen. Die Inzidenz lag bei Männern in allen untersuchten Altersgruppen über der Inzidenz der Frauen. In einem Alter von 80-99 Jahren war die Inzidenz bei beiden Geschlechtern am höchsten (vgl. Tabelle 3-3).

Tabelle 3-3: Inzidenz pro 1.000 Personenjahre anhand krankenkassenübergreifender Routinedaten

Mittleres Alter	Inzidenz pro 1.000 Personenjahre	
	Männer	Frauen
45 Jahre	4	2
55 Jahre	9	6
65 Jahre	18	13
75 Jahre	24	19
85 Jahre	29	24
95 Jahre	26	21
105 Jahre	17	14
>40 Jahre	16	13
Quellen: [206] und eigene Darstellung		

Diese Angaben werden auch gestützt von den Daten des Versorgungsatlas Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland. Diese beschreiben einen ähnlichen Verlauf, wobei diese alters- und geschlechtsspezifische Darstellung die höheren Inzidenzen in den Altersgruppen >40 Jahren offenbart [206]. Auswertungen aus dem Nutzendossier zu Ertugliflozin bestätigen diese Daten, zeigen aber auch, dass die Inzidenz bei Frauen bis 40 Jahre leicht höher ist als bei Männern gleichen Alters.

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Die prognostizierte Entwicklung der Prävalenz und Inzidenz für Deutschland wurde im Abschnitt zuvor beschrieben.

Auf Basis der Bevölkerungsstatistik sowie der Bevölkerungsentwicklung des statistischen Bundesamtes sowie der Daten des Versorgungsatlas Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland lässt sich eine Vorausberechnung der Menschen mit Diabetes vornehmen.

Tabelle 3-4: Entwicklung der Prävalenz des T2DM auf Grundlage von Daten des statistischen Bundesamtes sowie der Daten des Versorgungsatlas Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland

Jahr	Prävalenz T2DM^a	Entwicklung Bevölkerung	Menschen mit T2DM
2015	9,47%	82.175.684	7.782.037
2016	9,64%	82.521.653	7.956.824
2017	9,82%	82.792.351	8.128.003
2018	10,00%	83.019.213	8.298.395
2019	10,18%	83.166.711	8.464.219
2020	10,36%	83.155.031	8.616.834
2021	10,55%	83.237.124	8.782.094
2022	10,74%	84.017.800	9.025.560
2023	10,94%	83.962.500	9.183.539
2024	11,14%	83.904.500	9.343.978
2025	11,34%	83.842.400	9.506.751
2026	11,54%	83.763.500	9.670.414
2027	11,75%	83.656.100	9.833.536
2028	11,97%	83.521.500	9.996.137
a: Wert 2015 [206]; Werte ab 2015 eigene Berechnung basierend auf [209, 210] T2DM: Typ 2 Diabetes mellitus			

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-5 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die

weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

Der G-BA hat mit dem Beschluss zu Ertugliflozin im Mai 2022 eine Neuaufteilung der GKV-Zielpopulationen wie folgt vorgenommen und die Patientenzahlen festgelegt:

- **Insulin-naive** Erwachsene mit T2DM, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus **einem** blutzuckersenkenden Arzneimittel zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben

a1: **ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung**

a2: **mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung**

- **Insulin-naive** Erwachsene mit T2DM, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus **zwei** blutzuckersenkenden Arzneimitteln zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben und für die **keine Indikation für eine Insulintherapie** besteht

b1: **ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung**

b2: **mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung**

- **Insulin-naive** Erwachsene mit T2DM, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus **mindestens zwei** blutzuckersenkenden Arzneimitteln zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben und für die eine **Indikation für eine Insulintherapie** besteht

c1: **ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung**

c2: **mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung**

- **Insulin-erfahrene** Erwachsene mit T2DM **ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung** und die mit ihrem bisherigen Insulinregime zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben

d1: **ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung**

d2: **mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung** [204]

Wie in den vorangegangenen Diabetes-Dossiers bereits diskutiert, ist die Datenlage hinsichtlich der Epidemiologie für den T2DM schwierig. Lilly liegen keine eigenen Daten gemäß der vom G-BA definierten AWG vor, so dass die Zahlen für die GKV-Zielpopulation des G-BA entsprechend übernommen werden. Auf die gesonderte Beilage eine Excel Tabelle wurde daher verzichtet.

Tabelle 3-5: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
<p>Insulin-naive Erwachsene mit T2DM, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus einem blutzuckersenkenden Arzneimittel zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben</p> <p>a1: ohne manifeste CV-Erkrankung</p> <p>a2: mit manifester CV-Erkrankung</p>	<p>a1: ca. 378.000 - 495.000</p> <p>a2: ca. 232.000 - 349.000</p>	<p>a1: 334.000 - 437.000</p> <p>a2: 205.000 - 308.000</p>
<p>Insulin-naive Erwachsene mit T2DM, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben und für die keine Indikation für eine Insulintherapie besteht</p> <p>b1: ohne manifeste CV-Erkrankung</p> <p>b2: mit manifester CV-Erkrankung</p>	<p>b1: ca. 48.000 - 61.000</p> <p>b2: ca. 28.000 - 43.000</p>	<p>b1: 42.000 - 54.000</p> <p>b2: 25.000 - 38.000</p>
<p>Insulin-naive Erwachsene mit T2DM, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln zusätzlich zu Diät</p>	<p>c1: ca. 211.000 - 275.000</p> <p>c2: ca. 129.000 - 195.000</p>	<p>c1: 186.000 - 243.000</p> <p>c2: 114.000 - 172.000</p>

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
<p>und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben und für die eine Indikation für eine Insulintherapie besteht</p> <p>c1: ohne manifeste CV-Erkrankung</p> <p>c2: mit manifester CV-Erkrankung</p>		
<p>Insulin-erfahrene Erwachsene mit T2DM ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung und die mit ihrem bisherigen Insulinregime zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben</p> <p>d1: ohne manifeste CV-Erkrankung</p> <p>d2: mit manifester CV-Erkrankung</p>	<p>d1: ca. 389.000 - 511.000</p> <p>d2: ca. 239.000 - 360.000</p>	<p>d1: 344.000 - 451.000</p> <p>d2: 211.000 - 318.000</p>
CV: kardiovaskulär; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; T2DM: Typ 2 Diabetes mellitus		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-5 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Für die AWG A-D wurden die aktuellen Zahlen zur Ermittlung der Zielpopulation aus dem G-BA Beschluss zu Ertugliflozin herangezogen [204], der sich prinzipiell am entsprechenden

IQWiG-Addendum orientiert [211]. Wie das IQWiG in diesem Addendum bereits anmerkt, ist bei dieser Aufteilung auf die im Arbeitspapier des IQWiG [207] beschriebenen Limitationen hinzuweisen sowie insbesondere auf die eingeschränkte Aktualität der Daten.

Die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation wurde über den Anteil der GKV-Versicherten (88,33%) mittels der Kennzahlen der gesetzlichen Krankenversicherung – zuletzt aktualisiert im September 2023 – bestimmt [212].

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-6 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-6: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Insulin-naive Erwachsene mit T2DM, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus einem blutzuckersenkenden Arzneimittel zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben a1: ohne manifeste CV-Erkrankung a2: mit manifester CV-Erkrankung	a1 a2	Zusatznutzen konnte nicht nachgewiesen werden	a1: 334.000 - 437.000 a2: 205.000 - 308.000
Insulin-naive Erwachsene mit T2DM, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben und für die keine Indikation für eine Insulintherapie besteht b1: ohne manifeste CV-Erkrankung	b1 b2	Zusatznutzen konnte nicht nachgewiesen werden	b1: 42.000 - 54.000 b2: 25.000 - 38.000

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
b2: mit manifester CV-Erkrankung			
Insulin-naïve Erwachsene mit T2DM, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben und für die eine Indikation für eine Insulintherapie besteht c1: ohne manifeste CV-Erkrankung c2: mit manifester CV-Erkrankung	c1 c2	c1: Zusatznutzen konnte nicht nachgewiesen werden c2: beträchtlich	c1: 186.000 - 243.000 c2: 114.000 - 172.000
Insulin-erfahrene Erwachsene mit T2DM ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung und die mit ihrem bisherigen Insulinregime zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben d1: ohne manifeste CV-Erkrankung d2: mit manifester CV-Erkrankung	d1 d2	d1: beträchtlich d2: beträchtlich	d1: 344.000 - 451.000 d2: 211.000 - 318.000
CV: Kardiovaskulär; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; T2DM: Typ 2 Diabetes mellitus			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-6 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Für die AWG A-D wurden die aktuellen Zahlen zur Ermittlung der Zielpopulation aus dem G-BA Beschluss zu Ertugliflozin herangezogen [204]. Das Ausmaß des Zusatznutzens wurde basierend auf Auswertungen der SURPASS-4-Studie für das AWG c2, auf Grundlage der SURPASS-6-Studie für die AWG d1 und d2 bestimmt.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden.

Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Die Informationsbeschaffung zu den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 (Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation, Therapeutischer Bedarf der Erkrankung, Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland) erfolgte auf Grundlage der gültigen Leitlinien, der identifizierten Primär / Sekundärliteratur, existierenden bzw. aktuellen Nutzendossiers im Bereich T2DM bzw. resultierenden GBA-Beschlüssen sowie der Auswertungen zusätzlicher Datenbanken.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. International diabetes Federation. IDF. Diabetes Atlas 10th Edition 2021; 2021. Verfügbar unter: https://diabetesatlas.org/idfawp/resource-files/2021/07/IDF_Atlas_10th_Edition_2021.pdf, aufgerufen am 23.08.2023.
2. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale Versorgungsleitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes – Langfassung,

1. Auflage. Version 4. 2013, zuletzt geändert: November 2014; 2014. Verfügbar unter: <https://www.leitlinien.de/themen/diabetes/archiv/pdf/therapie-des-typ-2-diabetes/dm-therapie-1aufl-vers4-lang.pdf>, aufgerufen am 23.08.2023.
3. Jin W, Patti M-E. Genetic determinants and molecular pathways in the pathogenesis of Type 2 diabetes. *Clin Sci (Lond)* 2009; 116(2):99–111. doi: 10.1042/CS20080090.
4. Kahn SE, Cooper ME, Del Prato S. Pathophysiology and treatment of type 2 diabetes: perspectives on the past, present, and future. *The Lancet* 2014; 383(9922):1068–83. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62154-6.
5. Kolb H, Martin S. Environmental/lifestyle factors in the pathogenesis and prevention of type 2 diabetes. *BMC Med* 2017; 15(1):131. doi: 10.1186/s12916-017-0901-x.
6. diabetesDE – Deutsche Diabetes-Hilfe. Deutscher Gesundheitsbericht. Diabetes 2011; 2011. Verfügbar unter: https://www.diabetesde.org/system/files/documents/uploads/pics/Gesundheitsbericht_2011_Imprimatur_20_10_2010_01.pdf, aufgerufen am 23.08.2023.
7. Kellerer M, Häring H-U. 4 Epidemiologie, Ätiologie und Pathogenese des Typ-2-Diabetes: In: Häring, Hans-Ulrich; Gallwitz, Baptist; Müller-Wieland, Dirk; Usadel, Klaus-Henning; Mehnert, Hellmut; Häring, Hans-Ulrich; Gallwitz, Baptist; Müller-Wieland, Dirk; Usadel, Klaus-Henning; Mehnert, Hellmut. *Diabetologie in Klinik und Praxis* [Stuttgart: Georg Thieme Verlag] 2011.
8. Simonson GD, Kendall DM. Diagnosis of insulin resistance and associated syndromes: the spectrum from the metabolic syndrome to type 2 diabetes mellitus. *Coron Artery Dis* 2005; 16(8):465–72. doi: 10.1097/00019501-200512000-00002.
9. Abdul-Ghani M, DeFronzo RA. Is It Time to Change the Type 2 Diabetes Treatment Paradigm? Yes! GLP-1 RAs Should Replace Metformin in the Type 2 Diabetes Algorithm. *Diabetes Care* 2017; 40(8):1121–7. doi: 10.2337/dc16-2368.
10. Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG), diabetesDE – Deutsche Diabetes-Hilfe. Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes 2022. Die Bestandsaufnahme; 2021. Verfügbar unter: https://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/user_upload/Gesundheitsbericht_2022_final.pdf, aufgerufen am 23.08.2023.
11. Hjerkind KV, Stenehjem JS, Nilsen TIL. Adiposity, physical activity and risk of diabetes mellitus: prospective data from the population-based HUNT study, Norway. *BMJ Open* 2017; 7(1):e013142. doi: 10.1136/bmjopen-2016-013142.
12. Sluik D, Boeing H, Montonen J, Pischon T, Kaaks R, Teucher B et al. Associations between general and abdominal adiposity and mortality in individuals with diabetes mellitus. *Am J Epidemiol* 2011; 174(1):22–34. doi: 10.1093/aje/kwr048.
13. Landgraf R, Aberle J, Birkenfeld AL, Gallwitz B, Kellerer M, Klein HH et al. Therapie des Typ-2-Diabetes. *Diabetologie und Stoffwechsel* 2022; 17(S 02):S159-S204. doi: 10.1055/a-1789-5650.

14. Landgraf R, Heinemann L, Schleicher E, Gerdes C, Petersmann A, Müller-Wieland D et al. Definition, Klassifikation, Diagnostik und Differenzialdiagnostik des Diabetes mellitus: Update 2022. *Diabetologie und Stoffwechsel* 2022; 17(S 02):S98-S110. doi: 10.1055/a-1789-5615.
15. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care* 2022; 45(Suppl 1):S17-S38. doi: 10.2337/dc22-S002.
16. Riddle MC, Cefalu WT, Evans PH, Gerstein HC, Nauck MA, Oh WK et al. Consensus report: definition and interpretation of remission in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2021; 64(11):2359–66. doi: 10.1007/s00125-021-05542-z.
17. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Typ-2-Diabetes – Langfassung – Version 3.0; 2023. Verfügbar unter: <https://www.leitlinien.de/themen/diabetes/pdf/diabetes-vers3-0.pdf>, aufgerufen am 23.08.2023.
18. Gemeinsamer Bundesausschuss. Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Zusammenführung der Anforderungen an strukturierte Behandlungsprogramme nach § 137f Absatz 2 SGB V (DMP-Anforderungen-Richtlinie/DMP-A-RL) in der Fassung vom 20. März 2014 veröffentlicht im Bundesanzeiger (BAnz AT 26. Juni 2014 B3 AT 26. August 2014 B2) in Kraft getreten am 1. Juli 2014 zuletzt geändert am 19. Januar 2023 veröffentlicht im Bundesanzeiger (BAnz AT 31.05.2023 B3) in Kraft getreten am 1. Juli 2023; 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2972/DMP-A-RL_2022-06-16_iK-2022-10-01.pdf, aufgerufen am 15.08.2023.
19. AOK Gesundheitspartner. Ausfüllanleitung zum indikationsspezifischen Datensatz für die strukturierten Behandlungsprogramme Diabetes mellitus Typ 1 und und 2; 2021. Verfügbar unter: https://www.aok.de/gp/fileadmin/user_upload/Arzt_Praxis/DMP/01_Diabetes_Typ_1/ausfuellanleitung_dmp_diabetes.pdf, aufgerufen am 23.08.2023.
20. infas, MNC. Bericht der strukturierten Behandlungsprogramme der gesetzlichen Krankenkassen zum 31.12.2017 - Indikation Diabetes mellitus Typ 2; 2017. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/17-98-4439/2017-12-31_DMP-Evaluationsbericht_DM2.pdf, aufgerufen am 23.08.2023.
21. Bartnik M, Rydén L, Malmberg K, Ohrvik J, Pyörälä K, Standl E et al. Oral glucose tolerance test is needed for appropriate classification of glucose regulation in patients with coronary artery disease: a report from the Euro Heart Survey on Diabetes and the Heart. *Heart* 2007; 93(1):72–7. doi: 10.1136/hrt.2005.086975.
22. Lankisch M, Fühth R, Schotes D, Rose B, Lapp H, Rathmann W et al. High prevalence of undiagnosed impaired glucose regulation and diabetes mellitus in patients scheduled for an elective coronary angiography. *Clin Res Cardiol* 2006; 95(2):80–7. doi: 10.1007/s00392-006-0328-4.

23. Ziegler D, Keller J, Maier C, Pannek J. Diabetische Neuropathie. *Diabetologie und Stoffwechsel* 2022; 17(S 02):S339-S353. doi: 10.1055/a-1916-2156.
24. Tschoepe D. Diabetes mellitus und Herzerkrankungen: Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG), diabetesDE - Deutsche Diabetes-Hilfe (Hrsg). *Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes 2018*; 2018. Verfügbar unter: https://www.diabetesde.org/system/files/documents/gesundheitsbericht_2018.pdf, aufgerufen am 23.08.2023.
25. Mulac K. Pathomechanismen der Atherosklerose bei Diabetes mellitus. *Journal für Kardiologie* 2005; (12 (1-2)):9–14.
26. Dokken B. The Pathophysiology of Cardiovascular Disease and Diabetes: Beyond Blood Pressure and Lipids. *Diabetes Spectrum* 2008; (21(3)):160–5.
27. Garber AJ. Attenuating cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes. *Am Fam Physician* 2000; 62(12):2633-42, 2645-6.
28. Morbach S, Eckhard M, Lobmann R, Müller E, Reike H, Risse A et al. Diabetisches Fußsyndrom. *Diabetologie und Stoffwechsel* 2021; 16(S 02):S362-S372. doi: 10.1055/a-1515-9222.
29. Fox CS, Pencina MJ, Wilson PWF, Paynter NP, Vasan RS, D'Agostino RB. Lifetime risk of cardiovascular disease among individuals with and without diabetes stratified by obesity status in the Framingham heart study. *Diabetes Care* 2008; 31(8):1582–4. doi: 10.2337/dc08-0025.
30. Di Angelantonio E, Kaptoge S, Wormser D, Willeit P, Butterworth AS, Bansal N et al. Association of Cardiometabolic Multimorbidity With Mortality. *JAMA* 2015; 314(1):52–60. doi: 10.1001/jama.2015.7008.
31. Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 339(4):229–34. doi: 10.1056/NEJM199807233390404.
32. Schütt K, Forst T, Birkenfeld AL, Zirlik A, Müller-Wieland D, Marx N. Diabetes mellitus und Herz. *Diabetologie und Stoffwechsel* 2022; 17(S 02):S323-S326. doi: 10.1055/a-1901-0646.
33. Lim S, Oh TJ, Dawson J, Sattar N. Diabetes drugs and stroke risk: Intensive versus conventional glucose-lowering strategies, and implications of recent cardiovascular outcome trials. *Diabetes Obes Metab* 2020; 22(1):6–15. doi: 10.1111/dom.13850.
34. Bertoluci MC, Rocha VZ. Cardiovascular risk assessment in patients with diabetes. *Diabetol Metab Syndr* 2017; 9:25. doi: 10.1186/s13098-017-0225-1.
35. Lengerke T von, Hagenmeyer E-G, Gothe H, Schiffhorst G, Happich M, Häussler B. Excess health care costs of obesity in adults with diabetes mellitus: a claims data analysis. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2010; 118(8):496–504. doi: 10.1055/s-0030-1253400.

36. Brown WV. Microvascular complications of diabetes mellitus: renal protection accompanies cardiovascular protection. *Am J Cardiol* 2008; 102(12A):10L-13L. doi: 10.1016/j.amjcard.2008.09.068.
37. Merker L, Ebert T, Guthoff M, Isermann B. Nephropathie bei Diabetes. *Diabetologie und Stoffwechsel* 2022; 17(S 02):S327-S331. doi: 10.1055/a-1908-0801.
38. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Nierenerkrankungen bei Diabetes im Erwachsenenalter. Langfassung. 1. Auflage. Version 6. September 2010. Zuletzt geändert: September 2015; 2015. Verfügbar unter: <https://www.leitlinien.de/themen/diabetes/archiv/pdf/diabetes-nephropathie/dm-nierenerkrankungen-1aufl-vers6-lang.pdf>, aufgerufen am 23.08.2023.
39. Adler AI, Stevens RJ, Manley SE, Bilous RW, Cull CA, Holman RR. Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). *Kidney Int* 2003; 63(1):225–32. doi: 10.1046/j.1523-1755.2003.00712.x.
40. Ruta LM, Magliano DJ, Lemesurier R, Taylor HR, Zimmet PZ, Shaw JE. Prevalence of diabetic retinopathy in Type 2 diabetes in developing and developed countries. *Diabet Med* 2013; 30(4):387–98. doi: 10.1111/dme.12119.
41. Hall HN, Chinn DJ, Sinclair A, Styles CJ. Epidemiology of blindness attributable to diabetes in Scotland: change over 20 years in a defined population. *Diabet Med* 2013; 30(11):1349–54. doi: 10.1111/dme.12223.
42. Deshpande AD, Harris-Hayes M, Schootman M. Epidemiology of diabetes and diabetes-related complications. *Phys Ther* 2008; 88(11):1254–64. doi: 10.2522/ptj.20080020.
43. Argoff CE, Cole BE, Fishbain DA, Irving GA. Diabetic Peripheral Neuropathic Pain: Clinical and Quality-of-Life Issues. *Mayo Clinic Proceedings* 2006; 81(4):S3-S11. doi: 10.1016/s0025-6196(11)61474-2.
44. Morbach S, Eckhard M, Lobmann R, Müller E, Reike H, Risse A et al. Diabetisches Fußsyndrom. *Diabetologie und Stoffwechsel* 2022; 17(S 02):S365-S375. doi: 10.1055/a-1904-7527.
45. AstraZeneca AB. Fachinformation Byetta® 5 Mikrogramm / 10 Mikrogramm Injektionslösung in einem Fertigpen. Stand: Juli 2022; 2022.
46. Wittbrodt ET, Eudicone JM, Bell KF, Enhoffer DM, Latham K, Green JB. Generalizability of glucagon-like peptide-1 receptor agonist cardiovascular outcome trials enrollment criteria to the US type 2 diabetes population. *The American journal of managed care* 2018; (24(8 Suppl)):S146-S155.
47. Boehringer Ingelheim International GmbH. Fachinformation Jardiance® Filmtabletten. Stand: Juli 2022; 2022.

48. Bellastella G, Maiorino MI, Longo M, Scappaticcio L, Chiodini P, Esposito K et al. Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists and Prevention of Stroke Systematic Review of Cardiovascular Outcome Trials With Meta-Analysis. *Stroke* 2020; 51(2):666–9. doi: 10.1161/STROKEAHA.119.027557.
49. Al-Sadawi M, Aslam F, Aleem S, Alsadaoee M, Alexander SG, Singh A et al. THE EFFECT OF GLP-1 AGONISTS IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES ON ALL-CAUSE MORTALITY AND CARDIOVASCULAR MORTALITY: AN UPDATED META-ANALYSIS OF 44 RANDOMIZED CONTROLLED TRIALS. *Journal of the American College of Cardiology* 2022; 79(9):1542. doi: 10.1016/S0735-1097(22)02533-5.
50. Caruso I, Cignarelli A, Sorice GP, Natalicchio A, Perrini S, Laviola L et al. Cardiovascular and Renal Effectiveness of GLP-1 Receptor Agonists vs. Other Glucose-Lowering Drugs in Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Real-World Studies. *Metabolites* 2022; 12(2). doi: 10.3390/metabo12020183.
51. Duan X-Y, Liu S-Y, Yin D-G. Comparative efficacy of 5 sodium glucose cotransporter 2 inhibitor and 7 glucagon-like peptide 1 receptor agonists interventions on cardiorenal outcomes in type 2 diabetes patients: A network meta-analysis based on cardiovascular or renal outcome trials. *Medicine (Baltimore)* 2021; 100(30):e26431. doi: 10.1097/MD.00000000000026431.
52. Kristensen SL, Rørth R, Jhund PS, Docherty KF, Sattar N, Preiss D et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *The Lancet Diabetes & Endocrinology* 2019; 7(10):776–85. doi: 10.1016/S2213-8587(19)30249-9.
53. Lin DS-H, Lee J-K, Hung C-S, Chen W-J. The efficacy and safety of novel classes of glucose-lowering drugs for cardiovascular outcomes: a network meta-analysis of randomised clinical trials. *Diabetologia* 2021; 64(12):2676–86. doi: 10.1007/s00125-021-05529-w.
54. Palmer SC, Tendal B, Mustafa RA, Vandvik PO, Li S, Hao Q et al. Sodium-glucose cotransporter protein-2 (SGLT-2) inhibitors and glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists for type 2 diabetes: systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2021; 372:m4573. doi: 10.1136/bmj.m4573.
55. Sattar N, Lee MMY, Kristensen SL, Branch KRH, Del Prato S, Khurmi NS et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *The Lancet Diabetes & Endocrinology* 2021; 9(10):653–62. doi: 10.1016/S2213-8587(21)00203-5.
56. Ueda P, Wintzell V, Dahlqwist E, Eliasson B, Svensson A-M, Franzén S et al. The comparative cardiovascular and renal effectiveness of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors and glucagon-like peptide-1 receptor agonists: A Scandinavian cohort study. *Diabetes Obes Metab* 2022; 24(3):473–85. doi: 10.1111/dom.14598.

57. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, Im K, Goodrich EL, Furtado RHM et al. Comparison of the Effects of Glucagon-Like Peptide Receptor Agonists and Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors for Prevention of Major Adverse Cardiovascular and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes Mellitus. *Circulation* 2019; 139(17):2022–31. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038868.
58. Ambrosi P, Daumas A, Villani P, Giorgi R. Glycosylated Hemoglobin as a Surrogate for the Prevention of Cardiovascular Events in Cardiovascular Outcome Trials Comparing New Antidiabetic Drugs to Placebo. *Cardiology* 2020; 145(6):370–4. doi: 10.1159/000506004.
59. Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, Gabbay RA, Green J, Maruthur NM et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2022. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2022. doi: 10.2337/dci22-0034.
60. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D et al. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Care in Diabetes-2023. *Diabetes Care* 2023; 46(Suppl 1):S140-S157. doi: 10.2337/dc23-S009.
61. Del Prato S, Kahn SE, Pavo I, Weerakkody GJ, Yang Z, Doupis J et al. Tirzepatide versus insulin glargine in type 2 diabetes and increased cardiovascular risk (SURPASS-4): a randomised, open-label, parallel-group, multicentre, phase 3 trial. *Lancet* 2021; 398(10313):1811–24. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02188-7.
62. Sattar N, McGuire DK, Pavo I, Weerakkody GJ, Nishiyama H, Wiese RJ et al. Tirzepatide cardiovascular event risk assessment: a pre-specified meta-analysis. *Nat Med* 2022; 28(3):591–8. doi: 10.1038/s41591-022-01707-4.
63. Deutsche Adipositas-Gesellschaft e.V., Deutsche Diabetes Gesellschaft, Deutsche Gesellschaft für Ernährung e.V., Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin e.V. Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur „Prävention und Therapie der Adipositas“. Version 2.0 (April 2014); 2014. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/050-0011_S3_Adipositas_Pr%C3%A4vention_Therapie_2014-11-abgelaufen.pdf, aufgerufen am 23.08.2023.
64. Sharma AM, Kushner RF. A proposed clinical staging system for obesity. *Int J Obes (Lond)* 2009; 33(3):289–95. doi: 10.1038/ijo.2009.2.
65. NCD Risk Factor Collaboration. Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128·9 million children, adolescents, and adults. *Lancet* 2017; 390(10113):2627–42. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32129-3.
66. Deutsche Adipositas-Gesellschaft e.V. Factsheet. Die wichtigsten Zahlen, Daten, Fakten zur Adipositas-Epidemie; 2022. Verfügbar unter: https://adipositas-gesellschaft.de/wp-content/uploads/2022/09/2022-10-03_Adipositas-Epidemie-Factsheet_final.pdf, aufgerufen am 23.08.2023.

67. Deutsche Diabetes Gesellschaft. Bundestag berät über DMP Adipositas: DDG begrüßt dies als Teil der Nationalen Diabetesstrategie (NDS) und bietet Unterstützung an; 2021. Verfügbar unter: https://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/user_upload/09_Presse/Pressemitteilungen/2021/20200611_PM_DMP_Adipositas_F.pdf, aufgerufen am 23.08.2023.
68. Litwak L, Goh S-Y, Hussein Z, Malek R, Prusty V, Khamseh ME. Prevalence of diabetes complications in people with type 2 diabetes mellitus and its association with baseline characteristics in the multinational A1chieve study. *Diabetol Metab Syndr* 2013; 5(1):57. doi: 10.1186/1758-5996-5-57.
69. Boye KS, Stein D, Matza LS, Jordan J, Yu R, Norrbacka K et al. Timing of GLP-1 Receptor Agonist Initiation for Treatment of Type 2 Diabetes in the UK. *Drugs R D* 2019; 19(2):213–25. doi: 10.1007/s40268-019-0273-0.
70. Pratley RE, Aroda VR, Lingvay I, Lüdemann J, Andreassen C, Navarria A et al. Semaglutide versus dulaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 7): a randomised, open-label, phase 3b trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018; 6(4):275–86. doi: 10.1016/S2213-8587(18)30024-X.
71. Bays HE, Chapman RH, Grandy S. The relationship of body mass index to diabetes mellitus, hypertension and dyslipidaemia: comparison of data from two national surveys. *Int J Clin Pract* 2007; 61(5):737–47. doi: 10.1111/j.1742-1241.2007.01336.x.
72. Barazzoni R, Gortan Cappellari G, Ragni M, Nisoli E. Insulin resistance in obesity: an overview of fundamental alterations. *Eat Weight Disord* 2018; 23(2):149–57. doi: 10.1007/s40519-018-0481-6.
73. Kolb H, Stumvoll M, Kramer W, Kempf K, Martin S. Insulin translates unfavourable lifestyle into obesity. *BMC Med* 2018; 16(1):232. doi: 10.1186/s12916-018-1225-1.
74. Wentworth JM, Furlanos S, Colman PG. Body mass index correlates with ischemic heart disease and albuminuria in long-standing type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2012; 97(1):57–62. doi: 10.1016/j.diabres.2012.02.012.
75. Lu J, Liu X, Jiang S, Kan S, An Y, Zheng C et al. Body Mass Index and Risk of Diabetic Nephropathy: A Mendelian Randomization Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2022; 107(6):1599–608. doi: 10.1210/clinem/dgac057.
76. Polemiti E, Baudry J, Kuxhaus O, Jäger S, Bergmann MM, Weikert C et al. BMI and BMI change following incident type 2 diabetes and risk of microvascular and macrovascular complications: the EPIC-Potsdam study. *Diabetologia* 2021; 64(4):814–25. doi: 10.1007/s00125-020-05362-7.
77. Boye KS, Lage MJ, Thieu V, Shinde S, Dhamija S, Bae JP. Obesity and glycemic control among people with type 2 diabetes in the United States: A retrospective cohort study using insurance claims data. *J Diabetes Complications* 2021; 35(9):107975. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2021.107975.
78. Boonman-de Winter LJM, Rutten FH, Cramer MJM, Landman MJ, Liem AH, Rutten GEHM et al. High prevalence of previously unknown heart failure and left ventricular

- dysfunction in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2012; 55(8):2154–62. doi: 10.1007/s00125-012-2579-0.
79. Morbach S, Müller E, Reike H, Risse A, Rümenapf G, Spraul M. Diagnostik, Therapie, Verlaufskontrolle und Prävention des diabetischen Fußsyndroms. *Diabetologie und Stoffwechsel* 2009; 4(05):301–25. doi: 10.1055/s-0029-1224622.
80. Eeg-Olofsson K, Cederholm J, Nilsson PM, Zethelius B, Nunez L, Gudbjörnsdóttir S et al. Risk of cardiovascular disease and mortality in overweight and obese patients with type 2 diabetes: an observational study in 13,087 patients. *Diabetologia* 2009; 52(1):65–73. doi: 10.1007/s00125-008-1190-x.
81. Boye KS, Lage MJ, Terrell K. Healthcare outcomes for patients with type 2 diabetes with and without comorbid obesity. *J Diabetes Complications* 2020; 34(12):107730. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2020.107730.
82. Gregg E, Jakicic J, Blackburn G, Bloomquist P, Bray G, Clark J et al. Association of the magnitude of weight loss and changes in physical fitness with long-term cardiovascular disease outcomes in overweight or obese people with type 2 diabetes: a post-hoc analysis of the Look AHEAD randomised clinical trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016; 4(11):913–21. doi: 10.1016/S2213-8587(16)30162-0.
83. Glogner S, Rosengren A, Olsson M, Gudbjörnsdóttir S, Svensson A-M, Lind M. The association between BMI and hospitalization for heart failure in 83,021 persons with Type 2 diabetes: a population-based study from the Swedish National Diabetes Registry. *Diabet Med* 2014; 31(5):586–94. doi: 10.1111/dme.12340.
84. Moosaie F, Ghaemi F, Mechanick JI, Shadnough M, Firouzabadi FD, Kermanchi J et al. Obesity and Diabetic Complications: A Study from the Nationwide Diabetes Report of the National Program for Prevention and Control of Diabetes (NPPCD-2021) Implications for Action on Multiple Scales. *Prim Care Diabetes* 2022; 16(3):422–9. doi: 10.1016/j.pcd.2022.03.009.
85. Gray N, Picone G, Sloan F, Yashkin A. Relation between BMI and diabetes mellitus and its complications among US older adults. *South Med J* 2015; 108(1):29–36. doi: 10.14423/SMJ.0000000000000214.
86. Ješić M, Sajić S, Ješić M, Kostić M, Peco-Antić A, Vujnović Z et al. Microalbuminuria in relation to metabolic control and blood pressure in adolescents with type 1 diabetes. *Arch Med Sci* 2011; 7(6):1037–41. doi: 10.5114/aoms.2011.26617.
87. Leon CA, Raij L. Interaction of haemodynamic and metabolic pathways in the genesis of diabetic nephropathy. *J Hypertens* 2005; 23(11):1931–7. doi: 10.1097/01.hjh.0000188415.65040.5d.
88. Versini M, Jeandel P-Y, Rosenthal E, Shoenfeld Y. Obesity in autoimmune diseases: not a passive bystander. *Autoimmun Rev* 2014; 13(9):981–1000. doi: 10.1016/j.autrev.2014.07.001.
89. Steup C, Trojan J, Finkelmeier F. Diabetes mellitus Typ 2 und Krebserkrankungen. *Der Diabetologe* 2021; (18(1)):18–25.

90. Pearson-Stuttard J, Zhou B, Kontis V, Bentham J, Gunter MJ, Ezzati M. Retracted: Worldwide burden of cancer attributable to diabetes and high body-mass index: a comparative risk assessment. *The Lancet Diabetes & Endocrinology* 2018; 6(6):E6-E15. doi: 10.1016/S2213-8587(17)30366-2.
91. Darwish L, Beroncal E, Sison MV, Swardfager W. Depression in people with type 2 diabetes: current perspectives. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2018; 11:333–43. doi: 10.2147/DMSO.S106797.
92. Simon GE, Korff M von, Saunders K, Miglioretti DL, Crane PK, van Belle G et al. Association between obesity and psychiatric disorders in the US adult population. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63(7):824–30. doi: 10.1001/archpsyc.63.7.824.
93. Blüher M. Nur mit Kalorien zu jonglieren, greift bei Adipositas oft zu kurz. *Info Diabetol* 2021; 15(5):34–41. doi: 10.1007/s15034-021-3752-7.
94. Wing RR, Bolin P, Brancati FL, Bray GA, Clark JM, Coday M et al. Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013; 369(2):145–54. doi: 10.1056/NEJMoa1212914.
95. Aberle J, Lautenbach A, Meyhöfer S, Meyhöfer SM, Menzen M, Selig L et al. Adipositas und Diabetes. *Diabetologie und Stoffwechsel* 2022; 17(S 02):S291-S300. doi: 10.1055/a-1886-3659.
96. Sjöholm K, Sjöström E, Carlsson LMS, Peltonen M. Weight Change-Adjusted Effects of Gastric Bypass Surgery on Glucose Metabolism: 2- and 10-Year Results From the Swedish Obese Subjects (SOS) Study. *Diabetes Care* 2016; 39(4):625–31. doi: 10.2337/dc15-1407.
97. Lean ME, Leslie WS, Barnes AC, Brosnahan N, Thom G, McCombie L et al. Primary care-led weight management for remission of type 2 diabetes (DiRECT): an open-label, cluster-randomised trial. *Lancet* 2018; 391(10120):541–51. doi: 10.1016/S0140-6736(17)33102-1.
98. Williamson DF, Thompson TJ, Thun M, Flanders D, Pamuk E, Byers T. Intentional weight loss and mortality among overweight individuals with diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23(10):1499–504. doi: 10.2337/diacare.23.10.1499.
99. Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie. S3-Leitlinie: Chirurgie der Adipositas und metabolischer Erkrankungen: Version 2.3 (Februar 2018); 2018. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/088-0011_S3_Chirurgie-Adipositas-metabolische-Erkrankungen_2018-02.pdf, aufgerufen am 23.08.2023.
100. Aminian A, Wilson R, Al-Kurd A, Tu C, Milinovich A, Kroh M et al. Association of Bariatric Surgery With Cancer Risk and Mortality in Adults With Obesity. *JAMA* 2022; 327(24):2423–33. doi: 10.1001/jama.2022.9009.
101. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D et al. 6. Glycemic Targets: Standards of Care in Diabetes-2023. *Diabetes Care* 2023; 46(Suppl 1):S97-S110. doi: 10.2337/dc23-S006.

102. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000; 321(7258):405–12. doi: 10.1136/bmj.321.7258.405.
103. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). DIGA-Verzeichnis: Vitadio; Information für Fachkreise; 2023. Verfügbar unter: <https://diga.bfarm.de/de/verzeichnis/746/fachkreise>, aufgerufen am 14.08.2023.
104. European Medicines Agency. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment or prevention of diabetes mellitus. Draft. 29 January 2018. CPMP/EWP/1080/00 Rev. 2; 2018. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-prevention-diabetes-mellitus_en.pdf, aufgerufen am 23.08.2023.
105. Lingvay I, Sumithran P, Cohen RV, Le Roux CW. Obesity management as a primary treatment goal for type 2 diabetes: time to reframe the conversation. *The Lancet* 2022; 399(10322):394–405. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01919-X.
106. Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz und Kreislaufforschung e.V., Deutsche Hochdruckliga e.V. DHL®. Management der arteriellen Hypertonie. Version 2018; 2018. Verfügbar unter: https://leitlinien.dgk.org/files/28_2018_pocket_leitlinien_arterielle_hypertonie_aktualisiert.pdf, aufgerufen am 23.08.2023.
107. Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz und Kreislaufforschung e.V. Diagnostik und Therapie der Dyslipidämien. Version 2019; 2019. Verfügbar unter: https://leitlinien.dgk.org/files/19_2019_pocket_leitlinien_dyslipidaemien_korrigiert.pdf, aufgerufen am 23.08.2023.
108. Goto A, Arah OA, Goto M, Terauchi Y, Noda M. Severe hypoglycaemia and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis with bias analysis. *BMJ* 2013; 347:f4533. doi: 10.1136/bmj.f4533.
109. Zoungas S, Patel A, Chalmers J, Galan BE de, Li Q, Billot L et al. Severe hypoglycemia and risks of vascular events and death. *N Engl J Med* 2010; 363(15):1410–8. doi: 10.1056/NEJMoa1003795.
110. Chow E, Bernjak A, Williams S, Fawdry RA, Hibbert S, Freeman J et al. Risk of cardiac arrhythmias during hypoglycemia in patients with type 2 diabetes and cardiovascular risk. *Diabetes* 2014; 63(5):1738–47. doi: 10.2337/db13-0468.
111. Bonds DE, Miller ME, Bergenstal RM, Buse JB, Byington RP, Cutler JA et al. The association between symptomatic, severe hypoglycaemia and mortality in type 2 diabetes: retrospective epidemiological analysis of the ACCORD study. *BMJ* 2010; 340:b4909. doi: 10.1136/bmj.b4909.
112. Seaquist ER, Anderson J, Childs B, Cryer P, Dagogo-Jack S, Fish L et al. Hypoglycemia and diabetes: a report of a workgroup of the American Diabetes

- Association and the Endocrine Society. *Diabetes Care* 2013; 36(5):1384–95. doi: 10.2337/dc12-2480.
113. Cha SA, Yun JS, Lim TS, Hwang S, Yim EJ, Song KH et al. Severe Hypoglycemia and Cardiovascular or All-Cause Mortality in Patients with Type 2 Diabetes. *Diabetes Metab J* 2016; 40(3):202–10. doi: 10.4093/dmj.2016.40.3.202.
114. Nauck MA, Wefers J, Meier JJ. Treatment of type 2 diabetes: challenges, hopes, and anticipated successes. *The Lancet Diabetes & Endocrinology* 2021; 9(8):525–44. doi: 10.1016/S2213-8587(21)00113-3.
115. Blüher M, Ceriello A, Davies M, Rodbard H, Sattar N, Schnell O et al. Managing weight and glycaemic targets in people with type 2 diabetes-How far have we come? *Endocrinol Diabetes Metab* 2022; 5(3):e00330. doi: 10.1002/edm2.330.
116. Schmidt C, Reitzle L, Paprott R, Bätzing J, Holstiege J. Diabetes mellitus und Komorbiditäten – Querschnittsstudie mit Kontrollgruppe anhand vertragsärztlicher Abrechnungsdaten 2021. doi: 10.25646/8326.
117. Garvey WT, Umpierrez GE, Dunn JP, Kwan AYM, Varnado OJ, König M et al. Examining the evidence for weight management in individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2022. doi: 10.1111/dom.14764.
118. International diabetes Federation. Germany. *Diabetes report 2000 — 2045; 2022*. Verfügbar unter: <https://www.diabetesatlas.org/data/en/country/77/de.html>, aufgerufen am 23.08.2023.
119. Rowley WR, Bezold C, Arikian Y, Byrne E, Krohe S. *Diabetes 2030: Insights from Yesterday, Today, and Future Trends*. *Popul Health Manag* 2017; 20(1):6–12. doi: 10.1089/pop.2015.0181.
120. van Gaal L, Scheen A. Weight management in type 2 diabetes: current and emerging approaches to treatment. *Diabetes Care* 2015; 38(6):1161–72. doi: 10.2337/dc14-1630.
121. Finkelstein EA, Khavjou OA, Thompson H, Trogdon JG, Pan L, Sherry B et al. Obesity and severe obesity forecasts through 2030. *Am J Prev Med* 2012; 42(6):563–70. doi: 10.1016/j.amepre.2011.10.026.
122. Klein S, Krupka S, Behrendt S, Pulst A, Bleß H-H. *Weißbuch Adipositas: Versorgungssituation in Deutschland; 2016*. Verfügbar unter: https://www.iges.com/presse/2016/weissbuch-adipositas/e14613/e14614/attr_objs14616/Weissbuch_Adipositas_Klein_et_al_ger.pdf, aufgerufen am 23.08.2023.
123. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. *Leitliniensynopse Adipositas – Erwachsene. Vorbericht (vorläufige Bewertung); 2022*. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/v21-05_leitliniensynopse-adipositas-erwachsene_vorbericht_v1-0.pdf, aufgerufen am 23.08.2023.
124. Nationale Diabetes-Surveillance am Robert Koch-Institut. *Diabetes in Deutschland - Bericht der Nationalen Diabetes-Surveillance; 2019*. Verfügbar unter:

- https://edoc.rki.de/bitstream/handle/176904/6299/RKI_Diabetesbericht.pdf?sequence=4&isAllowed=y, aufgerufen am 23.08.2023.
125. Mensink GBM, Schienkiewitz A, Haftenberger M, Lampert T, Ziese T, Scheidt-Nave C. Übergewicht und Adipositas in Deutschland: Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 2013; 56(5-6):786–94. doi: 10.1007/s00103-012-1656-3.
 126. Nolting H-D, Krupka S, Sydow H, Tisch T. Versorgungsreport Adipositas. Chancen für mehr Gesundheit; 2016. Verfügbar unter: <https://www.dak.de/dak/download/versorgungsreport-adipositas-pdf-2073766.pdf>, aufgerufen am 23.08.2023.
 127. Schienkiewitz A, Brettschneider A-K, Damerow S, Schaffrath Rosario A. Übergewicht und Adipositas im Kindes- und Jugendalter in Deutschland – Querschnittergebnisse aus KiGGS Welle 2 und Trends. Journal of Health Monitoring 2018; 3(1). doi: 10.17886/RKI-GBE-2018-005.2.
 128. Gemeinsamer Bundesausschuss. Pressemitteilung. Disease-Management-Programme. G-BA beginnt mit Entwicklung eines DMP Adipositas; 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/34-215-975/29_2021-08-20_DMP-Adipositas_IQWiG.pdf, aufgerufen am 23.08.2023.
 129. Ärztezeitung. G-BA will im Herbst Anforderungen für DMP Adipositas festklopfen; 2023. Verfügbar unter: <https://www.aerztezeitung.de/Politik/G-BA-will-im-Herbst-Anforderungen-fuer-DMP-Adipositas-festklopfen-440522.html>, aufgerufen am 23.08.2023.
 130. Hu FB, Manson JE, Stampfer MJ, Colditz G, Liu S, Solomon CG et al. Diet, lifestyle, and the risk of type 2 diabetes mellitus in women. N Engl J Med 2001; 345(11):790–7. doi: 10.1056/NEJMoa010492.
 131. Wilke T, Groth A, Fuchs A, Seitz L, Kienhöfer J, Lundershausen R et al. Real life treatment of diabetes mellitus type 2 patients: an analysis based on a large sample of 394,828 German patients. Diabetes Res Clin Pract 2014; 106(2):275–85. doi: 10.1016/j.diabres.2014.08.002.
 132. Sapin H, García-Pérez LE, Norrbacka K, Giorgino F, Guerci B, Aigner U et al. PDB82 The real-world observational prospective study of health outcomes with dulaglutide and liraglutide in type 2 diabetes patients (Trophies): Country-specific baseline characteristics. Value in Health 2019; 22:S588. doi: 10.1016/j.jval.2019.09.964.
 133. Khunti S, Khunti K, Seidu S. Therapeutic inertia in type 2 diabetes: prevalence, causes, consequences and methods to overcome inertia. Ther Adv Endocrinol Metab 2019; 10:2042018819844694. doi: 10.1177/2042018819844694.
 134. International diabetes Federation. Webinar: WHO diabetes targets. Accelerating progress towards 2030; 2022. Verfügbar unter: <https://idf.org/events/webinars/who-diabetes-targets-accelerating-progress-towards-2030/>, aufgerufen am 23.08.2023.

135. Blonde L, Aschner P, Bailey C, Ji L, Leiter LA, Matthaer S. Gaps and barriers in the control of blood glucose in people with type 2 diabetes. *Diab Vasc Dis Res* 2017; 14(3):172–83. doi: 10.1177/1479164116679775.
136. Wild D, Maltzahn R von, Brohan E, Christensen T, Clauson P, Gonder-Frederick L. A critical review of the literature on fear of hypoglycemia in diabetes: Implications for diabetes management and patient education. *Patient Educ Couns* 2007; 68(1):10–5. doi: 10.1016/j.pec.2007.05.003.
137. Wang Y, Zeng Z, Ding J, Yuan R, Wang R, Zhang Y et al. Fear of hypoglycaemia among patients with type 2 diabetes mellitus: a cross-sectional study. *Sci Rep* 2021; 11(1):7971. doi: 10.1038/s41598-021-86954-0.
138. Wilcox G. Insulin and insulin resistance. *Clin Biochem Rev* 2005; 26(2):19–39.
139. Williamson DA, Rejeski J, Lang W, van Dorsten B, Fabricatore AN, Toledo K. Impact of a weight management program on health-related quality of life in overweight adults with type 2 diabetes. *Arch Intern Med* 2009; 169(2):163–71. doi: 10.1001/archinternmed.2008.544.
140. Müller TD, Blüher M, Tschöp MH, DiMarchi RD. Anti-obesity drug discovery: advances and challenges. *Nat Rev Drug Discov* 2021. doi: 10.1038/s41573-021-00337-8.
141. Jensterle M, Rizzo M, Haluzík M, Janež A. Efficacy of GLP-1 RA Approved for Weight Management in Patients With or Without Diabetes: A Narrative Review. *Adv Ther* 2022; 39(6):2452–67. doi: 10.1007/s12325-022-02153-x.
142. Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG), diabetesDE – Deutsche Diabetes-Hilfe. Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes 2021. Die Bestandsaufnahme; 2020. Verfügbar unter: https://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/user_upload/06_Gesundheitspolitik/03_Veroeffentlichungen/05_Gesundheitsbericht/20201107_Gesundheitsbericht2021.pdf, aufgerufen am 23.08.2023.
143. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V). Setmelanotid (Adipositas und Kontrolle von Hunger, POMC-, PCSK1- oder LEPR-Mangel-Adipositas, ≥ 6 Jahre). Vom 1. Dezember 2022; 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9078/2022-12-01_AM-RL-XII_Setmelanotid_D-824_TrG.pdf, aufgerufen am 23.08.2023.
144. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). DIGA-Verzeichnis: zanadio; Informationen für Fachkreise; 2023. Verfügbar unter: <https://diga.bfarm.de/de/verzeichnis/294/fachkreise>, aufgerufen am 23.08.2023.
145. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2022-B-053. Tirzepatid zur

- Reduktion des kardiovaskulären Risikos bei Erwachsenen mit einem BMI >27kg/m² und mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung oder mit mehreren kardiovaskulären Risikofaktoren. 10. Juni 2022; 2022.
146. Billeter AT, Müller-Stich BP. Metabolische Chirurgie. *Chirurg* 2019; 90(2):157–70. doi: 10.1007/s00104-018-0786-z.
 147. Blüher M. Metabolische Chirurgie bei Typ-2-Diabetes? *Dtsch Med Wochenschr* 2020; 145(7):423–8. doi: 10.1055/a-0957-9878.
 148. Hartmann B, Lanzinger S, Bramlage P, Groß F, Danne T, Wagner S et al. Lean diabetes in middle-aged adults: A joint analysis of the German DIVE and DPV registries. *PLoS One* 2017; 12(8):e0183235. doi: 10.1371/journal.pone.0183235.
 149. Herbig B. streamedup: Adipositas und Diabetes; 2022. Verfügbar unter: <https://www.streamed-up.com/adipositas-und-diabetes/>, aufgerufen am 15.08.2023.
 150. Fink J, Seifert G, Blüher M, Fichtner-Feigl S, Marjanovic G. Obesity Surgery. *Dtsch Arztebl Int* 2022; 119(5):70–80. doi: 10.3238/arztebl.m2021.0359.
 151. Schulze zur Wiesch C, Aberle J, Wernecke M. Adipositas therapie. Bariatrische Chirurgie mit Folgen. Magenverkleinerung erfordert spezielle Nachsorge.; 2022. Verfügbar unter: <https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/news/artikel/2022/05/19/spezielle-nachsorge-erforderlich>, aufgerufen am 23.08.2023.
 152. Scarpellini E, Arts J, Karamanolis G, Laurenus A, Siquini W, Suzuki H et al. International consensus on the diagnosis and management of dumping syndrome. *Nat Rev Endocrinol* 2020; 16(8):448–66. doi: 10.1038/s41574-020-0357-5.
 153. Chaves Pereira de Holanda N, Lima Carlos I de, Chaves de Holanda Limeira C, Cesarino de Sousa D, Serra de Lima Junior FA, Telis de Vilela Araújo A et al. Fracture Risk After Bariatric Surgery: A Systematic Literature Review and Meta-Analysis. *Endocr Pract* 2022; 28(1):58–69. doi: 10.1016/j.eprac.2021.09.007.
 154. L'hoest H, Marschall U. Extreme Adipositas – Ist ein veränderter Blick auf dieses Krankheitsbild notwendig?: Auszug aus: BARMER GEK Gesundheitswesen aktuell 2014 (Seite 240–269); 2014. Verfügbar unter: <https://www.barmer.de/resource/blob/1023382/792533ef9248074bca1c7ff08a1ad703/barmer-gek-gw-aktuell-2014-extreme-adipositas-data.pdf>, aufgerufen am 23.08.2023.
 155. Nordrheinische Gemeinsame Einrichtung Disease-Management-Programme GbR. Disease Management Programm Nordrhein. Qualitätsbericht 2019; 2019. Verfügbar unter: https://www.kvno.de/fileadmin/shared/pdf/print/berichte/dmp-berichte/qualbe_dmp19.pdf, aufgerufen am 23.08.2023.
 156. Khunti K, Godec TR, Medina J, Garcia-Alvarez L, Hiller J, Gomes MB et al. Patterns of glycaemic control in patients with type 2 diabetes mellitus initiating second-line therapy after metformin monotherapy: Retrospective data for 10 256 individuals from the United Kingdom and Germany. *Diabetes Obes Metab* 2018; 20(2):389–99. doi: 10.1111/dom.13083.

157. Kolotkin RL, Andersen JR. A systematic review of reviews: exploring the relationship between obesity, weight loss and health-related quality of life. *Clin Obes* 2017; 7(5):273–89. doi: 10.1111/cob.12203.
158. Ankuda CK, Harris J, Ornstein K, Levine DA, Langa KM, Kelley AS. Caregiving for Older Adults with Obesity in the United States. *J Am Geriatr Soc* 2017; 65(9):1939–45. doi: 10.1111/jgs.14918.
159. Tomiyama AJ, Carr D, Granberg EM, Major B, Robinson E, Sutin AR et al. How and why weight stigma drives the obesity 'epidemic' and harms health. *BMC Med* 2018; 16(1):123. doi: 10.1186/s12916-018-1116-5.
160. International diabetes Federation. Obesity and Type 2 Diabetes: A Joint Approach to Halt the Rise: webinar 31 Mar 2022; 2022. Verfügbar unter: <https://idf.org/events/webinars/obesity-and-type-2-diabetes-a-joint-approach-to-halt-the-rise/>, aufgerufen am 23.08.2023.
161. Bradley C, Eschwège E, Pablos-Velasco P de, Parhofer KG, Simon D, Vandenberghe H et al. Predictors of Quality of Life and Other Patient-Reported Outcomes in the PANORAMA Multinational Study of People With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2018; 41(2):267–76. doi: 10.2337/dc16-2655.
162. Takahashi K, Terauchi Y, Yamakawa T. Quality of Life in Japanese Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes* 2020; 69(Supplement 1):2281-PUB. doi: 10.2337/db20-2281-PUB.
163. Ji L, Zou D, Liu L, Qian L, Kadziola Z, Babineaux S et al. Increasing body mass index identifies Chinese patients with type 2 diabetes mellitus at risk of poor outcomes. *J Diabetes Complications* 2015; 29(4):488–96. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2015.02.014.
164. Holland-Carter L, Tuerk PW, Wadden TA, Fujioka KN, Becker LE, Miller-Kovach K et al. Impact on psychosocial outcomes of a nationally available weight management program tailored for individuals with type 2 diabetes: Results of a randomized controlled trial. *J Diabetes Complications* 2017; 31(5):891–7. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2017.01.022.
165. Boye K, Thieu V, Yu M, Sapin H. 47-LB: Higher Weight Loss Is Associated with Improved Quality of Life in Patients with Type 2 Diabetes—SURPASS Program. *Diabetes* 2022; 71(Supplement_1). doi: 10.2337/db22-47-LB.
166. Rawshani A, Rawshani A, Franzén S, Sattar N, Eliasson B, Svensson A-M et al. Risk Factors, Mortality, and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2018; 379(7):633–44. doi: 10.1056/NEJMoa1800256.
167. Boye KS, Thieu VT, Lage MJ, Miller H, Paczkowski R. The Association Between Sustained HbA1c Control and Long-Term Complications Among Individuals with Type 2 Diabetes: A Retrospective Study. *Adv Ther* 2022; 39(5):2208–21. doi: 10.1007/s12325-022-02106-4.

168. Selvin E, Marinopoulos S, Berkenblit G, Rami T, Brancati FL, Powe NR et al. Meta-analysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 2004; 141(6):421–31. doi: 10.7326/0003-4819-141-6-200409210-00007.
169. Khaw K-T, Wareham N, Bingham S, Luben R, Welch A, Day N. Association of hemoglobin A1c with cardiovascular disease and mortality in adults: the European prospective investigation into cancer in Norfolk. *Ann Intern Med* 2004; 141(6):413–20. doi: 10.7326/0003-4819-141-6-200409210-00006.
170. Holman RR, Sourij H, Califf RM. Cardiovascular outcome trials of glucose-lowering drugs or strategies in type 2 diabetes. *Lancet* 2014; 383(9933):2008–17. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60794-7.
171. Diabetes Trials Unit. 44-year UKPDS Legacy Effects Presented at the EASD; 2022. Verfügbar unter: <https://www.dtu.ox.ac.uk/generic/article.php?ArticleID=350>, aufgerufen am 23.08.2023.
172. Kianmehr H, Zhang P, Luo J, Guo J, Pavkov ME, Bullard KM et al. Potential Gains in Life Expectancy Associated With Achieving Treatment Goals in US Adults With Type 2 Diabetes. *JAMA Netw Open* 2022; 5(4):e227705. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.7705.
173. Schumacher B. Bis zu zehn Lebensjahre mehr für Diabetiker, die ihre Therapieziele erreichen; 2022. Verfügbar unter: <https://www.aerztezeitung.de/Medizin/Bis-zu-zehn-Lebensjahre-mehr-fuer-Diabetiker-die-ihre-Therapieziele-erreichen-428965.html>, aufgerufen am 23.08.2023.
174. UKPDS-Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *The Lancet* 1998; 352(9131):837–53. doi: 10.1016/S0140-6736(98)07019-6.
175. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358(24):2560–72. doi: 10.1056/NEJMoa0802987.
176. Allen KV, Frier BM. Nocturnal hypoglycemia: clinical manifestations and therapeutic strategies toward prevention. *Endocr Pract* 2003; 9(6):530–43. doi: 10.4158/EP.9.6.530.
177. Bendtson I. Nocturnal hypoglycaemia in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Dan Med Bull* 1995; 42(3):269–84.
178. Cryer PE. The barrier of hypoglycemia in diabetes. *Diabetes* 2008; 57(12):3169–76. doi: 10.2337/db08-1084.
179. Davis RE, Morrissey M, Peters JR, Wittrup-Jensen K, Kennedy-Martin T, Currie CJ. Impact of hypoglycaemia on quality of life and productivity in type 1 and type 2 diabetes. *Curr Med Res Opin* 2005; 21(9):1477–83. doi: 10.1185/030079905X61929.
180. Graveling AJ, Frier BM. The risks of nocturnal hypoglycaemia in insulin-treated diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2017; 133:30–9. doi: 10.1016/j.diabres.2017.08.012.

181. Landstedt-Hallin L, Englund A, Adamson U, Lins PE. Increased QT dispersion during hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Intern Med* 1999; 246(3):299–307. doi: 10.1046/j.1365-2796.1999.00528.x.
182. Lindström T, Jorfeldt L, Tegler L, Arnqvist HJ. Hypoglycaemia and cardiac arrhythmias in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med* 1992; 9(6):536–41. doi: 10.1111/j.1464-5491.1992.tb01834.x.
183. Tsujimoto T, Yamamoto-Honda R, Kajio H, Kishimoto M, Noto H, Hachiya R et al. Vital signs, QT prolongation, and newly diagnosed cardiovascular disease during severe hypoglycemia in type 1 and type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2014; 37(1):217–25. doi: 10.2337/dc13-0701.
184. Vervoort G, Goldschmidt H, van Doorn LG. Nocturnal Blood Glucose Profiles in Patients with Type 1 Diabetes Mellitus on Multiple (≥ 4) Daily Insulin Injection Regimens. *Diabet. Med.* 1996; 13(9):794–9. doi: 10.1002/(SICI)1096-9136(199609)13:9<794::AID-DIA185>3.0.CO;2-G.
185. Rosenstock J, Wysham C, Frías JP, Kaneko S, Lee CJ, Fernández Landó L et al. Efficacy and safety of a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist tirzepatide in patients with type 2 diabetes (SURPASS-1): a double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet* 2021; 398(10295):143–55. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01324-6.
186. Eli Lilly Nederland B.V. Fachinformation Mounjaro®. Stand: August 2023; 2023.
187. Merck Healthcare Germany GmbH. Fachinformation Glucophage® 500 mg/- 850 mg/- 1000 mg Filmtabletten. Stand: September 2022; 2022.
188. AbZ-Pharma GmbH. Fachinformation Glibenclamid AbZ 1,75 mg / 3,5 mg Tabletten. Juli 2018; 2018.
189. AstraZeneca AB. Fachinformation Forxiga® 5 mg Filmtabletten / Forxiga® 10 mg Filmtabletten. Stand: Februar 2023; 2023.
190. Merck Sharp & Dohme B. V. Fachinformation Steglatro® Filmtabletten. Stand: November 2022; 2022.
191. Russell-Jones D, Khan R. Insulin-associated weight gain in diabetes--causes, effects and coping strategies. *Diabetes Obes Metab* 2007; 9(6):799–812. doi: 10.1111/j.1463-1326.2006.00686.x.
192. Urva S, Quinlan T, Landry J, Martin J, Loghin C. Effects of Renal Impairment on the Pharmacokinetics of the Dual GIP and GLP-1 Receptor Agonist Tirzepatide. *Clin Pharmacokinet* 2021; 60(8):1049–59. doi: 10.1007/s40262-021-01012-2.
193. Hex N, Bartlett C, Wright D, Taylor M, Varley D. Estimating the current and future costs of Type 1 and Type 2 diabetes in the UK, including direct health costs and indirect societal and productivity costs. *Diabet Med* 2012; 29(7):855–62. doi: 10.1111/j.1464-5491.2012.03698.x.

194. Williams R, van Gaal L, Lucioni C. Assessing the impact of complications on the costs of Type II diabetes. *Diabetologia* 2002; 45(S1):S13-S17. doi: 10.1007/s00125-002-0859-9.
195. Köster I, Huppertz E, Hauner H, Schubert I. Costs of Diabetes Mellitus (CoDiM) in Germany, direct per-capita costs of managing hyperglycaemia and diabetes complications in 2010 compared to 2001. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2014; 122(9):510–6. doi: 10.1055/s-0034-1375675.
196. Kähm K, Laxy M, Schneider U, Rogowski WH, Lhachimi SK, Holle R. Health Care Costs Associated With Incident Complications in Patients With Type 2 Diabetes in Germany. *Diabetes Care* 2018; 41(5):971–8. doi: 10.2337/dc17-1763.
197. Kähm K, Stark R, Laxy M, Schneider U, Leidl R. Assessment of excess medical costs for persons with type 2 diabetes according to age groups: an analysis of German health insurance claims data. *Diabet Med* 2020; 37(10):1752–8. doi: 10.1111/dme.14213.
198. Jacobs E, Hoyer A, Brinks R, Icks A, Kuß O, Rathmann W. Healthcare costs of Type 2 diabetes in Germany. *Diabet Med* 2017; 34(6):855–61. doi: 10.1111/dme.13336.
199. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK). aG-DRG-Report-Browser: K04Z Große Eingriffe bei Adipositas; 2023. Verfügbar unter: <https://download.g-drg.de/GDRGReportBrowser/2023>, aufgerufen am 23.08.2023.
200. Frías JP, Davies MJ, Rosenstock J, Pérez Manghi FC, Fernández Landó L, Bergman BK et al. Tirzepatide versus Semaglutide Once Weekly in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2021; 385(6):503–15. doi: 10.1056/NEJMoa2107519.
201. Ludvik B, Giorgino F, Jódar E, Frias JP, Fernández Landó L, Brown K et al. Once-weekly tirzepatide versus once-daily insulin degludec as add-on to metformin with or without SGLT2 inhibitors in patients with type 2 diabetes (SURPASS-3): a randomised, open-label, parallel-group, phase 3 trial. *Lancet* 2021; 398(10300):583–98. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01443-4.
202. Dahl D, Onishi Y, Norwood P, Huh R, Bray R, Patel H et al. Effect of Subcutaneous Tirzepatide vs Placebo Added to Titrated Insulin Glargine on Glycemic Control in Patients With Type 2 Diabetes: The SURPASS-5 Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2022; 327(6):534–45. doi: 10.1001/jama.2022.0078.
203. Thieu V, Lingvay I, Choudhary P, Cheng A, Gomez-Valderas E, Allen S et al. Abstract #1169579: Achievement of HbA1c <6.5% with ≥5% Weight Loss and Without Hypoglycemia in Patients with Type 2 Diabetes Treatment with Tirzepatide: a Post Hoc Analysis of the SURPASS-1 to -5 Studies. *Endocr Pract* 2022; 28(5):S24-S25. doi: 10.1016/j.eprac.2022.03.074.

204. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ertugliflozin (Diabetes mellitus Typ 2). Vom 19. Mai 2022; 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5429/2022-05-19_AM-RL-XII_Ertugliflozin_D-756_BAnz.pdf, aufgerufen am 23.08.2023.
205. Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG), diabetesDE – Deutsche Diabetes-Hilfe. Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes 2019. Die Bestandsaufnahme; 2019. Verfügbar unter: https://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/user_upload/06_Gesundheitspolitik/03_Veroeffentlichungen/05_Gesundheitsbericht/gesundheitsbericht_2019.pdf, aufgerufen am 23.08.2023.
206. Goffrier B, Schulz Mandy, Bätzing-Feigenbaum J. Administrative Prävalenzen und Inzidenzen des Diabetes mellitus von 2009 bis 2015; 2017. Verfügbar unter: https://www.versorgungsatlas.de/fileadmin/ziva_docs/79/VA-79-Bericht_Final.pdf, aufgerufen am 23.08.2023.
207. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Arbeitspapier: Bestimmung der GKV-Zielpopulation für die Indikation Diabetes mellitus Typ 2 mittels GKV-Routinedaten. IQWiG-Berichte – Nr. 763; 2019. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/ga16-03_routinedaten-bei-diabetes-mellitus-typ-2_arbeitspapier_v1-1.pdf, aufgerufen am 23.08.2023.
208. MSD Sharp & Dohme GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Ertugliflozin (STEGLATRO®). Modul 3A; 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5269/2021_12_01_Modul3A_Ertugliflozin.pdf, aufgerufen am 14.08.2023.
209. Statistisches Bundesamt. GENESIS-ONLINE Datenbankabfrage. Vorausberechneter Bevölkerungsstand: Deutschland, Stichtag. Zeitraum 2022-2028, BEV-VARIANTE-10 Bevölkerungsminimum (G1L1W1); 2023. Verfügbar unter: https://www.destatis.de/DE/Home/_inhalt.html, aufgerufen am 23.08.2023.
210. Statistisches Bundesamt. GENESIS-ONLINE Datenbankabfrage. Bevölkerungsstand: Deutschland. Zeitraum 2015-2021.; 2023. Verfügbar unter: https://www.destatis.de/DE/Home/_inhalt.html, aufgerufen am 23.08.2023.
211. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ertugliflozin (Diabetes mellitus Typ 2) – Addendum zum Auftrag A21-15. IQWiG-Berichte – Nr. 1345; 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5565/2022-05-19_Addendum_IQWiG_Ertugliflozin_D-756.pdf, aufgerufen am 23.08.2023.
212. GKV-Spitzenverband. Kennzahlen der gesetzlichen Krankenversicherung; zuletzt aktualisiert: September 2023; 2023. Verfügbar unter: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/grafiken/gkv_kennzahlen/kennzahlen_gkv_2023_q2/20230913_GKV_Kennzahlen_Booklet_Q2-2023_300dpi_barrierefrei.pdf, aufgerufen am 30.10.2023.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien anzugeben.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Tabelle 3-7: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungs- dauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Tirzepatid	gesamte Patienten- population im AWG	kontinuierlich 1x wöchentlich	52,14	52,14
Kombinationspartner des zu bewertenden Arzneimittels AWG A1				
Metformin	gesamte Patienten- population im AWG	kontinuierlich 2-3x täglich	365	365
Glibenclamid		kontinuierlich 1-2x täglich	365	365
Glimepirid		kontinuierlich 1x täglich	365	365
Sitagliptin		kontinuierlich 1x täglich	365	365
Empagliflozin		kontinuierlich 1x täglich	365	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie AWG A1				
Metformin	gesamte Patienten- population im AWG	kontinuierlich 2-3x täglich	365	365
Glibenclamid		kontinuierlich 1-2x täglich	365	365
Glimepirid		kontinuierlich 1x täglich	365	365
Sitagliptin		kontinuierlich 1x täglich	365	365

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungs- dauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)		
Empagliflozin		kontinuierlich	365	365		
		1x täglich				
Liraglutid		kontinuierlich	365	365		
		1x täglich				
Kombinationspartner des zu bewertenden Arzneimittels AWG A2						
Metformin	gesamte Patienten- population im AWG	kontinuierlich	365	365		
		1x täglich				
Dapagliflozin		kontinuierlich			365	365
	1x täglich					
Empagliflozin		Kontinuierlich	365	365		
		1x täglich				
Zweckmäßige Vergleichstherapie AWG A2						
Metformin	gesamte Patienten- population im AWG	kontinuierlich	365	365		
		2-3x täglich				
Empagliflozin		kontinuierlich			365	365
		1x täglich				
Liraglutid		kontinuierlich				
	1x täglich					
Dapagliflozin	kontinuierlich	365	365			
	1x täglich					
Kombinationspartner des zu bewertenden Arzneimittels AWG B1						
Metformin	gesamte Patienten- population im AWG	kontinuierlich	365	365		
		1x täglich				
Sitagliptin		kontinuierlich			365	365
	1x täglich					

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungs- dauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Empagliflozin		kontinuierlich 1x täglich	365	365
<i>Zweckmäßige Vergleichstherapie AWG B1</i>				
Metformin	gesamte Patienten- population im AWG	kontinuierlich 2-3x täglich	365	365
Empagliflozin		kontinuierlich 1x täglich	365	365
Liraglutid		 1x täglich	365	365
Sitagliptin		kontinuierlich 1x täglich	365	365
<i>Kombinationspartner des zu bewertenden Arzneimittels AWG B2</i>				
Metformin	gesamte Patienten- population im AWG	kontinuierlich 2-3x täglich	365	365
Dapagliflozin		kontinuierlich 1x täglich	365	365
Empagliflozin		kontinuierlich 1x täglich	365	365
<i>Zweckmäßige Vergleichstherapie AWG B2</i>				
Metformin	gesamte Patienten- population im AWG	kontinuierlich 2-3x täglich	365	365
Empagliflozin		kontinuierlich 1x täglich	365	365
Liraglutid		kontinuierlich 1x täglich	365	365
Dapagliflozin		kontinuierlich	365	365

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungs- dauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
		1x täglich		
Kombinationspartner des zu bewertenden Arzneimittels AWG C1				
Metformin	gesamte Patienten- population im AWG	kontinuierlich	365	365
		2-3x täglich		
Humaninsulin		kontinuierlich	365	365
(NPH-Insulin)		1-2x täglich		
<i>Zweckmäßige Vergleichstherapie AWG C1</i>				
Humaninsulin	gesamte Patienten- population im AWG	kontinuierlich	365	365
(NPH-Insulin)		1-2x täglich		
Metformin		kontinuierlich	365	365
		2-3x täglich		
Kombinationspartner des zu bewertenden Arzneimittels AWG C2				
Humaninsulin	gesamte Patienten- population im AWG	kontinuierlich	365	365
(NPH-Insulin)		1-2x täglich		
Metformin		kontinuierlich	365	365
		2-3x täglich		
<i>Zweckmäßige Vergleichstherapie AWG C2</i>				
Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin)	gesamte Patienten- population im AWG	kontinuierlich	365	365
		1-2x täglich		
Metformin		kontinuierlich	365	365
		2-3x täglich		
Empagliflozin		kontinuierlich	365	365
		1x täglich		
Liraglutid		kontinuierlich	365	365
		1x täglich		

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungs- dauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Dapagliflozin		kontinuierlich 1x täglich	365	365
Kombinationspartner des zu bewertenden Arzneimittels AWG D1				
Metformin		kontinuierlich 2-3x täglich	365	365
Konventionelle Insulintherapie (CT) (Mischinsulin)	gesamte Patienten- population im AWG	kontinuierlich 1-2x täglich	365	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie AWG D1				
Metformin	gesamte Patienten- population im AWG	kontinuierlich 2-3x täglich	365	365
Dulaglutid		Kontinuierlich 1x alle 7 Tage	52,14	52,14
Konventionelle Insulintherapie (CT) (Mischinsulin)		kontinuierlich 1-2x täglich	365	365
Intensivierte Insulintherapie (ICT)				
Humaninsulin (NPH-Insulin)		kontinuierlich 1-2x täglich	365	365
Humaninsulin (Bolusinsulin)		kontinuierlich 3x täglich	365	365
Kombinationspartner des zu bewertenden Arzneimittels AWG D2				
Metformin	gesamte Patienten- population im AWG	kontinuierlich 2-3x täglich	365	365

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungs- dauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Konventionelle Insulintherapie (CT) (Mischinsulin)		kontinuierlich 1-2x täglich	365	365
<i>Zweckmäßige Vergleichstherapie AWG D2</i>				
Metformin	gesamte Patienten- population im AWG	kontinuierlich 2-3x täglich	365	365
Empagliflozin		kontinuierlich 1x täglich	365	365
Liraglutid		kontinuierlich 1x täglich	365	365
Dapagliflozin		kontinuierlich 1x täglich	365	365
Konventionelle Insulintherapie (CT) (Mischinsulin)		kontinuierlich 1-2x täglich	365	365
Intensivierte Insulintherapie (ICT)				
Humaninsulin (NPH-Insulin)		Kontinuierlich 1-2x täglich	365	365
Humaninsulin (Bolusinsulin)		kontinuierlich 3x täglich	365	365
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>				
AWG: Anwendungsgebiet; CT: Konventionelle Insulintherapie; ICT: Intensivierte konventionelle Insulintherapie; NPH-Insulin: Neutrales Protamin Hagedorn-Insulin				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Bei T2DM handelt es sich um eine chronische Erkrankung, weshalb eine jährliche Behandlungsdauer von 365 Tagen zugrunde zu legen ist.

Die in der Fachinformation von Mounjaro® empfohlene Dosis von Tirzepatid in den AWG A-D beträgt für die Anfangsdosis von Tirzepatid 2,5 mg einmal wöchentlich. Nach 4 Wochen sollte die Dosis auf 5 mg einmal wöchentlich erhöht werden. Bei Bedarf kann die Dosis in 2,5 mg-Schritten weiter erhöht werden, nachdem eine Behandlung mindestens 4 Wochen mit der jeweils aktuellen Dosis erfolgt ist. Die empfohlene Erhaltungsdosis beträgt 5, 10 oder 15 mg. Die Höchstdosis beträgt 15 mg einmal wöchentlich [1]. Demzufolge ist die Behandlungsdauer für die Erhaltungsdosierungen 5, 10 oder 15 mg im ersten Therapiejahr kürzer einzustufen und ein niedrigerer Verbrauch für die entsprechenden Erhaltungsdosierungen anzunehmen.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-7). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-8: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Tirzepatid	gesamte Patientenpopulation im AWG	kontinuierlich 1x wöchentlich	52,14
Kombinationspartner des zu bewertenden Arzneimittels AWG A1			
Metformin	gesamte Patientenpopulation im AWG	Kontinuierlich 2-3x täglich	365
Glibenclamid		Kontinuierlich 1-2x täglich	365
Glimepirid		Kontinuierlich 1x täglich	365

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Sitagliptin		Kontinuierlich 1x täglich	365
Empagliflozin		Kontinuierlich 1x täglich	365
<i>Zweckmäßige Vergleichstherapie AWG A1</i>			
Metformin	gesamte Patientenpopulation im AWG	kontinuierlich 2-3x täglich	365
Glibenclamid		kontinuierlich 1-2x täglich	365
Glimepirid		kontinuierlich 1x täglich	365
Sitagliptin		kontinuierlich 1x täglich	365
Empagliflozin		kontinuierlich 1x täglich	365
Liraglutid		kontinuierlich 1x täglich	365
<i>Kombinationspartner des zu bewertenden Arzneimittels AWG A2</i>			
Metformin	gesamte Patientenpopulation im AWG	kontinuierlich 1x täglich	365
Dapagliflozin		kontinuierlich 1x täglich	365
Empagliflozin		Kontinuierlich 1x täglich	365
<i>Zweckmäßige Vergleichstherapie AWG A2</i>			
Metformin	gesamte Patientenpopulation im AWG	kontinuierlich 2-3x täglich	365
Empagliflozin		kontinuierlich 1x täglich	365
Liraglutid		kontinuierlich 1x täglich	365
Dapagliflozin		kontinuierlich 1x täglich	365

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Kombinationspartner des zu bewertenden Arzneimittels AWG B1			
Metformin	gesamte Patientenpopulation im AWG	kontinuierlich 1x täglich	365
Sitagliptin		kontinuierlich 1x täglich	365
Empagliflozin		kontinuierlich 1x täglich	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie AWG B1			
Metformin	gesamte Patientenpopulation im AWG	kontinuierlich 2-3x täglich	365
Empagliflozin		kontinuierlich 1x täglich	365
Liraglutid		kontinuierlich 1x täglich	365
Sitagliptin		kontinuierlich 1x täglich	365
Kombinationspartner des zu bewertenden Arzneimittels AWG B2			
Metformin	gesamte Patientenpopulation im AWG	kontinuierlich 2-3x täglich	365
Dapagliflozin		kontinuierlich 1x täglich	365
Empagliflozin		kontinuierlich 1x täglich	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie AWG B2			
Metformin	gesamte Patientenpopulation im AWG	kontinuierlich 2-3x täglich	365
Empagliflozin		kontinuierlich 1x täglich	365
Liraglutid		kontinuierlich 1x täglich	365
Dapagliflozin		kontinuierlich 1x täglich	365

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Kombinationspartner des zu bewertenden Arzneimittels AWG C1			
Metformin	gesamte Patientenpopulation im AWG	kontinuierlich 2-3x täglich	365
Humaninsulin (NPH-Insulin)		kontinuierlich 1-2x täglich	365
<i>Zweckmäßige Vergleichstherapie AWG C1</i>			
Humaninsulin (NPH-Insulin)	gesamte Patientenpopulation im AWG	kontinuierlich 1-2x täglich	365
Metformin		kontinuierlich 2-3x täglich	365
Kombinationspartner des zu bewertenden Arzneimittels AWG C2			
Humaninsulin (NPH-Insulin)	gesamte Patientenpopulation im AWG	kontinuierlich 1-2x täglich	365
Metformin		kontinuierlich 2-3x täglich	365
<i>Zweckmäßige Vergleichstherapie AWG C2</i>			
Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin)	gesamte Patientenpopulation im AWG	kontinuierlich 1-2x täglich	365
Metformin		kontinuierlich 2-3x täglich	365
Empagliflozin		kontinuierlich 1x täglich	365
Liraglutid		kontinuierlich 1x täglich	365
Dapagliflozin		kontinuierlich 1x täglich	365
Kombinationspartner des zu bewertenden Arzneimittels AWG D1			
Metformin	gesamte Patientenpopulation im AWG	kontinuierlich 2-3x täglich	365
Konventionelle Insulintherapie (CT) (Mischinsulin)		kontinuierlich 1-2x täglich	365

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
<i>Zweckmäßige Vergleichstherapie AWG D1</i>			
Metformin	gesamte Patientenpopulation im AWG	kontinuierlich 2-3x täglich	365
Dulaglutid		kontinuierlich 1x alle 7 Tage	52,14
Konventionelle Insulintherapie (CT) (Mischinsulin)		kontinuierlich 1-2x täglich	365
Metformin		kontinuierlich 2-3x täglich	365
Intensivierte Insulintherapie (ICT)			
Humaninsulin (NPH-Insulin)		kontinuierlich 1-2x täglich	365
Humaninsulin (Bolusinsulin)		Kontinuierlich 3x täglich	365
<i>Kombinationspartner des zu bewertenden Arzneimittels AWG D2</i>			
Metformin	gesamte Patientenpopulation im AWG	kontinuierlich 2-3x täglich	365
Konventionelle Insulintherapie (CT) (Mischinsulin)		kontinuierlich 1-2x täglich	365
<i>Zweckmäßige Vergleichstherapie AWG D2</i>			
Metformin	gesamte Patientenpopulation im AWG	kontinuierlich 2-3x täglich	365
Empagliflozin		kontinuierlich 1x täglich	365
Liraglutid		kontinuierlich 1x täglich	365
Dapagliflozin		kontinuierlich 1x täglich	365

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Konventionelle Insulintherapie (CT) (Mischinsulin)		kontinuierlich 1-2x täglich	365
Intensivierte Insulintherapie (ICT)			
Humaninsulin (NPH-Insulin)		kontinuierlich 1-2x täglich	365
Humaninsulin (Bolusinsulin)		kontinuierlich 3x täglich	365
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>			
AWG: Anwendungsgebiet; CT: Konventionelle Insulintherapie; ICT: Intensivierte konventionelle Insulintherapie; NPH-Insulin: Neutrales Protamin Hagedorn-Insulin			

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-9: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Tirzepatid	gesamte Patientenpopulation im AWG	52,14	5 mg 10 mg 15 mg	260 mg 520 mg 780 mg
Infolge der schrittweisen Dosiserhöhungen von Tirzepatid ist die Behandlungsdauer für die Erhaltungsdosierungen 5, 10 oder 15 mg [1] im ersten Therapiejahr kürzer einzustufen und ein niedrigerer Verbrauch für die entsprechenden Erhaltungsdosierungen anzunehmen.				
Kombinationspartner des zu bewertenden Arzneimittels AWG A1				
Metformin	gesamte Patientenpopulation im AWG	365	1.000 mg - 3.000 mg	365.000 mg - 1.095.000 mg
Glibenclamid		365	1,75 mg - 10,5 mg	638,5 mg - 3.832,5 mg
Glimepirid		365	1 mg - 6 mg	365 mg - 2.190 mg
Sitagliptin		365	100 mg	365.000 mg
Empagliflozin		365	10 mg - 25 mg	3.650 mg - 9.125 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie AWG A1				
Metformin	gesamte Patientenpopulation im AWG	365	1.000 mg - 3.000 mg	365.000 mg - 1.095.000 mg
Glibenclamid		365	1,75 mg - 10,5 mg	638,5 mg - 3.832,5 mg
Glimepirid		365	1 mg - 6 mg	365 mg - 2.190 mg
Sitagliptin		365	100 mg	365.000 mg
Empagliflozin		365	10 mg - 25 mg	3.650 mg - 9.125 mg
Liraglutid		365	1,5 mg	547,5 mg

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Kombinationspartner des zu bewertenden Arzneimittels AWG A2				
Metformin	gesamte Patientenpopulation im AWG	365	1.000 mg - 3.000 mg	365.000 mg - 1.095.000 mg
Dapagliflozin		365	10 mg	3.650 mg
Empagliflozin		365	10 mg - 25 mg	3.650 mg - 9.125 mg
<i>Zweckmäßige Vergleichstherapie AWG A2</i>				
Metformin	gesamte Patientenpopulation im AWG	365	1.000 mg - 3.000 mg	365.000 mg - 1.095.000 mg
Empagliflozin		365	10 mg - 25 mg	3.650 mg - 9.125 mg
Liraglutid		365	1,5 mg	547,5 mg
Dapagliflozin		365	10 mg	3.650 mg
Kombinationspartner des zu bewertenden Arzneimittels AWG B1				
Metformin	gesamte Patientenpopulation im AWG	365	1.000 mg - 3.000 mg	365.000 mg - 1.095.000 mg
Sitagliptin		365	100 mg	365.000 mg
Empagliflozin		365	10 mg - 25 mg	3.650 mg - 9.125 mg
<i>Zweckmäßige Vergleichstherapie AWG B1</i>				
Metformin	gesamte Patientenpopulation im AWG	365	1.000 mg - 3.000 mg	365.000 mg - 1.095.000 mg
Empagliflozin		365	10 mg - 25 mg	3.650 mg - 9.125 mg
Liraglutid		365	1,5 mg	547,5 mg
Sitagliptin		365	100 mg	365.000 mg

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Kombinationspartner des zu bewertenden Arzneimittels AWG B2				
Metformin	gesamte Patientenpopulation im AWG	365	1.000 mg - 3.000 mg	365.000 mg - 1.095.000 mg
Dapagliflozin		365	10 mg	3.650 mg
Empagliflozin		365	10 mg - 25 mg	3.650 mg - 9.125 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie AWG B2				
Metformin	gesamte Patientenpopulation im AWG	365	1.000 mg - 3.000 mg	365.000 mg - 1.095.000 mg
Empagliflozin		365	10 mg - 25 mg	3.650 mg - 9.125 mg
Liraglutid		365	1,5 mg	547,5 mg
Dapagliflozin		365	10 mg	3.650 mg
Kombinationspartner des zu bewertenden Arzneimittels AWG C1				
Metformin	gesamte Patientenpopulation im AWG	365	1.000 mg - 3.000 mg	365.000 mg - 1.095.000 mg
Humaninsulin (NPH-Insulin)		365	0,5 I.E. - 1 I.E. pro kg/KG/Tag	14.052,5 I.E. - 28.105 I.E.
Zweckmäßige Vergleichstherapie AWG C1				
Humaninsulin (NPH-Insulin)	gesamte Patientenpopulation im AWG	365	0,5 I.E. - 1 I.E. pro kg/KG/Tag	14.052,5 I.E. - 28.105 I.E.
Metformin		365	1.000 mg - 3.000 mg	365.000 mg - 1.095.000 mg

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Kombinationspartner des zu bewertenden Arzneimittels AWG C2				
Humaninsulin (NPH-Insulin)	gesamte Patientenpopulation im AWG	365	0,5 I.E. - 1 I.E. pro kg/KG/Tag	14.052,5 I.E. - 28.105 I.E.
Metformin		365	1.000 mg - 3.000 mg	365.000 mg - 1.095.000 mg
<i>Zweckmäßige Vergleichstherapie AWG C2</i>				
Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin)	gesamte Patientenpopulation im AWG	365	0,5 I.E. - 1 I.E. pro kg/KG/Tag	14.052,5 I.E. - 28.105 I.E.
Metformin		365	1.000 mg - 3.000 mg	365.000 mg - 1.095.000 mg
Empagliflozin		365	10 mg - 25 mg	3.650 mg - 9.125 mg
Liraglutid		365	1,5 mg	547,5 mg
Dapagliflozin		365	10 mg	3.650 mg
Kombinationspartner des zu bewertenden Arzneimittels AWG D1				
Metformin	gesamte Patientenpopulation im AWG	365	1.000 mg - 3.000 mg	365.000 mg - 1.095.000 mg
konventionelle Insulintherapie (CT) (Mischinsulin)		365	0,5 I.E. - 1 I.E. pro kg/KG/Tag	14.052,5 I.E. - 28.105 I.E.
<i>Zweckmäßige Vergleichstherapie AWG D1</i>				
Metformin	gesamte Patientenpopulation im AWG	365	1.000 mg - 3.000 mg	365.000 mg - 1.095.000 mg
Dulaglutid		52,14	1,5 mg - 4,5 mg	78,21 mg - 234,63 mg
Konventionelle Insulintherapie (CT) (Mischinsulin)		365	0,5 I.E. - 1 I.E. pro kg/KG/Tag	14.052,5 I.E. - 28.105 I.E.
Metformin		365	1.000 mg - 3.000 mg	365.000 mg - 1.095.000 mg

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)	
Intensivierte Insulintherapie (ICT)					
Humaninsulin (NPH-Insulin)		365	0,2 I.E. - 0,6 I.E. pro kg/KG/Tag	5.621 I.E. - 16.863 I.E.	
Humaninsulin (Bolusinsulin)		365	0,2 I.E. - 0,6 I.E. pro kg/KG/Tag	5.621 I.E. - 16.863 I.E.	
Kombinationspartner des zu bewertenden Arzneimittels AWG D2					
Metformin	gesamte Patientenpopulation im AWG	365	1.000 mg - 3.000 mg	365.000 mg - 1.095.000 mg	
konventionelle Insulintherapie (CT) (Mischinsulin)		365	0,5 I.E. - 1 I.E. pro kg/KG/Tag	14.052,5 I.E. - 28.105 I.E.	
<i>Zweckmäßige Vergleichstherapie AWG D2</i>					
Metformin	gesamte Patientenpopulation im AWG	365	1.000 mg - 3.000 mg	365.000 mg - 1.095.000 mg	
Empagliflozin		365	10 mg - 25 mg	3.650 mg - 9.125 mg	
Liraglutid		365	1,5 mg	547,5 mg	
Dapagliflozin		365	10 mg	3.650 mg	
Konventionelle Insulintherapie (CT) (Mischinsulin)		365	0,5 I.E. - 1 I.E. pro kg/KG/Tag	14.052,5 I.E. - 28.105 I.E.	
Intensivierte Insulintherapie (ICT)					
Humaninsulin (NPH-Insulin)		365	0,2 I.E. - 0,6 I.E. pro kg/KG/Tag	5.621 I.E. - 16.863 I.E.	
Humaninsulin (Bolusinsulin)		365	0,2 I.E. - 0,6 I.E. pro kg/KG/Tag	5.621 I.E. - 16.863 I.E.	

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>				
AWG: Anwendungsgebiet; CT: Konventionelle Insulintherapie; kg: Kilogramm; KG: Körpergewicht; mg: Milligramm; ICT: Intensivierte konventionelle Insulintherapie; I.E.: Internationale Einheiten; NPH-Insulin: Neutrales Protamin Hagedorn-Insulin				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Die Angaben zu den DDD entstammen der amtlichen Fassung der ATC-Klassifikation und Tagesdosen (2023) [2]. Die in der Fachinformation von Mounjaro® empfohlene Dosis von Tirzepatid in den AWG A-D beträgt für die Anfangsdosis von Tirzepatid 2,5 mg einmal wöchentlich. Nach 4 Wochen sollte die Dosis auf 5 mg einmal wöchentlich erhöht werden. Bei Bedarf kann die Dosis in 2,5 mg-Schritten weiter erhöht werden, nachdem eine Behandlung mindestens 4 Wochen mit der jeweils aktuellen Dosis erfolgt ist. Die empfohlene Erhaltungsdosis beträgt 5, 10 oder 15 mg. Die Höchstdosis beträgt 15 mg einmal wöchentlich [1]. Als Verbrauch pro Gabe werden daher die Erhaltungsdosierungen 5 mg, 10 mg oder 15 mg zugrunde gelegt. Infolge der schrittweisen Dosiserhöhungen von Tirzepatid ist die Behandlungsdauer für die Erhaltungsdosierungen 5, 10 oder 15 mg im ersten Therapiejahr kürzer einzustufen und ein niedrigerer Verbrauch anzunehmen.

Die Angaben in der Tabelle 3-9 orientieren sich an den Beschlüssen in den bisherigen Nutzenbewertungsverfahren innerhalb der Indikation, insbesondere am Verfahren zu Ertugliflozin 2022 [3].

Der Verbrauch pro Gabe errechnet sich daher nach der in der Fachinformation vorgesehenen Dosierung und der im Markt zugelassenen Wirkstärken. Analog der G-BA Vorgehensweise wird bei der Berechnung in der Regel die Erhaltungsdosis herangezogen.

Für die Berechnung des Verbrauchs von Metformin werden gemäß Fachinformation [4] 1.000-3.000 mg verwendet, wobei die Anfangsdosierungen zwischen 500-850 mg liegen. Die

Gesamtdosis wird in der Regel auf 2-3 Dosen verteilt. Als Verbrauch pro Gabe wird jeweils eine Tablette mit 1.000 mg zugrunde gelegt.

Die in der Fachinformation von Trulicity® [5] empfohlene Dosis von Dulaglutid beträgt 1,5 mg einmal wöchentlich. Bei möglicherweise gefährdeten Personen, wie Patienten ab 75 Jahren, kann eine Anfangsdosis von 0,75 mg einmal wöchentlich in Betracht gezogen werden.

Für eine zusätzliche glykämische Kontrolle, kann die 1,5 mg Dosis nach mindestens 4 Wochen auf 3 mg einmal wöchentlich gesteigert werden bzw. kann die 3 mg Dosis nach mindestens 4 Wochen auf 4,5 mg einmal wöchentlich gesteigert werden. Die Höchstdosis beträgt 4,5 mg einmal wöchentlich.

Die Informationen zu Glibenclamid und Glimepirid wurden entsprechenden Angaben des Beschlusses bzw. den Tragenden Gründen des G-BA zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V von Semaglutid veröffentlicht im Bundesanzeiger entnommen. Dort wird darauf verwiesen, dass die Therapie mit Glibenclamid mit 1,75-3,5 mg begonnen werden soll und bei unzureichender Stoffwechseleinstellung auf bis zu 10,5 mg Glibenclamid pro Tag erhöht werden kann. Es wird für die Berechnung jedoch eine Wirkstärke von 3,5 mg zu Grunde gelegt, da mit dieser Dosierung alle laut Fachinformation empfohlenen Dosierungen abgedeckt werden können. Die Therapie mit Glimepirid in Kombination mit anderen OAD soll mit einer niedrigen Anfangsdosis begonnen und in Abhängigkeit von der anzustrebenden Stoffwechsellage schrittweise bis zur maximal verträglichen Tagesdosis erhöht werden. Die empfohlene Maximaldosis beträgt 6 mg, jedoch stellt sich laut Fachinformation [6] mit Glimepirid-Dosen über 4 mg pro Tag nur in Einzelfällen eine Verbesserung der Wirkung ein.

Für den Wirkstoff Empagliflozin wird eine Anfangsdosierung von 10 mg einmal täglich als Kombinationstherapie mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin empfohlen. Bei unzureichender Stoffwechseleinstellung und guter Verträglichkeit kann die Dosis auf 25 mg einmal täglich erhöht werden [7]. Für die Kostendarstellung werden daher beide Wirkstärken berücksichtigt.

Dapagliflozin (Forxiga®) wird einmal täglich eingenommen, entsprechend einer Tagesdosis von 10 mg Dapagliflozin. Es erfolgt keine Titrierung der Dosis. Die 5 mg-Wirkstärke von Dapagliflozin wird nur als Anfangsdosis bei Patienten mit T2DM und schwerer Leberfunktionsstörung empfohlen [8]. Die tägliche Anfangsdosis von Liraglutid beträgt gemäß Fachinformation [9] 0,6 mg; nach einer Woche wird diese auf 1,2 mg erhöht. Laut Fachinformation können Patienten ggf. von einer weiteren Erhöhung der Dosis von 1,2 mg auf 1,8 mg profitieren. Die entsprechende Dosis von Liraglutid wird täglich subkutan injiziert (Fertipen). Die DDD von Liraglutid wurde jedoch mit Beginn des Jahres 2020 auf 1,5 mg festgelegt und wird bei der Berechnung der Kosten entsprechend verwendet.

Für die Insulintherapie ist eine Vielzahl an verschiedenen Insulindosierschemata möglich. Zudem ist gemäß dem verwendeten Insulindosierschema die Menge an Insulin und die Applikationshäufigkeit individuell entsprechend der körperlichen Aktivität und der Lebensweise des Patienten abzustimmen. Um eine Vergleichbarkeit der Kosten zu

gewährleisten, sind für die Darstellung der Behandlungsdauer und Dosierung vereinfachte Annahmen getroffen worden. In der Tabelle „Behandlungsdauer“ ist der Behandlungsmodus für Humaninsulin (NPH-Insulin bzw. Mischinsulin) als „1 - 2 x täglich“ dargestellt, auch wenn die Applikationshäufigkeit bei den einzelnen Patienten abweichen kann. Gemäß Fachinformation liegt der durchschnittliche Insulinbedarf oft bei 0,5-1,0 Internationale Einheiten (I.E.) pro kg Körpergewicht pro Tag. Der basale Insulin-Tagesbedarf liegt in der Regel bei 40-60% des Insulin-Tagesbedarfs, der restliche Bedarf wird entsprechend über mahlzeitabhängiges Bolusinsulin gedeckt. Bei der Berechnung des Bolusinsulin-Verbrauchs wird von drei Hauptmahlzeiten ausgegangen. Diese Angaben wurden der Berechnung der Dosis Insulin pro Patient zugrunde gelegt.

Für die Berechnung des Verbrauchs von gewichtsabhängig zu dosierenden Arzneimitteln legt der G-BA grundsätzlich nicht indikationsspezifische Durchschnittsgewichte zugrunde. Für das Körpergewicht wird deshalb ein durchschnittliches Körpergewicht von 77,0 kg entsprechend der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017“ angenommen. Gewichtsunterschiede zwischen Frauen und Männern sowie der Sachverhalt, dass das Körpergewicht bei Patientinnen und Patienten mit T2DM über dem Durchschnittswert von 77,0 kg liegen, bleiben unter Verwendung des Mikrozensus für die Kostenberechnung unberücksichtigt. Mit dieser theoretischen Größe kommt es allerdings bei der Berechnung der Kosten für Insulin zu einer Unterschätzung der Jahrestherapiekosten. Denn selbst die DMP T2DM-Daten der AOK Bayern von 2003-2012 [10] zeigen in der Versorgungsrealität einen wesentlichen höheren BMI und damit höheres Gewicht der Patienten mit T2DM. Mit einem höheren Gewicht steigt automatisch auch der Verbrauch an Insulin, was in der Folge höhere Kosten für das GKV-System bedeutet.

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-10 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-10: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z. B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel		
Tirzepatid*	73,33 € 2,5 mg, 1 Durchstechflasche	65,44 € [2,00 €, 5,89 €]
	259,43 € 2,5 mg, 4 Durchstechflaschen	233,88 € [2,00 €, 23,55 €]
	73,33 € 5 mg, 1 Durchstechflasche	65,44 € [2,00 €, 5,89 €]
	259,43 € 5 mg, 4 Durchstechflaschen	233,88 € [2,00 €, 23,55 €]
	755,76 € 5,0 mg, 12 Durchstechflaschen	683,10 € [2,00 €, 70,66 €]
	89,89 € 7,5 mg, 1 Durchstechflasche	79,52 € [2,00 €, 7,37 €]
	321,75 € 7,5 mg, 4 Durchstechflaschen	290,28 € [2,00 €, 29,47 €]
	89,89 € 10 mg, 1 Durchstechflasche	79,52 € [2,00 €, 7,37 €]
	321,75 € 10 mg, 4 Durchstechflaschen	290,28 € [2,00 €, 29,47 €]
	942,68 € 10 mg, 12 Durchstechflaschen	852,28 € [2,00 €, 88,40 €]
	94,83 € 12,5 mg, 1 Durchstechflasche	84,90 € [2,00 €, 7,93 €]
	345,47 € 12,5 mg, 4 Durchstechflaschen	311,75 € [2,00 €, 31,72 €]
	94,83 € 12,5 mg, 1 Durchstechflasche	84,90 € [2,00 €, 7,93 €]
	345,47 € 15 mg, 4 Durchstechflaschen	311,75 € [2,00 €, 31,72 €]
1013,83 € 15 mg, 12 Durchstechflaschen	916,67 € [2,00 €, 95,16 €]	

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z. B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Kombinationspartner des zu bewertenden Arzneimittels AWG A1		
Metformin	19,08 € 1.000,0 mg, 180 x Filmtabletten	16,44 € [2,00 €, 0,64 €]
Glibenclamid	15,23 € 3,5 mg, 180 x Tabletten	12,90 € [2,00 €, 0,33 €]
Glimepirid	17,17 € 1,0 mg, 180 x Tabletten	12,90 € [2,00 €, 0,33 €]
Sitagliptin	137,66 € 100,0 mg, 98 x Filmtabletten	26,23 € [2,00 €; 0,84 €]
Empagliflozin	192,64 € 25,0 mg, 100 x Filmtabletten	173,43 € [2,00 €, 17,21 €]
Zweckmäßige Vergleichstherapie AWG A1		
Metformin	19,08 € 1.000,0 mg, 180 x Filmtabletten	16,44 € [2,00 €, 0,64 €]
Glibenclamid	15,23 € 3,5 mg, 180 x Tabletten	12,90 € [2,00 €, 0,33 €]
Glimepirid	17,17 € 1,0 mg, 180 x Tabletten	12,90 € [2,00 €, 0,33 €]
Sitagliptin	137,66 € 100,0 mg, 98 x Filmtabletten	26,23 € [2,00 €; 0,84 €]
Empagliflozin	192,64 € 25,0 mg, 100 x Filmtabletten	173,43 € [2,00 €, 17,21 €]
Liraglutid	660,78 € 6,0 mg, 10 x Injektionslösung	597,13 € [2,00 €, 61,65 €]
Kombinationspartner des zu bewertenden Arzneimittels AWG A2		
Metformin	19,08 € 1.000,0 mg, 180 x Filmtabletten	16,44 € [2,00 €, 0,64 €]
Dapagliflozin	269,73 € 10,0 mg, 98 x Filmtabletten	237,56 € [2,00 €]
Empagliflozin	192,64 € 25,0 mg, 100 x Filmtabletten	173,43 € [2,00 €, 17,21 €]
Zweckmäßige Vergleichstherapie AWG A2		
Metformin	19,08 € 1.000,0 mg, 180 x Filmtabletten	16,44 € [2,00 €, 0,64 €]

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z. B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Empagliflozin	192,64 € 25,0 mg, 100 x Filmtabletten	173,43 € [2,00 €, 17,21 €]
Liraglutid	660,78 € 6,0 mg, 10 x Injektionslösung	597,13 € [2,00 €, 61,65 €]
Dapagliflozin	269,73 € 10,0 mg, 98 x Filmtabletten	237,56 € [2,00 €]
Kombinationspartner des zu bewertenden Arzneimittels AWG B1		
Metformin	19,08 € 1.000,0 mg, 180 x Filmtabletten	16,44 € [2,00 €, 0,64 €]
Sitagliptin	137,66 € 100,0 mg, 98 x Filmtabletten	26,23 € [2,00 €; 0,84 €]
Empagliflozin	192,64 € 25,0 mg, 100 x Filmtabletten	173,43 € [2,00 €, 17,21 €]
<i>Zweckmäßige Vergleichstherapie AWG B1</i>		
Metformin	19,08 € 1.000,0 mg, 180 x Filmtabletten	16,44 € [2,00 €, 0,64 €]
Empagliflozin	192,64 € 25,0 mg, 100 x Filmtabletten	173,43 € [2,00 €, 17,21 €]
Liraglutid	660,78 € 6,0 mg, 10 x Injektionslösung	597,13 € [2,00 €, 61,65 €]
Sitagliptin	137,66 € 100,0 mg, 98 x Filmtabletten	26,23 € [2,00 €; 0,84 €]
Kombinationspartner des zu bewertenden Arzneimittels AWG B2		
Metformin	19,08 € 1.000,0 mg, 180 x Filmtabletten	16,44 € [2,00 €, 0,64 €]
Dapagliflozin	269,73 € 10,0 mg, 98 x Filmtabletten	237,56 € [2,00 €]
Empagliflozin	192,64 € 25,0 mg, 100 x Filmtabletten	173,43 € [2,00 €, 17,21 €]
<i>Zweckmäßige Vergleichstherapie AWG B2</i>		
Metformin	19,08 € 1.000,0 mg, 180 x Filmtabletten	16,44 € [2,00 €, 0,64 €]
Empagliflozin	192,64 € 25,0 mg, 100 x Filmtabletten	173,43 € [2,00 €, 17,21 €]

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z. B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Liraglutid	660,78 € 6,0 mg, 10 x Injektionslösung	597,13 € [2,00 €, 61,65 €]
Dapagliflozin	269,73 € 10,0 mg, 98 x Filmtabletten	237,56 € [2,00 €]
Kombinationspartner des zu bewertenden Arzneimittels AWG C1		
Metformin	19,08 € 1.000,0 mg, 180 x Filmtabletten	16,44 € [2,00 €, 0,64 €]
Humaninsulin (NPH-Insulin)	89,94 € 300,0 mg, 10 x Injektionssuspension	81,70 € [2,00 €, 6,24 €]
<i>Zweckmäßige Vergleichstherapie AWG C1</i>		
Humaninsulin (Mischinsulin)	89,94 € 300,0 mg, 10 x Injektionssuspension	81,70 € [2,00 €, 6,24 €]
Metformin	19,08 € 1.000,0 mg, 180 x Filmtabletten	16,44 € [2,00 €, 0,64 €]
Kombinationspartner des zu bewertenden Arzneimittels AWG C2		
Humaninsulin (Mischinsulin)	89,94 € 300,0 mg, 10 x Injektionssuspension	81,70 € [2,00 €, 6,24 €]
Metformin	19,08 € 1.000,0 mg, 180 x Filmtabletten	16,44 € [2,00 €, 0,64 €]
<i>Zweckmäßige Vergleichstherapie AWG C2</i>		
Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin)	89,94 € 300,0 mg, 10 x Injektionssuspension	81,70 € [2,00 €, 6,24 €]
Metformin	19,08 € 1.000,0 mg, 180 x Filmtabletten	16,44 € [2,00 €, 0,64 €]
Empagliflozin	192,64 € 25,0 mg, 100 x Filmtabletten	173,43 € [2,00 €, 17,21 €]
Liraglutid	660,78 € 6,0 mg, 10 x Injektionslösung	597,13 € [2,00 €, 61,65 €]
Dapagliflozin	269,73 € 10,0 mg, 98 x Filmtabletten	237,56 € [2,00 €]
Kombinationspartner des zu bewertenden Arzneimittels AWG D1		
Metformin	19,08 € 1.000,0 mg, 180 x Filmtabletten	16,44 € [2,00 €, 0,64 €]

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z. B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Konventionelle Insulintherapie (CT) (Mischinsulin)	89,94 € 300,0 mg, 10 x Injektionssuspension	81,70 € [2,00 €, 6,24 €]
<i>Zweckmäßige Vergleichstherapie AWG D1</i>		
Metformin	19,08 € 1.000,0 mg, 180 x Filmtabletten	16,44 € [2,00 €, 0,64 €]
Dulaglutid	287,72 € 1,5 mg - 4,5 mg, 12 x Injektionslösung	259,48 € [2,00 €, 26,24 €]
Konventionelle Insulintherapie (CT) (Mischinsulin)	89,94 € 300,0 mg, 10 x Injektionssuspension	81,70 € [2,00 €, 6,24 €]
Metformin	19,08 € 1.000,0 mg, 180 x Filmtabletten	16,44 € [2,00 €, 0,64 €]
<i>Intensivierte Insulintherapie (ICT)</i>		
Humaninsulin (NPH-Insulin)	89,94 € 300,0 mg, 10 x Injektionssuspension	81,70 € [2,00 €, 6,24 €]
Humaninsulin (Bolusinsulin)	89,94 € 300,0 mg, 10 x Injektionssuspension	81,70 € [2,00 €, 6,24 €]
<i>Kombinationspartner des zu bewertenden Arzneimittels AWG D2</i>		
Metformin	19,08 € 1.000,0 mg, 180 x Filmtabletten	16,44 € [2,00 €, 0,64 €]
Konventionelle Insulintherapie (CT) (Mischinsulin)	89,94 € 300,0 mg, 10 x Injektionssuspension	81,70 € [2,00 €, 6,24 €]
<i>Zweckmäßige Vergleichstherapie AWG D2</i>		
Metformin	19,08 € 1.000,0 mg, 180 x Filmtabletten	16,44 € [2,00 €, 0,64 €]
Empagliflozin	192,64 € 25,0 mg, 100 x Filmtabletten	173,43 € [2,00 €, 17,21 €]
Liraglutid	660,78 € 6,0 mg, 10 x Injektionslösung	597,13 € [2,00 €, 61,65 €]
Dapagliflozin	269,73 € 10,0 mg, 98 x Filmtabletten	237,56 € [2,00 €]
Konventionelle Insulintherapie (CT) Mischinsulin)	89,94 € 300,0 mg, 10 x Injektionssuspension	81,70 € [2,00 €, 6,24 €]

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z. B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Intensivierte Insulintherapie (ICT)		
Humaninsulin (NPH-Insulin)	89,94 € 300,0 mg, 10 x Injektionssuspension	81,70 € [2,00 €, 6,24 €]
Humaninsulin (Bolusinsulin)	89,94 € 300,0 mg, 10 x Injektionssuspension	81,70 € [2,00 €, 6,24 €]
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>		
*Es werden bei Markteinführung von Mounjaro ggf. nicht alle Packungsgrößen verfügbar sein. AWG: Anwendungsgebiet; CT: Konventionelle Insulintherapie; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; ICT: Intensivierte konventionelle Insulintherapie; mg: Milligramm; NPH-Insulin: Neutrales Protamin Hagedorn-Insulin		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Bei der Berechnung der Kosten nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte wurden die Angaben in der Lauer-Taxe (Stand: 15.07.2023) verwendet. Der Rabatt nach § 130 SGB V (Apothekenrabatt) beträgt 2,00 Euro. Die Änderungen, die sich im Rahmen des Arzneimittel-Lieferengpassbekämpfungs- und Versorgungsverbesserungsgesetzes (ALBVVG) ergeben, nämlich eine Erhöhung des Festzuschlag des pharmazeutischen Großhandels auf den Apothekenabgabepreis um 0,03 Euro sind bei der Berechnung der Therapiekosten noch nicht berücksichtigt.

Es wurden die Kosten der wirtschaftlichsten Packung verwendet: Existiert ein Festbetrag, wurde dieser verwendet, existieren zusätzlich noch Rabatte und sind diese in der Lauer-Taxe aufgeführt, wurden diese zusätzlich berücksichtigt.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-11: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Tirzepatid	AWG A B C D	Einmalspritzen	1 x wöchentlich	52,14
Intensivierte konventionelle Insulintherapie (ICT)	AWG D1 D2	Blutzucker-teststreifen	4-6 x täglich	1.460 - 2.190
		Lanzetten	4-6 x täglich	1.460 - 2.190
		Einmalnadeln	4-5 x täglich	1.460 - 1.825
Konventionelle Insulintherapie (CT)	AWG C1 C2 D1 D2	Blutzucker-teststreifen	1-2 x täglich	365 - 720
		Lanzetten	1-2 x täglich	365 - 720
		Einmalnadeln	1-2 x täglich	365 - 720
Liraglutid	AWG A1 A2 B1 B2 C2 D2	Einmalnadeln	1xtäglich	365
AWG: Anwendungsgebiet; CT: Konventionelle Insulintherapie; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; ICT: Intensivierte konventionelle Insulintherapie				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Die Tabelle 3-11 beschreibt die AWG und die Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen und ist den Fachinformationen und den bisherigen G-BA-Beschlüssen innerhalb der Indikation Diabetes zu entnehmen.

Gemäß den Vorgaben des G-BA sind zusätzlich notwendige GKV-Leistungen nur bei Vorliegen folgender Voraussetzungen auszuweisen:

- Bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zVT bestehen entsprechend der FI- oder Gebrauchsinformationen (GI) regelhafte Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlungen oder der Verordnung sonstiger Leistungen.
- Die berücksichtigten Kosten müssen mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar im Zusammenhang stehen.

Für die einmal wöchentliche Verwendung der Tirzepatid-Injektionslösung in einer Durchstechflasche sind Einmalspritzen und Kanülen zur subkutanen Injektion notwendig. Einmalspritzen werden üblicherweise in Packungen zu 100 Stück abgegeben. Der wirtschaftlichste Herstellerabgabepreis beträgt 22,26 € (Insulinspritzen von OMNICAN, PZN 15746389). Bei diesen Einmalspritzen ist eine entsprechende Kanüle bereits integriert. Die Kosten pro Stück belaufen sich auf 0,22 € ($=22,26 \text{ €}/100$) und werden als zusätzliche GKV-Kosten berücksichtigt.

Für die Bestimmung des Blutzuckers vor einer Insulingabe werden Hilfsmittel, wie sterile Lanzetten, Einmalnadeln und Blutzuckerteststreifen benötigt und gehören zur Leistungspflicht der GKV. Dabei kommt es bei Anzahl der Hilfsmittel innerhalb der Insulinregime (CT bzw. ICT) zu Unterschieden, die der Tabelle 3-11 zu entnehmen sind und die der G-BA in den vorangegangenen Diabetes-Verfahren entsprechend akzeptiert hat.

Bei der Therapie mit Liraglutid, das einmal täglich subkutan injiziert wird, fallen zusätzlich Kosten für spezielle Einmalnadeln an.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-11 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Einmalspritzen mit integrierter Kanüle	0,22
Blutzuckerteststreifen	0,32
Lanzetten	0,02
Einmalnadeln	0,20
Einmalnadeln NovoFine (Liraglutid)	0,29
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Tabelle 3-12 weist die Kosten pro Einheit für jede der berücksichtigten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen. Die Kosten wurden einer Abfrage der Lauer-Taxe Stand 15.07.2023 entnommen; dabei wurde in Anlehnung an frühere G-BA-Beschlüsse zu Antidiabetika jeweils die preisgünstigste Packung herangezogen, für die ein Apothekenverkaufspreis ausgewiesen war.

Für das Arzneimittel Liraglutid können nicht die für Insulinpens berücksichtigten Einmalnadeln herangezogen werden. Stattdessen müssen Nadeln mit bis zu einer Länge von 8 mm und einem minimalen Außendurchmesser von 32 G injiziert werden, die in der Lauer-Taxe als NovoFine oder NovoTwist Einweg-Nadeln zu finden sind und sich auch im Preis von den Insulinnadeln abheben.

Geben Sie in Tabelle 3-13 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-11 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-12 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Tirzepatid		Einmalspritzen mit integrierter Kanüle	11,47
Insulin		Blutzuckerteststreifen	465,74 - 698,61
		Lanzetten	30,66 - 45,99
		Einmalnadeln	291,27 - 364,09
Summe Insulin			787,67 - 1.108,69
Liraglutid		Einmalnadeln	105,85
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung			

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-14 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-14: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfs-taxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
Tirzepatid*	gesamte Patientengruppe	5 mg, 12 DFL: 2.968,23 € 10 mg, 12 DFL: 3.703,35 € 15 mg, 12 DFL: 3.983,17 €	11,47 €		2.979,70 € - 3.994,64 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfs-taxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
	im AWG				
Kombinationspartner des zu bewertenden Arzneimittels AWG A1					
Metformin	gesamte Patientengruppe im AWG	33,35 € - 100,04 €			33,35 € - 100,04 €
Glibenclamid		26,16 € - 78,47 €			26,16 € - 78,47 €
Glimepirid		29,78 € - 138,45 €			30,24 € - 151,98 €
Sitagliptin		97,69 €			97,69 €
Empagliflozin		253,21 €			253,21 €
Spanne Kombinationspartner		Untergrenze: Glibenclamid Obergrenze: Empagliflozin			
Zweckmäßige Vergleichstherapie AWG A1					
Metformin	gesamte Patientengruppe im AWG	33,35 € - 100,04 €			33,35 € - 100,04 €
Glibenclamid		26,16 € - 78,47 €			26,16 € - 78,47 €
Glimepirid		29,78 € - 138,45 €			30,24 € - 151,98 €
Sitagliptin		97,69 €			97,69 €
Empagliflozin		253,21 €			253,21 €
Liraglutid		1.815,28 €	105,85 €		1.921,13 €
Spanne zVT		Untergrenze: Metformin + Glibenclamid Obergrenze: Metformin + Liraglutid			
Kombinationspartner des zu bewertenden Arzneimittels AWG A2					
Metformin	gesamte Patientengruppe im AWG	33,35 € - 100,04 €			33,35 € - 100,04 €
Dapagliflozin		883,67 €			883,67 €
Empagliflozin		253,21 €			253,21 €
Spanne Kombinationspartner		Untergrenze: Metformin Obergrenze: Dapagliflozin			
Zweckmäßige Vergleichstherapie AWG A2					
Metformin	gesamte Patientengruppe im AWG	33,35 € - 100,04 €			33,35 € - 100,04 €
Empagliflozin		253,21 €			253,21 €
Liraglutid		1.815,28 €	105,85 €		1.921,13 €
Dapagliflozin		883,67 €			883,67 €

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfs-taxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Spanne zVT		Untergrenze: Metformin + Empagliflozin Obergrenze: Metformin + Liraglutid			286,56 € - 2.021,17 €
Kombinationspartner des zu bewertenden Arzneimittels AWG B1					
Metformin	gesamte Patientengruppe im AWG	33,35 € - 100,04 €			33,35 € - 100,04 €
Sitagliptin		97,69 €			97,69 €
Empagliflozin		253,21 €			253,21 €
Spanne Kombinationspartner		Untergrenze: Metformin + Sitagliptin Obergrenze: Metformin + Empagliflozin			131,04 € - 353,25 €
<i>Zweckmäßige Vergleichstherapie AWG B1</i>					
Metformin	gesamte Patientengruppe im AWG	33,35 € - 100,04 €			33,35 € - 100,04 €
Empagliflozin		253,21 €			253,21 €
Liraglutid		1.815,28 €	105,85 €		1.921,13 €
Sitagliptin		97,69 €			97,69 €
Spanne zVT		Untergrenze: Metformin + Empagliflozin + Sitagliptin Obergrenze: Metformin + Empagliflozin + Liraglutid			384,25 € - 2.274,38 €
Kombinationspartner des zu bewertenden Arzneimittels AWG B2					
Metformin	gesamte Patientengruppe im AWG	33,35 € - 100,04 €			33,35 € - 100,04 €
Dapagliflozin		883,67 €			883,67 €
Empagliflozin		253,21 €			253,21 €
Spanne Kombinationspartner		Untergrenze: Metformin + Empagliflozin Obergrenze: Metformin + Dapagliflozin			286,56 € - 983,71 €
<i>Zweckmäßige Vergleichstherapie AWG B2</i>					
Metformin	gesamte Patientengruppe im AWG	33,35 € - 100,04 €			33,35 € - 100,04 €
Empagliflozin		253,21 €			253,21 €
Liraglutid		1.815,28 €	105,85 €		1.921,13 €
Dapagliflozin		883,67 €			883,67 €
Spanne zVT		Untergrenze: Metformin + Empagliflozin + Liraglutid Obergrenze: Metformin + Dapagliflozin + Liraglutid			2.207,69 € - 2.904,84 €

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfs-taxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kombinationspartner des zu bewertenden Arzneimittels AWG C1					
Metformin	gesamte Patientengruppe im AWG	33,35 € - 100,04 €			33,35 € - 100,04 €
Humaninsulin (NPH-Insulin)		382,70 € - 765,39 €	197,10 € - 591,30 €		579,80 € - 1.356,69 €
Spanne Kombinationspartner		Untergrenze: Humaninsulin (NPH-Insulin) Obergrenze: Metformin + Humaninsulin (NPH-Insulin)			579,61 € - 1.456,19 €
<i>Zweckmäßige Vergleichstherapie AWG C1</i>					
Humaninsulin (Mischinsulin)	gesamte Patientengruppe im AWG	382,70 € - 765,39 €	197,10 € - 591,30 €		579,80 € - 1.356,69 €
Metformin		33,35 € - 100,04 €			33,35 € - 100,04 €
Spanne zVT		Metformin + Humaninsulin (NPH-Insulin)			613,15 € - 1.456,73 €
Kombinationspartner des zu bewertenden Arzneimittels AWG C2					
Humaninsulin (Mischinsulin)	gesamte Patientengruppe im AWG	382,70 € - 765,39 €	197,10 € - 591,30 €		579,80 € - 1.356,69 €
Metformin		33,35 € - 100,04 €			33,35 € - 100,04 €
Spanne Kombinationspartner		Untergrenze: Humaninsulin (Mischinsulin) Obergrenze: Metformin + Humaninsulin (Mischinsulin)			579,61 € - 1.456,19 €
<i>Zweckmäßige Vergleichstherapie AWG C2</i>					
Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin)	gesamte Patientengruppe im AWG	382,70 € - 765,39 €	197,10 € - 591,30 €		579,80 € - 1.356,69 €
Metformin		33,35 € - 100,04 €			33,35 € - 100,04 €
Empagliflozin		253,21 €			253,21 €
Liraglutid		1.815,28 €	105,85 €		1.921,13 €
Dapagliflozin		883,67 €			883,67 €
Spanne zVT		Untergrenze: Metformin + Empagliflozin + Humaninsulin (NPH-Insulin) Obergrenze: Metformin + Liraglutid + Humaninsulin (NPH-Insulin)			866,36 € - 3.377,86 €

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfs-taxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kombinationspartner des zu bewertenden Arzneimittels AWG D1					
Metformin	gesamte Patientengruppe im AWG	33,35 € - 100,04 €			33,35 € - 100,04 €
Konventionelle Insulintherapie (CT) (Mischinsulin)		382,70 € - 765,39 €	197,10 € - 591,30 €		579,80 € - 1.356,69 €
Spanne Kombinationspartner		Untergrenze: Humaninsulin (CT, Mischinsulin) Obergrenze: Metformin + Humaninsulin (CT, Mischinsulin)			579,80 € - 1.456,19 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie AWG D1					
Metformin	gesamte Patientengruppe im AWG	33,35 € - 100,04 €			33,35 € - 100,04 €
Dulaglutid		1.127,52 €			1.127,52 €
Konventionelle Insulintherapie (CT) (Mischinsulin)		382,70 € - 765,39 €	197,10 € - 591,30 €		579,80 € - 1.356,69 €
Intensivierte Insulintherapie (ICT)					
Humaninsulin (NPH-Insulin)	gesamte Patientengruppe im AWG	153,08 € - 459,24 €	787,67 € - 1.108,69 €		940,75 € - 1.567,92€
Humaninsulin (Bolusinsulin)		153,08 € - 459,24 €	787,67 € - 1.108,69 €		940,75 € - 1.567,92€
Summe ICT		382,70 € - 765,39 €	787,67 € - 1.108,69 €		1.170,37 € - 1.874,08 €
Spanne zVT		Untergrenze: Metformin + Mischinsulin Obergrenze: Metformin + Dulaglutid + Humaninsulin (CT, Mischinsulin)			613,15 € - 2.584,25 €
Kombinationspartner des zu bewertenden Arzneimittels AWG D2					
Metformin	gesamte Patientengruppe im AWG	33,35 € - 100,04 €			33,35 € - 100,04 €
Konventionelle Insulintherapie (CT) (Mischinsulin)		382,70 € - 765,39 €	197,10 € - 591,30 €		579,80 € - 1.356,69 €

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfs-taxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Spanne Kombinationspartner		Untergrenze: Humaninsulin (CT, Mischinsulin) Obergrenze: Metformin + Humaninsulin (CT, Mischinsulin)			579,80 € - 1.456,73
<i>Zweckmäßige Vergleichstherapie AWG D2</i>					
Metformin	gesamte Patientpopulation im AWG	33,35 € - 100,04 €			33,35 € - 100,04 €
Empagliflozin		253,21 €			253,21 €
Liraglutid		1.815,28 €	105,85 €		1.921,13 €
Dapagliflozin		883,67 €			883,67 €
Konventionelle Insulintherapie (CT) (Mischinsulin)		382,70 € - 765,39 €	197,10 € - 591,30 €		579,80 € - 1.356,69 €
Intensivierte Insulintherapie (ICT)					
Humaninsulin (NPH-Insulin)	gesamte Patientpopulation im AWG	153,08 € - 459,24 €	787,67 € - 1.108,69 €		940,75 € - 1.567,92 €
Humaninsulin (Bolusinsulin)		153,08 € - 459,24 €	787,67 € - 1.108,69 €		940,75 € - 1.567,92 €
Summe ICT		382,70 € - 765,39 €	787,67 € - 1.108,69 €		1.170,37 € - 1.874,08 €
Spanne zVT		Untergrenze: Metformin + Mischinsulin Obergrenze: Metformin + Humaninsulin (CT, Mischinsulin) + Liraglutid			613,15 € - 3.377,86 €
Berechnung siehe [11]. AWG: Anwendungsgebiet; CT: Konventionelle Insulintherapie; DFL: Durchstechflasche; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; ICT: Intensivierte konventionelle Insulintherapie; mg: Milligramm; NPH-Insulin: Neutrales Protamin Hagedorn-Insulin, zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie					

Für Tirzepatid werden zur Ermittlung des Jahresverbrauchs und der Jahrestherapiekosten die wirtschaftlichsten Packungsgrößen der Erhaltungsdosierungen aufgeführt. Gemäß Fachinformationen handelt es sich bei den Dosierungen 2,5, 7,5 und 12,5 mg um keine Erhaltungsdosierungen, weshalb diese in der Kostendarstellung nicht weiter berücksichtigt werden. Da nach einer schrittweisen Dosiserhöhung alle Patienten auf die entsprechenden Erhaltungsdosierungen 5, 10 bzw. 15 mg eingestellt werden, erscheint es angebracht, die abschließenden Jahrestherapiekosten mittels einer Spanne der niedrigsten (5 mg) sowie der höchsten Erhaltungsdosierung (15 mg) zu bestimmen. Es ist dabei zu berücksichtigen, dass die

Behandlungsdauer für die Erhaltungsdosierungen im ersten Jahr kürzer einzustufen und damit prinzipiell ein niedrigerer Verbrauch und Kosten anzunehmen sind.

Für Tirzepatid ergeben sich auf Basis der Spanne der Erhaltungsdosierungen 5 mg-15 mg somit Jahrestherapiekosten pro Patient zwischen 2.979,70 € (5 mg, 12 Durchstechflaschen) – 3.994,64 € (15 mg, 12 Durchstechflaschen), wobei für das erste Behandlungsjahr aufgrund der schrittweisen Dosissteigerung bis zum Erreichen der Erhaltungsdosierungen geringere Verbräuche und Kosten anzunehmen sind.

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Tirzepatid stellt im Versorgungskontinuum des T2DM eine weitere Therapiealternative in einer neuen Therapieklasse klar.

Aufgrund der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Tirzepatid, kann davon ausgegangen werden, dass Tirzepatid als Alternative eingesetzt werden wird.

Außer Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile bestehen gemäß Fachinformation ansonsten keine Kontraindikationen für Tirzepatid [1].

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Wie sich die Versorgungsanteile entwickeln werden ist zum heutigen Tag und vor Verfügbarkeit auf dem deutschen Markt noch nicht beurteilbar.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden.

Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Für die Bestimmung der Behandlungsdauer, Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und der zVT wurden die Angaben aus den entsprechenden Fachinformationen bzw. dem Beschluss und den Tragenden Gründen von Ertugliflozin [3, 12] entnommen.

Angaben zu den Kosten und der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte für das zu bewertende Arzneimittel und die zVT wurden der Lauer-Taxe bzw. der gültigen Fassungen von SGB V § 130 und SGB V § 130a entnommen (Zugriff 15.07.2023).

Bei den Daten zur Größe der Zielpopulation wurde auf den Beschluss des G-BA zur Nutzenbewertung von Ertugliflozin Bezug genommen [3, 12].

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Eli Lilly Nederland B.V. Fachinformation Mounjaro®. Stand: August 2023; 2023.
2. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). Anatomisch-therapeutisch chemische Klassifikation mit Tagesdosen. Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2023; 2023. Verfügbar unter: https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Kodiersysteme/ATC/atc-ddd-amtlich-2023.pdf?__blob=publicationFile, aufgerufen am 23.08.2023.

3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ertugliflozin (Diabetes mellitus Typ 2). Vom 19. Mai 2022; 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5429/2022-05-19_AM-RL-XII_Ertugliflozin_D-756_BAnz.pdf, aufgerufen am 23.08.2023.
4. Merck Healthcare Germany GmbH. Fachinformation Glucophage® 500 mg/- 850 mg/- 1000 mg Filmtabletten. Stand: September 2022; 2022.
5. Lilly Deutschland GmbH. Fachinformation Trulicity®. Stand: März 2023; 2023.
6. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. Fachinformation Amaryl®. Stand: Oktober 2022; 2022.
7. Boehringer Ingelheim International GmbH. Fachinformation Jardiance® Filmtabletten. Stand: Juli 2022; 2022.
8. AstraZeneca AB. Fachinformation Forxiga® 5 mg Filmtabletten / Forxiga® 10 mg Filmtabletten. Stand: Februar 2023; 2023.
9. Novo Nordisk. Fachinformation Victoza® 6 mg/ml Injektionslösung in einem Fertigpen. Stand: September 2020.; 2020.
10. infas Institut für angewandte Sozialwissenschaft GmbH, Prognos AG, Wissenschaftliches Institut der Ärzte Deutschlands (WIAD) gem. e.V. Evaluation von strukturierten Behandlungsprogrammen (DMP). AOK Curaplan Diabetes mellitus Typ 2 der AOK Bayern - Die Gesundheitskasse: Berichtstyp: Evaluationsbericht. Auswertungshalbjahre: 2003-2 bis 2012-1. Abgabedatum: 30. September 2013; 2013. Verfügbar unter: https://www.aok.de/gp/fileadmin/user_upload/Arzt_Praxis/DMP/Evaluationsberichte/Evaluationsberichte_DMP_DM2/by_dmp_evaluation_dm2_2hj_2003-1hj_2012.pdf, aufgerufen am 23.08.2023.
11. Lilly Deutschland GmbH. Berechnung der Jahrestherapiekosten; 2023.
12. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V (Neubewertung aufgrund neuer Wissenschaftlicher Erkenntnisse) Ertugliflozin (Diabetes mellitus Typ 2). Vom 19. Mai 2022; 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8511/2022-05-19_AM-RL-XII_Ertugliflozin_D-756_TrG.pdf, aufgerufen am 23.08.2023.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die nachfolgenden Anforderungen wurden aus der Fachinformation von Mounjaro® entnommen [1].

In der Fachinformation von Mounjaro® werden keine Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals sowie an die Infrastruktur- und die Behandlungsdauer genannt.

Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Anfangsdosis von Tirzepatid beträgt 2,5 mg einmal wöchentlich. Nach 4 Wochen sollte die Dosis auf 5 mg einmal wöchentlich erhöht werden. Bei Bedarf kann die Dosis in 2,5 mg-Schritten weiter erhöht werden, nachdem eine Behandlung mindestens 4 Wochen mit der jeweils aktuellen Dosis erfolgt ist.

Die empfohlene Erhaltungsdosis beträgt 5, 10 oder 15 mg.

Die Höchstdosis beträgt 15 mg einmal wöchentlich.

Wenn Tirzepatid zu einer bestehenden Therapie mit Metformin und/oder einem SGLT 2-Hemmer hinzugefügt wird, kann die aktuelle Dosis von Metformin und/oder SGLT 2-Hemmer beibehalten werden.

Wenn Tirzepatid zu einer bestehenden Therapie mit einem Sulfonylharnstoff und/oder Insulin hinzugefügt wird, kann eine Reduktion der Sulfonylharnstoff- oder Insulindosis in Betracht gezogen werden, um das Risiko einer Hypoglykämie zu verringern. Zur Anpassung der Sulfonylharnstoff- und Insulindosis ist eine Blutzuckerselbstkontrolle erforderlich. Es wird empfohlen, die Insulindosis schrittweise zu reduzieren

Besondere Patientengruppen

Ältere Menschen, Geschlecht, Herkunft, ethnische Zugehörigkeit oder Körpergewicht

Es ist keine Dosisanpassung aufgrund von Alter, Geschlecht, Herkunft, ethnischer Zugehörigkeit oder Körpergewicht notwendig. (siehe Abschnitt 5.1 und 5.2)

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion einschließlich terminaler Niereninsuffizienz (ESRD) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Die Erfahrungen mit der Anwendung von Tirzepatid bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung und ESRD sind begrenzt. Bei der Behandlung dieser Patienten mit Tirzepatid ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 5.2).

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich. Die Erfahrung mit der Anwendung von Tirzepatid bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung ist begrenzt. Bei der Behandlung dieser Patienten mit Tirzepatid ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Tirzepatid bei Kindern und Jugendlichen im Alter von unter 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Mounjaro wird subkutan in Bauch, Oberschenkel oder Oberarm injiziert.

Die Dosis kann zu jeder Tageszeit unabhängig von den Mahlzeiten verabreicht werden.

Die Injektionsstellen sollten bei jeder Dosis gewechselt werden. Wenn ein Patient auch Insulin injiziert, sollte er Mounjaro an einer anderen Injektionsstelle injizieren.

Die Patienten sollten angewiesen werden, die GI in der Packungsbeilage sorgfältig zu lesen, bevor sie sich das Arzneimittel verabreichen.

Durchstechflasche

Patienten und ihre Betreuer sollten vor der Anwendung von Mounjaro zur subkutanen Injektionstechnik geschult werden.

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder gegen einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Akute Pankreatitis

Tirzepatid wurde bei Patienten mit Pankreatitis in der Anamnese nicht untersucht und sollte bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet werden.

Bei mit Tirzepatid behandelten Patienten wurde von akuter Pankreatitis berichtet.

Patienten sollten über die Symptome einer akuten Pankreatitis aufgeklärt werden. Bei Verdacht auf eine Pankreatitis sollte Tirzepatid abgesetzt werden. Wenn die Diagnose einer Pankreatitis

bestätigt wird, darf die Behandlung mit Tirzepatid nicht wieder aufgenommen werden. Wenn keine anderen Anzeichen und Symptome einer akuten Pankreatitis vorliegen, sind Erhöhungen der Pankreasenzyme allein kein Hinweis auf eine akute Pankreatitis (siehe Abschnitt 4.8).

Hypoglykämie

Bei Patienten, die Tirzepatid in Kombination mit einem Wirkstoff, der die Insulin-Sekretion anregt (z. B. einem Sulfonylharnstoff), oder Insulin enthält, besteht möglicherweise ein erhöhtes Hypoglykämie-Risiko. Das Risiko einer Hypoglykämie kann durch eine Dosisreduktion des Wirkstoffes, der die Insulin-Sekretion anregt, oder des Insulins gesenkt werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8).

Gastrointestinale Wirkungen

Tirzepatid wurde mit gastrointestinalen Nebenwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen und Durchfall in Verbindung gebracht (siehe Abschnitt 4.8). Diese Nebenwirkungen können zu Dehydratation führen, was zu einer Verschlechterung der Nierenfunktion, einschließlich akutem Nierenversagen, führen kann. Patienten, die mit Tirzepatid behandelt werden, sollten auf das potenzielle Risiko einer Dehydratation hingewiesen werden, insbesondere in Bezug auf gastrointestinale Nebenwirkungen, und Vorkehrungen treffen, um einen Flüssigkeitsmangel und Elektrolytstörungen zu vermeiden. Dies sollte insbesondere bei älteren Patienten berücksichtigt werden, die anfälliger für solche Komplikationen sein können.

Schwere gastrointestinale Erkrankungen

Tirzepatid wurde bei Patienten mit schweren gastrointestinalen Erkrankungen, einschließlich schwerer Gastroparese, nicht untersucht und sollte bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet werden.

Diabetische Retinopathie

Tirzepatid wurde bei Patienten mit akuttherapiebedürftiger nicht-proliferativer diabetischer Retinopathie, proliferativer diabetischer Retinopathie oder diabetischem Makulaödem nicht untersucht und sollte bei diesen Patienten unter angemessener Überwachung mit Vorsicht angewendet werden.

Ältere Patienten

Es existieren nur sehr begrenzte Daten von Patienten ab einem Alter von ≥ 85 Jahren.

Natriumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Wechselwirkungen

Tirzepatid verursacht eine verzögerte Magenentleerung und hat damit potenziell Auswirkungen auf die Absorptionsrate von gleichzeitig verabreichten oralen Arzneimitteln. Dieser Effekt, der zu einer reduzierten C_{\max} und einer verzögerten t_{\max} führt, ist zu Beginn einer Tirzepatid-Behandlung am meisten ausgeprägt.

Gemäß den Ergebnissen einer Studie mit Paracetamol, welches als Modell-Arzneimittel für Evaluierung des Effektes von Tirzepatid auf die Magenentleerung verwendet wurde, ist zu erwarten, dass keine Dosisanpassungen für die meisten gleichzeitig verabreichten oralen Arzneimittel notwendig sind. Es wird jedoch empfohlen, Patienten mit oralen Arzneimitteln, welche eine geringe therapeutische Breite aufweisen (z. B. Warfarin, Digoxin), insbesondere bei Therapiebeginn oder Dosiserhöhung zu überwachen. Das Risiko einer verzögerten Wirkung sollte auch bei solchen Arzneimitteln berücksichtigt werden, bei denen ein schneller Wirkungseintritt wichtig ist.

Paracetamol

Nach einer Tirzepatid-Einzeldosis von 5 mg war die maximale Plasma-Konzentration (C_{\max}) von Paracetamol um 50% reduziert, und die mediane t_{\max} um 1 Stunde verzögert. Die Wirkung von Tirzepatid auf die orale Resorption von Paracetamol ist dosis- und zeitabhängig. Bei niedrigen Dosen (0,5 und 1,5 mg) gab es nur eine geringfügige Veränderung der Paracetamol-Exposition. Nach vier aufeinanderfolgenden wöchentlichen Dosen von Tirzepatid (5/5/8/10 mg) wurde keine Wirkung auf die C_{\max} und t_{\max} von Paracetamol beobachtet. Die Gesamtexposition (AUC) wurde nicht beeinflusst. Bei gleichzeitiger Anwendung mit Tirzepatid ist keine Dosisanpassung von Paracetamol erforderlich.

Orale Kontrazeptiva

Die Verabreichung eines oralen Kombinationskontrazeptivums (0,035 mg Ethinylestradiol plus 0,25 mg Norgestimat, ein Prodrug von Norelgestromin) in Gegenwart einer Einzeldosis Tirzepatid (5 mg) führte zu einer Verringerung der C_{\max} des oralen Kontrazeptivums und der Fläche unter der Kurve (AUC). Die C_{\max} von Ethinylestradiol wurde um 59% und die AUC um 20% verringert, mit einer Verzögerung von t_{\max} um 4 Stunden. Die C_{\max} von Norelgestromin wurde um 55% und die AUC um 23% reduziert, mit einer Verzögerung von t_{\max} um 4,5 Stunden. Die C_{\max} von Norgestimat wurde um 66% und die AUC um 20% reduziert, mit einer Verzögerung von t_{\max} um 2,5 Stunden. Diese Verringerung der Exposition nach einer Einzeldosis von Tirzepatid wird nicht als klinisch relevant erachtet. Eine Dosisanpassung oraler Kontrazeptiva ist nicht erforderlich.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine oder nur begrenzte Daten zur Anwendung von Tirzepatid bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Tirzepatid wird während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine Kontrazeptiva anwenden, nicht empfohlen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Tirzepatid in die Muttermilch übergeht. Ein Risiko für das Neugeborene/Kleinkind kann nicht ausgeschlossen werden.

Es muss unter Berücksichtigung des Nutzens des Stillens für das Kind und des Nutzens der Therapie für die Frau entschieden werden, ob das Stillen beendet oder die Tirzepatid-Therapie abgebrochen/abgesetzt werden soll.

Fertilität

Die Wirkung von Tirzepatid auf die Fertilität beim Menschen ist nicht bekannt.

Tierstudien mit Tirzepatid zeigten keine direkten schädlichen Wirkungen in Bezug auf die Fertilität. (siehe Abschnitt 5.3).

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Tirzepatid hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Wenn Tirzepatid in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff oder Insulin angewendet wird, sollten die Patienten darauf hingewiesen werden, Vorsichtsmaßnahmen zu ergreifen, um eine Hypoglykämie beim Autofahren und beim Bedienen von Maschinen zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.4).

Nebenwirkungen

In sieben abgeschlossenen Phase-3-Studien wurden 5.119 Patienten Tirzepatid allein oder in Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln ausgesetzt. Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren gastrointestinale Störungen, einschließlich Übelkeit (sehr häufig), Durchfall (sehr häufig) und Erbrechen (häufig). Im Allgemeinen waren diese Reaktionen meist leicht oder mäßig, traten häufiger während einer Dosissteigerung auf und nahmen mit der Zeit ab.

Tabelle 3-15: Nebenwirkungen

System- organklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich
Erkrankungen des Immunsystems		Überempfindlichkeitsreaktionen	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Hypoglykämie* bei Anwendung mit Sulfonylharnstoffen oder Insulin	Hypoglykämie* bei Anwendung mit Metformin und SGLT 2-Inhibitoren, verminderter Appetit	Hypoglykämie* bei Anwendung mit Metformin, Gewichtsverlust
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit, Diarrhoe	Bauchschmerzen, Erbrechen, Dyspepsie, Verstopfung, Blähungen, Aufstoßen, Flatulenz, gastroösophageale Refluxkrankheit	Cholelithiasis, akute Pankreatitis
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Fatigue [†] , Reaktionen an der Injektionsstelle	Schmerzen an der Injektionsstelle
Untersuchungen		erhöhte Herzfrequenz, erhöhte Lipase- und Amylasewerte	erhöhter Calcitoninwert

System- organklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich
*Hypoglykämie wird unten definiert. † Fatigue umfasst die Begriffe Müdigkeit, Asthenie, Unwohlsein und Lethargie.			

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Überempfindlichkeitsreaktionen

Überempfindlichkeitsreaktionen mit Tirzepatid wurden in mehreren placebo-kontrollierten Studien berichtet, manchmal schwerwiegend (z. B. Urtikaria und Ekzem); Überempfindlichkeitsreaktionen wurden bei 3,2% der mit Tirzepatid behandelten Patienten im Vergleich zu 1,7% der mit Placebo behandelten Patienten berichtet.

Hypoglykämie

Klinisch signifikante Hypoglykämien (Blutzucker <3,0 mmol/L (<54 mg/dL) oder schwere Hypoglykämien (die die Hilfe einer anderen Person erfordern)) traten bei 10 bis 14% (0,14 bis 0,16 Ereignisse/Patient und Jahr) der Patienten auf, wenn Tirzepatid mit Sulfonylharnstoffen kombiniert wurde, und bei 14 bis 19% (0,43 bis 0,64 Ereignisse/Patient und Jahr) der Patienten, wenn Tirzepatid mit Basalinsulin kombiniert wurde.

Die Rate klinisch signifikanter Hypoglykämien bei Anwendung von Tirzepatid als Monotherapie oder als Zusatz zu anderen oralen Antidiabetika betrug bis zu 0,04 Ereignisse/Patient und Jahr (siehe Tabelle 1 und Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1).

In klinischen Studien der Phase 3 berichteten 10 (0,2%) Patienten von 12 Episoden schwerer Hypoglykämie. Von diesen 10 Patienten waren 5 (0,1%) mit Insulin glargin oder Sulfonylharnstoff behandelt worden und berichteten jeweils von einer Episode.

Gastrointestinale Nebenwirkungen

In den Placebo-kontrollierten Phase-3-Studien waren gastrointestinale Störungen unter Tirzepatid 5 mg (37,1%), 10 mg (39,6%) und 15 mg (43,6%) im Vergleich zu Placebo (20,4%) dosisabhängig erhöht. Übelkeit trat bei 12,2%, 15,4% und 18,3% versus 4,3% und Durchfall bei 11,8%, 13,3% und 16,2% versus 8,9% unter Tirzepatid 5 mg, 10 mg und 15 mg versus Placebo auf. Der Schweregrad gastrointestinaler Nebenwirkungen war typischerweise leicht (74%) oder mäßig (23,3%). Das Auftreten von Übelkeit, Erbrechen und Durchfall war in der Phase der Dosisescalation höher und nahm im Laufe der Zeit ab.

Im Vergleich zur Placebogruppe (0,4%) brachen mehr Patienten die Behandlung in den Gruppen mit Tirzepatid 5 mg (3,0%), 10 mg (5,4%) und 15 mg (6,6%) aufgrund von gastrointestinalen Ereignissen dauerhaft ab.

Immunogenität

5.025 mit Tirzepatid behandelten Patienten in den klinischen Studien der Phase 3 wurden auf Anti-Arzneimittel-Antikörper (ADAs) untersucht. Davon entwickelten 51,1% behandlungs-

bedingte ADAs während des Behandlungszeitraums. Bei 38,3% der betrachteten Patienten waren die behandlungsbedingten ADAs persistent (ADAs über einen Zeitraum von mindestens 16 Wochen nachweisbar). 1,9% bzw. 2,1% hatten neutralisierende Antikörper gegen die Aktivität von Tirzepatid an den Rezeptoren für GIP bzw. GLP-1. 0,9% bzw. 0,4% hatten neutralisierende Antikörper gegen natives GIP bzw. GLP-1. Es gab keine Belege auf ein verändertes pharmakokinetisches Profil oder einen Einfluss auf die Wirksamkeit und Sicherheit von Tirzepatid im Zusammenhang mit der Entwicklung von ADAs.

Herzfrequenz

In den placebo-kontrollierten Phase-3-Studien führte die Behandlung mit Tirzepatid zu einem mittleren maximalen Anstieg der Herzfrequenz von 3 bis 5 Schlägen pro Minute. Der mittlere maximale Anstieg der Herzfrequenz bei mit Placebo behandelten Patienten betrug 1 Schlag pro Minute.

Die Inzidenz von Patienten, die eine Änderung der Ausgangsherzfrequenz von >20 bpm bei 2 oder mehr aufeinanderfolgenden Besuchen aufwiesen, betrug 2,1%, 3,8% und 2,9% für Tirzepatid 5 mg, 10 mg bzw. 15 mg, verglichen mit 2,1% für Placebo.

Unter Tirzepatid wurden im Vergleich zu Placebo geringfügige mittlere Verlängerungen des PR-Intervalls beobachtet (mittlere Zunahme von 1,4 bis 3,2 Millisekunden (ms) bzw. mittlere Abnahme von 1,4 ms). Zwischen Tirzepatid 5 mg, 10 mg, 15 mg und Placebo (jeweils 3,8%, 2,1%, 3,7% bzw. 3%) wurde kein Unterschied in Bezug auf Arrhythmie und behandlungsbedingte Erregungsleitungsstörungen beobachtet.

Reaktionen an der Injektionsstelle

In den placebo-kontrollierten Phase-3-Studien waren die Reaktionen an der Injektionsstelle bei Tirzepatid (3,2%) im Vergleich zum Placebo (0,4%) erhöht.

Insgesamt waren in den Phase-3-Studien die häufigsten Anzeichen und Symptome von Reaktionen an der Injektionsstelle Erythem und Juckreiz. Der maximale Schweregrad der Reaktionen an der Injektionsstelle bei den Patienten war leicht (90%) oder mäßig (10%). Keine Reaktionen an der Injektionsstelle waren schwerwiegend.

Pankreasenzyme

In den placebo-kontrollierten Phase-3-Studien führte die Behandlung mit Tirzepatid gegenüber dem Ausgangswert zu einem mittleren Anstieg der Pankreasamylase von 33% bis 38% und der Lipase von 31% bis 42%. Bei den mit Placebo behandelten Patienten stieg die Amylase im Vergleich zum Ausgangswert um 4%, und bei der Lipase wurden keine Veränderungen beobachtet [1].

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es existieren keine abweichenden Anforderungen für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIB (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

IIB: Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und Gebrauch: Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt [2].

Für Mounjaro® sind keine besonderen Anforderungen für das Inverkehrbringen benannt.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es existieren keine abweichenden Anforderungen für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Für Mounjaro® wurde kein Annex IV erstellt. In Anhang IID Bedingungen oder Einschränkung für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels sind keine speziellen Anforderungen benannt [2].

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es existieren keine abweichenden Anforderungen für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die Zusammenfassung des Risk-Management-Plans (RMP) enthält die folgende Maßnahmen zur Risikominimierung (Proposed Risk Minimization Activities) (Version 0.5 [3]).

Tabelle 3-16: EU-RMP Tirzepatid: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung

Risiko	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
Wichtige mögliche Risiken		
Medulläres Schilddrüsenkarzinom (MTC)	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: FI Abschnitt 5.3 Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: keine	Routine Pharmakovigilanz-Aktivitäten zusätzlich zum Melden von Nebenwirkungen und Signaldetektion: Follow-up-Form für Krebs/Neoplasien Follow-up-Form für Hypocalciämie, Hypokaliämie, Hypomagnesiämie, Hypophosphatämie Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: I8F-MC-B010: Medulläres Schilddrüsenkarzinom Surveillance-Studie: Prospektives Register zur Bestimmung der jährlichen Inzidenz von MTC in den USA und zur Identifizierung eines möglichen Anstieges in Verbindung mit der Einführung von lang-wirksamen GLP-1-Rezeptoragonisten, einschließlich Tirzepatid, in den Markt der USA
Pankreastumore	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: keine Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: Keine	Routine Pharmakovigilanz-Aktivitäten zusätzlich zum Melden von Nebenwirkungen und Signaldetektion: Follow-up-Form für Krebs/Neoplasien Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: I8F-MC-B011: Tirzepatid Pankreaskrebs-Studie: Retrospektive nicht-interventionelle Kohortenstudie zur Untersuchung der Inzidenz von Pankreastumoren bei Patienten mit T2DM, die mit

Risiko	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
		Tirzepatid behandelt werden und zum Vergleich der Inzidenz von Pankreastumoren bei Patienten, die mit Tirzepatid vs. Patienten, die mit alternativen Therapien behandelt werden für die zugelassenen Indikationen von GLP-1-Rezeptoragonisten in Europa.
Komplikationen einer diabetischen Retinopathie	<p>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: FI Abschnitt 5.3</p> <p>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: Keine</p>	<p>Routine Pharmakovigilanz-Aktivitäten zusätzlich zum Melden von Nebenwirkungen und Signaldetektion: Nicht zutreffend</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: Protocol Addendum I8F-MC-GPGN: Retinopathie Addendum zur SURPASS-CVOT (I8F-MC-GPGN) zum Vergleich des Effektes von Tirzepatid in Dosierungen bis zu 15 mg wöchentlich mit Dulaglutid 1,5 mg wöchentlich auf die Progression einer diabetischen Retinopathie und zur Bewertung der Sicherheit von Tirzepatid-Dosierungen bis zu 15 mg wöchentlich im Vergleich zu Dulaglutid 1,5 mg wöchentlich bezüglich einer diabetischen Retinopathie</p>
Anwendung in der Schwangerschaft und/oder Stillzeit	<p>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: FI Abschnitt 4.6 Gebrauchsinformation, Abschnitt 2</p> <p>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: Keine</p>	<p>Routine Pharmakovigilanz-Aktivitäten zusätzlich zum Melden von Nebenwirkungen und Signaldetektion: Nicht zutreffend</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: Keine</p>

Risiko	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
FI: Fachinformation, GLP-1: Glukagon-like-Peptid-1; mg: Milligramm; MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom; RMP: Risk-Management Plan; T2DM: Typ 2 Diabetes mellitus; USA: Vereinigte Staaten von Amerika		

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es existieren keine abweichenden Anforderungen für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieverstehens, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Es existieren keine diesbezüglichen Anforderungen.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es existieren keine diesbezüglichen Anforderungen.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Informationen sind der Fachinformation von Tirzepatid [1], der European Public Assessment Report (EPAR) Produktinformation [2] und der Zusammenfassung des RMP [3] entnommen.

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Eli Lilly Nederland B.V. Fachinformation Mounjaro[®]. Stand: August 2023; 2023.
2. European Medicines Agency. EPAR. Produktinformation. Mounjaro; 2023. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mounjaro-epar-product-information_de.pdf, aufgerufen am 03.11.2023.
3. Eli Lilly and Company. EU Risk Management Plan (Version 0.5). Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/mounjaro-epar-risk-management-plan_en.pdf, aufgerufen am 23.08.2023.

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-17 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-17: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
	Es fallen gemäß Fachinformation keine Leistungen an, die im Rahmen des EBM zu berücksichtigen sind.	-	-
	-	-	-
EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab			

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Die Fachinformation hat einen Stand vom August 2023 [1].

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-17, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels

derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-17 bei.

Aus der Fachinformation ergeben sich keine zwingend erforderlichen Leistungen, die nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) abgebildet sind.

Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.

Nicht zutreffend.

Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren sie abgrenzbare Patientenpopulationen.

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die ggf. notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. Eli Lilly Nederland B.V. Fachinformation Mounjaro®. Stand: August 2023; 2023.