

Dokumentvorlage, Version vom  
16.03.2018/16.08.2018

## **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*Insulin icodec (Awiqli®)*

Novo Nordisk Pharma GmbH

### **Modul 3 B**

*Behandlung von Insulin-erfahrenen Erwachsenen  
mit Typ 2 Diabetes mellitus  
ohne oder mit kardiovaskulärer Erkrankung*

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

Stand: 29.08.2024

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>5</b>
<b>3 Modul 3 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>7</b>
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	8
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	9
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	11
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1 .....	12
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1 .....	12
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen .....	14
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	14
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung .....	22
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland .....	26
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	28
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	31
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2 .....	32
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	33
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	37
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	38
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	44
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	50
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen .....	55
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten .....	66
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	74
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3 .....	77
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	78
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	81
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation .....	81
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	91
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	92
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan .....	92
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	93
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4 .....	94
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	94
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V .....	95
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	103

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 3-1: Geschätzte Entwicklung der Prävalenz von Erwachsenen mit T2DM .....	28
Tabelle 3-2: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	29
Tabelle 3-3: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel) .....	31
Tabelle 3-4: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	39
Tabelle 3-5: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	42
Tabelle 3-6: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	44
Tabelle 3-7: Aufteilung des Gesamtinsulinbedarfs auf Basal- und Bolusinsulin .....	47
Tabelle 3-8: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	50
Tabelle 3-9: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	55
Tabelle 3-10: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zu der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	61
Tabelle 3-11: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit .....	64
Tabelle 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient) ....	65
Tabelle 3-13: Berechnung der jährlichen Arzneimittelkosten für die GKV .....	67
Tabelle 3-14: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	72
Tabelle 3-15: Maßnahmen zur Risikominimierung aus dem EPAR.....	93
Tabelle 3-16: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind .....	96

## Abbildungsverzeichnis

Seite

**Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.**

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AMPreisV	Arzneimittelpreisverordnung
ApU	Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers
AVP	Apothekenverkaufspreis
BMI	Body-Mass-Index
BOT	Basal unterstützte orale Therapie
CGM	Continuous Glucose Monitoring
CT	Konventionelle Therapie (Conventional Therapy)
CVOT	Kardiovaskuläre Outcome-Studie (Cardiovascular Outcome Trial)
DDG	Deutsche Diabetes Gesellschaft
DGIM	Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
E	Einheiten
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
FDA	US Food and Drug Administration
FTA	Filmtabletten
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GLP-1	Glucagon-like Peptide 1
HbA1c	Glykiertes Hämoglobin A1c
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
ICT	Intensivierte konventionelle Insulintherapie (Intensified Conventional Therapy)
IDF	International Diabetes Federation
IE	Internationale Einheiten
InGef	Instituts für angewandte Gesundheitsforschung Berlin
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
NIAD	Nicht-Insulin-Antidiabetika
NPH	Neutral-Protamin-Hagedorn
NVL	Nationale VersorgungsLeitlinie
PEN	Fertigpen
PZN	Pharmazentralnummer
RA	Rezeptoragonist
RKI	Robert Koch-Institut
SGB	Sozialgesetzbuch
SGLT2	Natrium-Glucose-Cotransporter-2 (Sodium Glucose Cotransporter-2)
St	Stück
T2DM	Typ 2 Diabetes mellitus
TAR	Time above Range
TBR	Time below Range
TIR	Time in Range
zGKV-Leistungen	zusätzlich notwendige GKV-Leistungen
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.*

Im vorliegenden Dossier (Module 3 B und 4 B) wird der Zusatznutzen von Insulin icodec für Insulin-erfahrene Erwachsene mit Typ 2 Diabetes mellitus (T2DM) ohne oder mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung dargestellt. Die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) mit den entsprechenden Teilpopulationen lautet wie folgt:

b1) 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.

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Insulin icodec:

- Eskalation der Insulintherapie (konventionelle Therapie [CT, Conventional Therapy] ggf. + Metformin oder Dulaglutid bzw. intensivierte konventionelle Insulintherapie [ICT, Intensified Conventional Therapy]).

b2) 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.

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Insulin icodec:

- Eskalation der Insulintherapie (CT bzw. ICT, jeweils in Kombination mit Metformin und Empagliflozin oder Dapagliflozin oder Liraglutid).<sup>1</sup>

Zur einfacheren Lesbarkeit werden die Teilpopulationen im vorliegenden Dossier wie folgt abgekürzt:

- b1) Insulin-erfahrene Erwachsene mit T2DM ohne kardiovaskuläre Erkrankung,
- b2) Insulin-erfahrene Erwachsene mit T2DM mit kardiovaskulärer Erkrankung.

---

<sup>1</sup> In der Niederschrift zum Beratungsgespräch zu Insulin icodec (Beratungsanforderung 2022-B-142) legte der G-BA für die Teilpopulation b2 folgende – inzwischen durch die Aktualisierung der NVL 2023 [1] veraltete – zVT fest: Eskalation der Insulintherapie (CT ggf. + Metformin oder Empagliflozin oder Liraglutid oder Dapagliflozin, bzw. ICT).

Die Novo Nordisk Pharma GmbH (im Folgenden Novo Nordisk) stimmt dem G-BA grundsätzlich zu, dass die zVT die Eskalation der Insulintherapie ist. Entsprechend der Versorgungsrealität in Deutschland sieht Novo Nordisk im Gegensatz zum G-BA jedoch nur die ICT als relevante Eskalation der Insulintherapie an. Eine unternehmensinterne Analyse aus Versorgungsdaten zeigt: im Jahr 2020 erhielten ca. 80 % der Patienten<sup>2</sup> mit T2DM mit Insulin- eskalation eine ICT [2]. Da der Anteil der ICT an allen Insulineskalationen in den letzten Jahren kontinuierlich gestiegen ist (von ca. 60 % im Jahr 2010), wird aktuell von einer noch höheren Rate der ICT ausgegangen.

Des Weiteren sieht Novo Nordisk die Weiterbehandlung mit Nicht-Insulin-Antidiabetika (NIAD; z. B. Metformin, Dulaglutid, Empagliflozin, Dapagliflozin und Liraglutid) als regelhaft indiziert an (siehe auch Beschreibung der Therapieoptionen in Abschnitt 3.2.1 und des therapeutischen Bedarfs in Abschnitt 3.2.2).

Die Nationale VersorgungsLeitlinie (NVL) empfiehlt im Rahmen einer Eskalation der Insulintherapie bei Patienten mit T2DM, die initial nach Indikationsstellung zur medikamentösen Therapie eine Kombinationstherapie mit NIAD bestehend aus Metformin und einem SGLT2-Inhibitor (SGLT2: Natrium-Glucose-Cotransporter-2; Sodium Glucose Cotransporter-2) oder einem GLP-1-RA (GLP-1: Glucagon-like Peptide 1; RA: Rezeptoragonist) erhalten haben, diese Therapie in Kombination mit Insulin fortzusetzen [1]. Der G-BA hat aus diesem Grund die zVT im Beschluss zum Nutzenbewertungsverfahren zu Tirzepatid (Verfahrensnummer D-987) gegenüber der bisherigen Festlegung aus den Beratungsgesprächen zu Tirzepatid und Insulin icodec angepasst [3-5].

Novo Nordisk sieht allerdings auch die Weiterbehandlung mit NIAD bei Insulin-erfahrenen Erwachsene mit T2DM ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung nach der Eskalation der Insulintherapie als regelhaft indiziert an. Beispielsweise geht aus den Angaben im Arbeitspapier des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zur Bestimmung der GKV-Zielpopulation für die Indikation T2DM mittels GKV-Routinedaten (im Folgenden IQWiG-Arbeitspapier, weitere Erläuterungen dazu siehe Abschnitt 3.2.4; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung) hervor, dass bis zu 45 % der Patienten mit CT oder ICT zusätzlich ein oder mehrere NIAD erhalten [6]. Auch bei der Studienpopulation der Zulassungsstudie ONWARDS 4 – die nach Ansicht von Novo Nordisk der deutschen Versorgungsrealität bezüglich der Eskalation der Insulintherapie bei Insulin-erfahrenen Erwachsenen mit T2DM entspricht – haben knapp 80 % der Patienten vor Studieneinschluss bereits ein oder mehrere NIAD zusätzlich zu ihrer ICT erhalten [7].

---

<sup>2</sup> Sofern nicht explizit konkretisiert, wird die maskuline Bezeichnung im gesamten Modul geschlechtsübergreifend verwendet.

Dementsprechend werden auf Seiten der zVT die Kosten der ICT ggf. in Kombination mit Metformin oder Dulaglutid (Teilpopulation b1) bzw. die Kosten der ICT in Kombination mit Metformin und Empagliflozin oder Dapagliflozin oder Liraglutid (Teilpopulation b2) dargestellt (siehe Abschnitt 3.3 des vorliegenden Moduls).

Bei der Darstellung der Ergebnisse zum therapeutischen Zusatznutzen aus der zulassungsbegründenden Evidenz (ONWARDS 4, siehe Modul 4 B) wird für die Teilpopulation b1 hingegen bestmöglich die vom G-BA festgelegte Operationalisierung der zVT (Eskalation der Insulintherapie [ICT, ohne optionale NIAD]) umgesetzt. Es werden nur Patienten betrachtet, die eine Insulintherapie mit Insulin glargin 100 E/ml + Insulin aspart 100 E/ml (entsprechend einer ICT ohne NIAD) erhalten haben. Dies weicht von der generellen Position von Novo Nordisk hinsichtlich der regelhaften Indikation zur Weiterbehandlung mit NIAD ab. Jedoch liegt so für die Teilpopulation b1 eine adäquate Evidenzgrundlage vor, die die Bewertung des Zusatznutzens von Insulin icodec gegenüber der vom G-BA definierten zVT mit einer ausreichend hohen Aussagekraft ermöglicht.

### 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).*

Ein von der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführtes Beratungsgespräch gemäß § 8 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) fand am 16.08.2022 statt (Beratungsanforderung: 2022-B-142) [3]. Die zVT mit den entsprechenden Teilpopulationen wurde dabei vom G-BA wie folgt festgelegt:

b1) 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.

#### Zweckmäßige Vergleichstherapie für Insulin icodec:

- Eskalation der Insulintherapie (CT ggf. + Metformin oder Dulaglutid bzw. ICT).

b2) 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.

#### Zweckmäßige Vergleichstherapie für Insulin icodec:

- Eskalation der Insulintherapie (CT ggf. + Metformin oder Empagliflozin oder Liraglutid oder Dapagliflozin, bzw. ICT).

Die damals festgelegte zVT für die Teilpopulation b2 ist durch die Aktualisierung der NVL 2023 [1] inzwischen veraltet. Der G-BA änderte entsprechend die zVT mit dem Beschluss zum Wirkstoff Tirzepatid für das Anwendungsgebiet T2DM (Verfahrensnummer D-987) [5].

Novo Nordisk folgt der aktualisierten zVT für die Teilpopulation b2 und stimmt dem G-BA grundsätzlich zu, dass die zVT die Eskalation der Insulintherapie ist, verweist aber auf die weiteren Erläuterungen in Abschnitt 3.1.1.

*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.*

Erläuterungen sind dem Abschnitt 3.1.1 zu entnehmen.

### **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.*

Für die Bestimmung der zVT wurden die Niederschrift zum Beratungsgespräch mit dem G-BA zu Insulin icodec, die NVL, Dokumente des Nutzenbewertungsverfahrens zu Tirzepatid für T2DM, das IQWiG-Arbeitspapier und eine unternehmensinterne Analyse herangezogen.

### **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. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) (2023): Nationale VersorgungsLeitlinie Typ-2-Diabetes Langfassung, Version 3.0. [Zugriff: 02.06.2024]. URL: <https://www.leitlinien.de/themen/diabetes/pdf/diabetes-vers3-0.pdf>.
2. Novo Nordisk (2024): Unternehmensinterne Auswertung von Versorgungsdaten zu Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus, die eine Eskalation der Insulintherapie erhalten.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2022): Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV; Beratungsanforderung 2022-B-142 - VERTRAULICH.

4. Lilly Deutschland GmbH (2023): Dossier zur Nutzenbewertung; Tirzepatid (Mounjaro®); Modul 3 D. [Zugriff: 07.06.2024]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7097/2023\\_11\\_13\\_Modul3D\\_Tirzepatid.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7097/2023_11_13_Modul3D_Tirzepatid.pdf).
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2024): 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) und Anlage XIIa – Kombinationen von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Tirzepatid (Diabetes mellitus Typ 2) [Zugriff: 07.06.2024]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6581/2024-05-02\\_AM-RL-XII-XIIa\\_Tirzepatid\\_D-987.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6581/2024-05-02_AM-RL-XII-XIIa_Tirzepatid_D-987.pdf).
6. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2019): IQWiG-Berichte – Nr. 763; Bestimmung der GKV-Zielpopulation für die Indikation Diabetes mellitus Typ 2 mittels GKV-Routinedaten. [Zugriff: 05.07.2023]. URL: [https://www.iqwig.de/download/ga16-03\\_routinedaten-bei-diabetes-mellitus-typ-2\\_arbeitspapier\\_v1-1.pdf](https://www.iqwig.de/download/ga16-03_routinedaten-bei-diabetes-mellitus-typ-2_arbeitspapier_v1-1.pdf).
7. Novo Nordisk A/S (2022): Clinical Trial Report, Trial ID: NN1436-4480, A 26-week Trial Comparing The Effect and Safety of Once Weekly Insulin Icodec and Once Daily Insulin Glargine 100 units/mL, Both in Combination With Bolus Insulin With or Without Non-insulin Anti-diabetic Drugs, in Subjects With Type 2 Diabetes on a Basal-bolus Regimen. ONWARDS 4 - VERTRAULICH.

### 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.*

#### **Beschreibung der Erkrankung T2DM**

T2DM ist eine chronisch fortschreitende Stoffwechselerkrankung, die durch eine Beeinträchtigung der Insulin-vermittelten Blutzuckerregulation gekennzeichnet ist. In Deutschland, wie auch weltweit, leiden ca. 10 % der erwachsenen Bevölkerung an T2DM [1, 2] (siehe auch Abschnitt 3.2.3). Im Vergleich zu Menschen ohne T2DM haben Menschen mit T2DM eine verminderte gesundheitsbezogene Lebensqualität und eine geringere erwartete Anzahl gesunder Lebensjahre. Außerdem ist ihr Risiko für schwerwiegende diabetesassoziierte Komplikationen wie kardiovaskuläre Erkrankungen, Nieren- oder Nervenschädigungen deutlich erhöht und sie haben eine höhere Mortalität [2-6]. Dies zeigt die enorme Belastung der Menschen mit T2DM. Außerdem stellt T2DM die Gesundheitssysteme international wie national vor große Herausforderungen [1, 2]. Der Bedarf an effektiven, gut verträglichen und einfach anzuwendenden Therapieoptionen ist entsprechend sehr hoch (siehe Abschnitt 3.2.2).

#### ***Ursachen und Risikofaktoren***

Die Entstehung von T2DM ist multifaktoriell, d. h. die zugrunde liegenden pathologischen Mechanismen werden von einer Vielzahl von Faktoren beeinflusst. Insbesondere höheres Lebensalter, genetische Veranlagung, hochkalorische Ernährung, Adipositas, Rauchen und körperliche Inaktivität sind bekannte Risikofaktoren [2, 6]. Die Entstehung von T2DM ist durch 2 pathologische Hauptmechanismen gekennzeichnet: eine verminderte Insulinsekretion der  $\beta$ -Zellen in den Langerhans'schen Inseln der Bauchspeicheldrüse und eine reduzierte Insulinwirksamkeit im peripheren Gewebe (Insulinresistenz) [7]. Beide Pathologien können auch kombiniert auftreten und/oder weitere Mechanismen (übermäßige Ausschüttung von Glucagon, gesteigerte Gluconeogenese und/oder verminderte Effizienz von Inkretinen [Insulin-freisetzende Hormone]) können vorliegen [8, 9]. Die pathologischen Mechanismen führen zu einer Dysbalance von Insulinangebot und Insulinbedarf. Die Insulinresistenz erhöht den Insulinbedarf bzw. die Insulinsekretion durch die  $\beta$ -Zellen des Pankreas. Der gesteigerte Insulinbedarf kann individuell zunächst noch kompensiert werden. Reicht die Kompensation jedoch nicht mehr aus, kommt es durch den Mangel an Insulin zu einer verminderten Aufnahme von Glucose in die peripheren Gewebe, was das Leitsymptom des T2DM – den anhaltend erhöhten Blutzuckerspiegel – verursacht [7, 10].

### ***Natürlicher Verlauf, diabetesassoziierte Komplikationen und Diagnose***

T2DM verläuft im Anfangsstadium oft asymptomatisch oder mit eher unspezifischen Symptomen [6]. Die meisten Menschen erhalten ihre T2DM-Diagnose daher erst spät oder bei der Diagnose anderer – z. B. kardiovaskulärer – Erkrankungen. Entsprechend wird von einer hohen Anzahl undiagnostizierter Fälle ausgegangen (siehe auch Abschnitt 3.2.3). Während der Grad der Insulinresistenz im Krankheitsverlauf annähernd konstant bleibt, nimmt die funktionelle Störung der  $\beta$ -Zellen im Krankheitsverlauf stetig zu und die Insulinsekretion entsprechend ab [7]. Bei dauerhaft erhöhtem Blutzuckerspiegel kommt es dann zu den typischen T2DM-Symptomen (v. a. Polyurie, Polydipsie und Gewichtsabnahme) [6]. Mit dem weiteren Anstieg des individuellen Blutzuckerspiegels steigen die Risiken für diabetesassoziierte Komplikationen [2]. Insgesamt manifestiert sich T2DM üblicherweise erst in höherem Lebensalter (ca. ab 40 Jahre) [7, 11]. Das vorliegende Dossier bezieht sich ausschließlich auf Erwachsene mit T2DM.

### ***Diagnostik des T2DM***

Voraussetzung für die Einleitung der Diagnostik ist laut NVL ein konkreter klinischer oder laborchemischer Verdacht auf T2DM (Auftreten von diabetesassoziierten Komplikationen, diabetestypischen Symptomen oder auffälliges Ergebnis einer Plasmaglucosemessung z. B. im Rahmen einer Gesundheitsuntersuchung) [6]. Die Diagnose soll in Zusammenschau der Anamnese, der klinischen Befunde und auf Basis von bestätigten Laborwerten erfolgen. Hinsichtlich der Laborparameter werden mindestens 2 Werte für Nüchternplasmaglucosemessung, glykiertes Hämoglobin A<sub>1c</sub> (HbA<sub>1c</sub>) oder ggf. Gelegenheitsplasmaglucosemessung benötigt. Die Diagnose Diabetes mellitus erfolgt, sofern 2 Ergebnisse im pathologischen Bereich liegen. Der pathologische Bereich ist für Nüchternplasmaglucosemessung definiert als  $> 7,0$  mmol/l ( $> 126$  mg/dl), für HbA<sub>1c</sub> als  $\geq 6,5$  % (48 mmol/mol) und für Gelegenheitsplasmaglucosemessung als  $\geq 11,1$  mmol/l ( $\geq 200$  mg/dl) [6]. Die Differenzialdiagnose nach Diabetesform erfolgt dann anhand klinischer Kriterien, Alter, Immunmarkern, Ketoazidose, etc.

### ***Zusammenhang von T2DM und kardiovaskulären Erkrankungen***

Menschen mit T2DM haben oft auch kardiovaskuläre Risikofaktoren, wie arterielle Hypertonie und Dyslipidämie [7]. Generell sind bei ihnen neben dem Glucosemetabolismus meist auch andere Stoffwechselfunktionen gestört [10]. Die Pathophysiologie des Zusammenhangs von T2DM und kardiovaskulären Erkrankungen ist komplex und multifaktoriell. Allgemein werden unter kardiovaskulären Erkrankungen v. a. Erkrankungen verstanden, deren gemeinsame pathologische Ursache die Atherosklerose ist. T2DM zeichnet sich durch eine generalisierte und beschleunigte Form der Atherosklerose aus [12], die auch als diabetische Makroangiopathie bezeichnet wird (siehe auch nächster Abschnitt). Als Ursachen für die Form der Atherosklerose bei Menschen mit T2DM werden Hyperglykämie und Dyslipidämie, die bei bis zu 97 % der Menschen mit T2DM vorliegen, sowie das Auftreten von erhöhten Werten von asymmetrischem Dimethylarginin und sogenannten „advanced glycation end products“ angesehen [12, 13]. Die genannten Mechanismen erhöhen die Bildung und verstärken die Freisetzung von Zytokinen, Chemokinen, freien Sauerstoffradikalen, Adhäsionsmolekülen und aktivierten Gerinnungsfaktoren [12].

Diese Faktoren, zusammen mit einer bereits früh bei Menschen mit T2DM vorliegenden endothelialen Dysfunktion, führen zu einem progredienten und schnellen Atherosklerose-Prozess in verschiedenen großen und mittleren Arterien. Die dabei entstehenden Plaques führen zur Verengung (Stenosierung) und Verstopfung (Thrombosierung) der betroffenen Gefäße. Je nach Lokalisation der Stenose oder des Thrombus kann es klinisch z. B. zum Myokardinfarkt, zum Schlaganfall oder zur arteriellen Verschlusskrankheit v. a. in den Beinen kommen.

### *Diabetesassoziierte Komplikationen*

Im vorliegenden Dossier wird die Formulierung „diabetesassoziierte Komplikationen“ für die Begrifflichkeiten Begleit- und Folgeerkrankungen, Begleit- und Folgekomplikationen, Komorbiditäten bei T2DM sowie für diabetesassoziierte und diabetesbegleitende Erkrankungen und Komplikationen verwendet. Diabetesassoziierte Komplikationen reduzieren in der Summe die Lebensqualität und die Lebenserwartung der Menschen mit T2DM stark [3-5, 14]. So lag bei Erwachsenen ab 30 Jahren mit Diabetes mellitus die altersadjustierte Sterberate im Jahr 2014 ca. 1,5-fach höher als bei Menschen ohne Diabetes [6]. Die NVL empfiehlt zur Reduktion von diabetesassoziierten Komplikationen eine effektive Blutzuckerkontrolle [6].

Zu den diabetesassoziierten Komplikationen gehören v. a. Angiopathien (Erkrankungen der Blutgefäße; siehe auch vorheriger Abschnitt). Die Angiopathien werden durch pathophysiologische Mechanismen, wie Entzündung, Hyperkoagulabilität, endotheliale Dysfunktion und kardiovaskuläre Risikofaktoren (z. B. Rauchen, erhöhter Blutdruck oder erhöhte Lipidwerte) bedingt [15]. Durch die Angiopathien entsteht ein „Teufelskreis“ von Gefäßkomplikationen, die zu progressiven Gewebe- und Organschäden führen. Je nach Lokalisation und Größe der betroffenen Gefäße werden Mikro- und Makroangiopathien unterschieden [15].

Bei den Mikroangiopathien sind besonders die diabetische Retinopathie, Nephropathie und Neuropathie von klinischer Bedeutung, da diese bei Menschen mit T2DM gegenüber Menschen ohne T2DM vermehrt auftreten. Insbesondere die Endstadien, d. h. Erblindung, terminale Niereninsuffizienz und Amputation (z. B. bei diabetischem Fußsyndrom) zeigen, wie dramatisch die Komplikationen verlaufen können, sofern T2DM nicht adäquat behandelt wird [6].

Makroangiopathien sind üblicherweise die Langzeitfolgen des T2DM. Sie betreffen vor allem das Herz, das Gehirn sowie periphere Blutgefäße und manifestieren sich je nach Lokalisation in verschiedenen kardiovaskulären Erkrankungen (z. B. Koronare Herzkrankheit, Myokardinfarkt, Schlaganfall oder transiente ischämische Attacke). Kardiovaskuläre Erkrankungen treten bei Menschen mit T2DM deutlich häufiger auf als bei Menschen ohne T2DM [6].

Die Bedeutung der Makroangiopathien zeigt sich auch in der zVT-Festlegung des G-BA. Der G-BA unterscheidet bei der Festlegung der Teilpopulationen für die zVT zwischen Patienten ohne und Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung [16]. Dies erfolgt auf Grundlage der Ergebnisse von kardiovaskulären Outcome-Studien (CVOT, Cardiovascular Outcome Trials). Diese Studien wurden von der FDA (Food and Drug Administration) von 2008 bis 2020 für blutzuckersenkende Arzneimittel empfohlen, um die kardiovaskuläre Sicherheit zu untersuchen. In solchen CVOT-Studien wurden z. B. für Empagliflozin, Dapagliflozin und Liraglutid Vorteile v. a. für Patienten mit kardiovaskulärer Erkrankung gezeigt [16]. Novo Nordisk folgt der Einteilung von Patienten nach kardiovaskulären Erkrankungen auch im vorliegenden Dossier (siehe auch Abschnitt 3.1.2).

Die Bezeichnung „manifeste kardiovaskuläre Erkrankung“ ist nicht verbindlich definiert [17]. Für das vorliegende Dossier wird bei folgenden Erkrankungen von einer manifesten kardiovaskulären Erkrankung ausgegangen: zerebrale Ischämie, apoplektischer Insult, vaskuläre Enzephalopathie, Myokardinfarkt, myokardiale Ischämie und Hirninfarkt (siehe auch Beschreibung der Filterkriterien in Modul 4 B in Abschnitt 4.3.1.1.1). Zur einfacheren Lesbarkeit wird im Weiteren die Bezeichnung manifeste kardiovaskuläre Erkrankung als kardiovaskuläre Erkrankung abgekürzt.

### **Therapie des T2DM**

Die in Deutschland empfohlene Behandlung des T2DM wird in der NVL beschrieben.

#### ***Therapieziele***

Die NVL empfiehlt die Vereinbarung und kontinuierliche Überprüfung individueller Therapieziele im Rahmen einer partizipativen Entscheidungsfindung zwischen Patient und Arzt [6]. Die individuellen Therapieziele sollen dabei – u. a. entsprechend dem individuellen Vorliegen diabetesassoziierter Komplikationen – übergeordnete Lebensziele (z. B. Erhalt der Lebensqualität), funktionsbezogene Ziele (z. B. Erhalt der Sehkraft, der Gehstrecke und des Arbeitsplatzes sowie selbstständiges Verrichten von Tätigkeiten) und krankheitsbezogene Ziele (z. B. bessere Stoffwechselkontrolle, Vermeidung von Folgeschäden) abdecken.

Beeinflussende Faktoren bezüglich der individuellen Therapieziele sind neben dem Alter und der Lebenserwartung die Wertvorstellungen und Lebenssituation des Patienten. Auch die Änderung der Lebensqualität durch die Art der Therapie, mit der das Therapieziel erreicht werden kann (z. B. Injektionstherapie statt oraler Medikation), und individuelle Kompetenzen und Barrieren (z. B. kognitive Fähigkeiten) sind wichtige Faktoren.

Laut NVL soll bei Patienten mit T2DM zur Prävention von diabetesassozierten Komplikationen ein individueller HbA<sub>1c</sub>-Zielkorridor von 6,5 bis 8,5 % angestrebt werden [6]. Dabei sind folgende Aspekte bei der Wahl des individuellen HbA<sub>1c</sub>-Zielwertes zu berücksichtigen:

- Lebenserwartung,
- Komorbiditäten,
- Polymedikation,

- Risiko von Hypoglykämie und Arzneimittelnebenwirkungen,
- Belastung durch die Therapie,
- Ressourcen und Möglichkeiten der Unterstützung,
- Funktionelle und kognitive Fähigkeiten,
- Diabetesdauer,
- Patientenwunsch.

Auch die Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG) in Zusammenarbeit mit der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM) empfiehlt im Allgemeinen einen HbA<sub>1c</sub>-Zielkorridor von 6,5 % bis 7,5 % zur Prävention von Folgekomplikationen und Vermeidung von schweren Hypoglykämien [18]. In Abhängigkeit von Multimorbiditäten, Alter und Lebenserwartung kann er jedoch auch bis 8,5 % angepasst werden.

Neben dem langfristigen HbA<sub>1c</sub>-Zielwert werden im Therapiealltag für Insulin-erfahrene Erwachsene weitere Glucose-Zielwerte aus der kontinuierlichen Glucosemessung (CGM: Continuous Glucose Monitoring; Messung des Glucosespiegels in der Gewebeflüssigkeit unter der Haut) zur Therapiesteuerung herangezogen. Dabei werden insbesondere die Zeit im Zielbereich (Time in Range, TIR; Anteil der CGM-Werte im Zielbereich), die Zeit unterhalb des Zielbereichs (Time below Range, TBR) und die Zeit oberhalb des Zielbereichs (Time above Range, TAR) mit den folgenden Vorgaben betrachtet [19]:

- TIR (Anteil der CGM Werte im Zielbereich von 70 bis 180 mg/dl [3,9 bis 10,0 mmol/l]): üblicherweise > 70 %
- TAR (Anteil der CGM Werte oberhalb des Zielbereichs)
  - > 250 mg/dl (> 13,9 mmol/l): üblicherweise < 5 %
  - 181 bis 250 mg/dl (10,1 bis 13,9 mmol/l): üblicherweise < 25 %
- TBR (Anteil der CGM Werte unterhalb des Zielbereichs)
  - 54 bis 69 mg/dl (3,0 bis 3,8 mmol/l): üblicherweise < 4 %
  - < 54 mg/dl (< 3,0 mmol/l): < 1 %

### ***Therapieoptionen und -verlauf***

Da es sich bei T2DM um eine chronische, progrediente Erkrankung handelt, empfiehlt die NVL für die Therapie ein Stufenschema, welches sich – unter Berücksichtigung individueller Therapieziele – nach der Schwere der Erkrankung und der diabetesassoziierten Komplikationen richtet [6]. Jede Therapiestufe zielt auf die Verbesserung der Blutzuckerkontrolle (Erreichen des individuellen HbA<sub>1c</sub>-Zielwertes) und somit die Reduktion des Risikos von diabetesassoziierten Komplikationen ab. Alle 3 bis 6 Monate soll das Erreichen des Therapieziels überprüft und die Therapie ggf. angepasst oder intensiviert werden (Therapieeskalation).

Die erste Therapiestufe umfasst lebensstiländernde Maßnahmen, wie Diät, Bewegung und/oder Gewichtsreduktion. Kann der Blutzucker mit diesen Maßnahmen nicht ausreichend kontrolliert werden, folgt als nächste Therapiestufe die Behandlung mit Nicht-Insulin-Antidiabetika (NIAD) unter Fortführung der nicht-medikamentösen Therapie. Die medikamentösen Therapieoptionen umfassen orale Antidiabetika (z. B. Metformin, SGLT2-Inhibitoren [SGLT2: Natrium-Glucose-Cotransporter-2, Sodium Glucose Cotransporter-2], Glinide und Sulfonylharnstoffe) sowie subkutan verabreichte GLP-1-RA (GLP-1: Glucagon-like Peptide 1; RA: Rezeptoragonist).

Zur Auswahl des geeigneten Medikaments soll entsprechend der NVL zunächst die Abschätzung des Risikos für diabetesassoziierte kardiovaskuläre und/oder renale Ereignisse erfolgen. Dabei werden Patienten ohne hohes Risiko, Patienten mit hohem Risiko und Patienten mit kardiovaskulärer Erkrankung unterschieden [6].

Für Patienten ohne hohes Risiko für diabetesassoziierte Komplikationen ist Metformin das Medikament der ersten Wahl. Sofern das individuelle Therapieziel nicht erreicht wurde, wird ein zweites NIAD hinzugenommen. Patienten mit kardiovaskulärer Erkrankung sollen direkt mit einer Kombination aus Metformin und SGLT2-Inhibitoren oder GLP-1-RA behandelt werden. Für Patienten mit hohem Risiko für diabetesassoziierte Komplikationen stehen laut NVL beide Optionen offen.

Werden die Therapieziele weiterhin nicht erreicht, soll die Therapie durch Auswahl eines zusätzlichen oder alternativen NIAD intensiviert werden. Um negative Effekte der Therapie zu reduzieren und/oder das Erreichen der Therapieziele zu sichern, empfiehlt die NVL die regelmäßige Überprüfung der Therapiestrategie und die Möglichkeit der Deeskalation.

Kann mit den Kombinationen aus NIAD keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht werden, wird die Therapie mit Insulin oder Insulinanaloga initiiert (im Folgenden wird die Bezeichnung Insulin gleichbedeutend für Insulin und Insulinanaloga verwendet) [6]. Darüber hinaus können auch metabolische Entgleisungen bei Erstdiagnose (z. B., wenn ein Typ 1 Diabetes mellitus nicht sicher ausgeschlossen ist), die Gabe von diabetogenen Medikamenten (z. B. Glukokortikoide), schwere Infekte, Traumata und größere Operationen eine Indikation für eine (ggf. temporäre) Insulingabe darstellen. Weiterhin ist die Eignung einer Insulintherapie bei stark eingeschränkter Nierenfunktion zu prüfen. Um Belastungen durch Injektionen und/oder unerwünschte Wirkungen gering zu halten, empfiehlt die NVL – sofern die zuvor genannten Situationen nicht mehr bestehen, die Zielwerte zur Blutzuckerkontrolle erreicht wurden oder unterschritten werden, Hypoglykämien auftreten oder sich das individuelle Therapieziel ändert – eine Deeskalation der Insulintherapie zu prüfen [6].

Patienten, die bisher keine Insulin-Therapie erhalten haben, werden in der Festlegung der Teilpopulation für die zVT vom G-BA als Insulin-naiv bezeichnet. Patienten, die bereits mit Insulin behandelt wurden, werden als Insulin-erfahren bezeichnet [16]. Novo Nordisk folgt diesen Bezeichnungen. Das vorliegende Modul 3 B sowie das Modul 4 B beziehen sich auf Insulin-erfahrene Erwachsene, die Module 3 A und 4 A auf Insulin-naive Erwachsene.

Grundsätzlich gelten langwirksame Basalinsuline als geeignet, um eine Insulintherapie zu beginnen. Diese Insuline mit einem Wirkeintritt von 60 bis 120 Minuten nach Verabreichung und einer Wirkdauer von ca. 14 bis 42 Stunden werden in Kombination mit Metformin und/oder anderen NIAD als basal unterstützte orale Therapie (BOT) bezeichnet und können für viele Patienten auch als langfristige Therapie ausreichen [6].

Für Insulin-naive Patienten ist laut NVL bei Nichterreichen der Therapieziele mit Diät, Bewegung und NIAD eine Therapie mit einem Basalinsulin als nächster Schritt vorgesehen. Dabei soll die Insulintherapie mit Metformin kombiniert werden, wenn die Patienten initial Metformin erhalten haben. Sofern die Patienten initial Metformin in Kombination mit einem SGLT2-Inhibitor oder GLP-1-RA erhalten haben, soll die Insulintherapie mit den bereits erhaltenen Wirkstoffen kombiniert werden.

Die weitere Eskalation der Insulintherapie – für Insulin-erfahrene Patienten – umfasst die beiden grundlegenden Ansätze der CT und der ICT. Die CT beinhaltet eine festgelegte Insulindosis sowie eine vorgegebene Mahlzeitenabfolge und -größe (feste Kohlehydratportionen). Dabei werden in der Regel Mischinsuline verwendet und angepasst an das Essverhalten der Patienten 2 × täglich zum Frühstück und Abendessen verabreicht. Im Gegensatz dazu beinhaltet die ICT mindestens 3 Insulininjektionen pro Tag und zeichnet sich durch die Deckung des basalen Insulinbedarfs mit langwirkenden Basalinsulinen und des prandialen Insulinbedarfs mit kurzwirksamen Insulinen zu den Mahlzeiten aus (Basal-Bolus-Prinzip). Die Wirkung kurzwirksamer Insuline tritt innerhalb von 11 bis 60 Minuten ein. Mit 4 bis 6 Stunden weisen diese auch eine kürzere Wirkdauer auf als Basalinsuline. Sie werden daher als Bolusinsuline verwendet.

Auch bei der Eskalation der Insulintherapie soll laut NVL die Kombinationstherapie mit Metformin und SGLT2-Inhibitor oder einem GLP-1-RA fortgesetzt werden, sofern die Patienten diese initial erhalten haben und weiterhin dafür infrage kommen. Zudem wenden Erwachsene mit T2DM ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung ihre NIAD üblicherweise auch nach Eskalation der Insulintherapie weiterhin an.

Vor der Verfügbarkeit von Insulin icodec konnten Patienten mit T2DM mit folgenden Basalinsulinen behandelt werden: humane NPH-Insuline (NPH: Neutral-Protamin-Hagedorn) sowie Insulin degludec, Insulin detemir und Insulin glargin als Analoga [20]. Diese Wirkstoffe unterscheiden sich z. B. hinsichtlich ihrer Wirkprofile (Anflutung und Peakwirkung) und der Verfügbarkeit verschiedener Formulierungen (100 E/ml, 200 E/ml, 300 E/ml). Mit NPH-Insulinen bestehen die längsten Erfahrungen, jedoch müssen sie vor der Injektion resuspendiert werden, was die Gefahr von Mischfehlern birgt [6]. Entsprechend der Wirkdauer und des Wirkprofils werden Basalinsuline 1 × täglich (z. B. Insulin degludec) bis 2 × täglich (z. B. NPH-Insuline) verabreicht. Injiziert wird üblicherweise abends vor dem Zubettgehen (bedtime) und ggf. zusätzlich morgens vor dem Frühstück. Als Bolusinsuline sind humane Normalinsuline und die Analoga Insulin aspart (inkl. faster aspart), Insulin glulisin, und Insulin lispro (inkl. ultra rapid) verfügbar [20]. Insgesamt ist die Dosierung der Insulinbehandlung an individuelle Faktoren des Patienten (z. B. angestrebter Blutzuckerspiegel, Ernährung, körperliche Aktivität und Lebensweise) anzupassen.

Dazu sind tägliche Blutzuckermessungen und ggf. die Anpassungen der Dosierung nötig. Die Insulintherapie stellt somit eine komplexe Behandlung dar. Insbesondere die Eskalation birgt einen höheren Schulungsaufwand und das Risiko für Hypoglykämien steigt. Die motorischen und kognitiven Fähigkeiten der Patienten und/oder die Betreuungsmöglichkeiten durch Hilfspersonen (Angehörige oder Pflegekräfte) müssen bei der Auswahl der Insulintherapie beachtet werden.

### ***Aspekte zur Auswahl der Insulintherapieform***

Die Auswahl aus den verfügbaren Therapieoptionen erfolgt laut NVL individuell in enger Abstimmung zwischen Arzt und Patient (partizipative Entscheidungsfindung) und hängt u. a. von Risikofaktoren für kardiovaskuläre oder renale Erkrankungen sowie Alter, Geschlecht, Diabetesdauer, Lebensstil, familiäre/genetische Veranlagung oder Adipositas, aber auch von den motorischen und kognitiven Fähigkeiten des Patienten ab [6]. Maßgeblich für die Wahl der geeigneten Therapiestrategie sind jeweils die gemeinsam von Patient und Arzt priorisierten Therapieziele sowie die Wahrscheinlichkeit, aufgrund der persönlichen Krankheitsfaktoren von einer bestimmten Therapie zu profitieren.

Insulin-erfahrene Erwachsene haben meist schon ein etabliertes Insulinregime, ggf. mit zusätzlichen NIAD, das jedoch für die effektive Kontrolle des Blutzuckers nicht mehr ausreicht. Entsprechend ist für diese Patienten laut NVL die Eskalation der Insulintherapie mittels CT/ICT die nächste Stufe im Therapiealgorithmus [6]. Patient und Arzt müssen nun entscheiden, welche Form der Insulintherapie am passendsten ist, um die Therapieziele zu erreichen.

Bei Patienten, die bereits eine ICT erhalten, besteht die Therapieeskalation in der Dosissteigerung der bisherigen Basal- und/oder Bolusinsuline.

Der erwünschten Wirkung der Blutzuckersenkung durch Insuline stehen insbesondere das Risiko von Hypoglykämien und Gewichtszunahme als Nebenwirkungen gegenüber. Weitere Belastungen stellen die täglichen Injektionen und die erforderlichen Blutzuckermessungen sowie die weiteren Einschränkungen der Ess- und Lebensgewohnheiten – zusätzlich zu den bisherigen Diät- und Bewegungsvorgaben – dar. Entsprechend können die Sorge vor Hypoglykämien, Gewichtszunahme und die Belastung durch die komplexe Therapie die Therapieadhärenz und -persistenz beeinträchtigen (siehe Abschnitt zur Therapieadhärenz und -persistenz unter 3.2.2).

Die CT bietet eine einfachere Handhabung der Therapie für Patienten und das Diabetesteam (Ärzte und Diabetesberater). Eine Anpassung der Insulindosis bei Bewegung und Krankheit ist möglich, jedoch ist diese Therapieform insgesamt recht unflexibel [6]. Die ICT dagegen bietet für die Patienten eine hohe Flexibilität hinsichtlich der Ess- und Lebensgewohnheiten, ist jedoch etwas aufwendiger in der Handhabung und birgt das höchste Hypoglykämierisiko [6]. Insgesamt stellt die ICT in den allermeisten Fällen aufgrund der Flexibilität die Therapieoption der Wahl dar.

### **Charakterisierung der Zielpopulationen von Insulin icodec**

Die Festlegung der Zielpopulation folgt der Festlegung der Teilpopulationen des G-BA für die zVT [14].

#### ***Zielpopulation b1***

Die Zielpopulation b1 für das vorliegende Dossier entspricht der vom G-BA mit der zVT benannten Teilpopulation b1: 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.

Zur einfacheren Lesbarkeit wird die Zielpopulation b1 wie folgt abgekürzt: **Insulin-erfahrene Erwachsene mit T2DM ohne kardiovaskuläre Erkrankung bzw. b1.**

#### ***Zielpopulation b2***

Die Zielpopulation b2 für das vorliegende Dossier entspricht der vom G-BA mit der zVT benannten Teilpopulation b2: 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.

Zur einfacheren Lesbarkeit wird die Zielpopulation b2 wie folgt abgekürzt: **Insulin-erfahrene Erwachsene mit T2DM mit kardiovaskulärer Erkrankung bzw. b2.**

#### ***Gemeinsame Nennung der beiden Zielpopulationen b1 und b2***

Für die gemeinsame Nennung der beiden Zielpopulationen b1 und b2 wird im vorliegenden Dossier zur einfacheren Lesbarkeit die abgekürzte Bezeichnung **Insulin-erfahrene Erwachsene mit T2DM** verwendet.

### **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 bei Insulin-erfahrenen Erwachsenen mit T2DM**

Das Therapieziel bei T2DM ist eine langfristige Blutzuckerkontrolle, um das Risiko von diabetesassoziierten Komplikationen zu minimieren. Trotz der Verfügbarkeit unterschiedlicher Therapien (siehe Abschnitt zur Therapie des T2DM, Seite 18) können nur bei einem Teil der Patienten mit T2DM die gewünschten Blutzuckerwerte und so die Reduktion von diabetesassoziierten Komplikationen erreicht werden [1, 21-24]. Die Gründe hierfür sind multifaktoriell.

Die Patienten der Zielpopulationen – Insulin-erfahrene Erwachsene mit T2DM ohne bzw. mit kardiovaskulärer Erkrankung (b1 und b2) – können entsprechend dem Abschnitt zur Charakterisierung der Zielpopulation (Seite 22) mit ihrem bisherigen Insulinregime zusätzlich zu Diät und Bewegung, keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreichen.

Der therapeutische Bedarf besteht für beide Zielpopulationen gleichermaßen und ergibt sich hauptsächlich aus den folgenden 3 Aspekten:

- Vereinfachung der komplexen Behandlung und Reduktion der Belastung bedingt durch tägliche Basalinsulininjektionen,
- Verbesserung der Therapieadhärenz und -persistenz der Insulinbehandlung,
- Erreichen einer adäquaten Blutzuckerkontrolle zur Vermeidung von diabetes-assoziierten Komplikationen.

Auf diese Aspekte wird im Folgenden detailliert eingegangen und erläutert, wie Insulin icodec den jeweiligen therapeutischen Bedarf decken kann.

### ***Vereinfachung der komplexen Behandlung und Reduktion der Belastung bedingt durch tägliche Basalinsulininjektionen***

Die Insulinbehandlung ist durch tägliche Injektionen und Blutzuckermessungen komplex und belastet die Patienten.

Wird durch die bestehende Insulintherapie keine adäquate Blutzuckerkontrolle erreicht, empfiehlt die NVL die Eskalation der Insulintherapie [6]. Die Notwendigkeit kombinierter, mehrmals täglicher Basal- und Bolusinsulingaben erhöht die Komplexität der Insulinbehandlung und somit auch die Krankheitslast erheblich.

Bei der ICT, die Insulin-erfahrene Patienten bei einer notwendigen Eskalation der Therapie üblicherweise anwenden, sind täglich mindestens 3 Insulininjektionen nötig. Dabei werden ein langwirksames Insulin (Basal) 1 bis 2 × täglich und – abhängig von der Nahrungsaufnahme – ein kurzwirksames Insulin (Bolus) mehrmals täglich vor der Nahrungsaufnahme injiziert. Des Weiteren sind Blutzuckermessungen zur Bestimmung der einzusetzenden Insulindosis notwendig. Diese Komplexität stellt Patienten vor große Herausforderungen und insbesondere motorisch oder kognitiv eingeschränkte Menschen sind dabei dauerhaft auf die Unterstützung durch Hilfspersonen (Angehörige oder Pflegepersonen) angewiesen. Die Reduktion der Komplexität durch eine Verringerung der Basalinsulininjektionen würde die Patienten und Hilfspersonen entlasten.

Statt 7 bis 14 × wöchentlich muss das Basalinsulin mit Insulin icodec nur 1 × wöchentlich injiziert werden. Durch den Wegfall der meist bedtime verabreichten Basalinsulingabe kann somit die Komplexität und die Belastung durch die Behandlung für die Patienten und auch der therapeutische und pflegerische Aufwand für Hilfspersonen reduziert werden. Insulin-induzierten Lipodystrophien durch häufiges Spritzen, v. a. an der gleichen Einstichstelle, kann ebenfalls durch die selteneren Injektionen mit Insulin icodec vorgebeugt werden.

### ***Verbesserung der Therapieadhärenz und -persistenz der Insulinbehandlung***

Der Erfolg der T2DM-Therapie ist stark von der Therapieadhärenz und -persistenz der Patienten abhängig. Die Therapieadhärenz beschreibt, in welchem Maß das Verhalten des Patienten und das mit dem Arzt vereinbarte Therapieregime übereinstimmen. Die Therapiepersistenz beschreibt die langfristige Therapietreue [22]. Geringe oder fehlende Therapieadhärenz und/oder -persistenz verhindern eine anhaltende und adäquate Blutzuckerkontrolle, wodurch das Risiko für diabetesassoziierte Komplikationen steigt [25, 26]. Die NVL identifiziert die Therapieadhärenz als eine zentrale Herausforderung und ein zentrales Versorgungsproblem [6].

Die Häufigkeit von Insulininjektionen, eine höhere Komplexität des Therapieregimes, Angst vor Hypoglykämien und/oder Gewichtszunahme sind Gründe für eine geringe oder fehlende Therapieadhärenz und -persistenz der Insulinbehandlung [25, 27].

Aufgrund der nur 1 × wöchentlichen Gabe (statt der üblichen 1 bis 2 × täglichen Gabe, d. h. 7 bis 14 Gaben wöchentlich bei bisherigen Basalinsulinen) kann Insulin icodec die Therapieadhärenz und -persistenz der Insulinbehandlung verbessern. Die Komplexität der Insulinbehandlung und somit die Belastung der Patienten und/oder Hilfspersonen kann durch den Wegfall der meist bedtime verabreichten Basalinsulingabe reduziert werden (siehe vorheriger Abschnitt).

Bei Patienten der im vorliegenden Modul relevanten Teilpopulation b1 (Insulin-erfahrene Erwachsene mit T2DM ohne kardiovaskuläre Erkrankung) zeigten sich keine statistisch signifikant erhöhten Raten an Hypoglykämien oder eine übermäßige Gewichtszunahme (siehe Modul 4 B). Somit kann Insulin icodec auch diesen Gründen einer geringen oder fehlenden Therapieadhärenz und -persistenz entgegenwirken. Durch die verbesserte Therapieadhärenz und -persistenz der Insulinbehandlung wird eine verbesserte Blutzuckerkontrolle möglich und diabetesassoziierte Komplikationen können vermieden werden (siehe nächster Abschnitt).

### ***Erreichen einer adäquaten Blutzuckerkontrolle zur Vermeidung von diabetesassoziierten Komplikationen***

Die Erkrankung T2DM ist gekennzeichnet durch eine Insulinresistenz und mit Fortschreiten der Erkrankung zunehmend durch einen Insulinmangel, der den Blutzuckerspiegel erhöht. Der chronisch erhöhte Blutzuckerspiegel zeigt sich kurzfristig durch Symptome wie Polyurie, Polydipsie und Gewichtsabnahme, führt unbehandelt jedoch zu Mikro- und Makroangiopathien und erhöht langfristig das Risiko für schwere kardiovaskuläre Erkrankungen wie Herzinfarkt und Schlaganfall, für Niereninsuffizienz inkl. Dialysepflicht, Erblindung oder Amputation von Gliedmaßen.

Letztlich erhöht dies die Mortalität und verringert die Lebenserwartung von Menschen mit T2DM gegenüber Menschen ohne T2DM [3-5]. Die adäquate Blutzuckerkontrolle – im Rahmen der partizipativen Entscheidungsfindung – stellt daher das Haupttherapieziel bei Patienten mit T2DM dar [6].

Der Blutzuckerspiegel der Zielpopulationen Insulin-erfahrener Erwachsener mit T2DM ohne bzw. mit kardiovaskulärer Erkrankung kann durch ihr bisheriges Insulinregime nicht adäquat kontrolliert werden. Aufgrund der fortschreitenden Störung der  $\beta$ -Zellfunktion und der längeren Krankheitsgeschichte mit unzureichender Blutzuckereinstellung haben Insulin-erfahrene Erwachsene (im Vergleich zu Insulin-naiven Erwachsenen) üblicherweise ein weiter erhöhtes Risiko für diabetesassoziierte Komplikationen. Es ist daher besonders wichtig für diese Patienten, eine angemessene Blutzuckereinstellung zu erreichen [11].

Um den Blutzucker adäquat zu kontrollieren, ist laut NVL bei diesen Patienten als letzte Stufe die Eskalation der Insulintherapie vorgesehen [6]. Es stehen verschiedene Basalinsuline (inkl. Insulinanaloga) als Bestandteil der Eskalation der Insulintherapie zur Verfügung. Jedoch müssen diese Basalinsuline 1 bis 2  $\times$  täglich injiziert werden.

Bei dem Basalinsulin Insulin icodec wird durch die pharmakologischen und pharmakokinetischen Eigenschaften eine gleichmäßige Wirksamkeit hinsichtlich der Blutzuckerkontrolle über den Zeitraum von jeweils einer Woche und eine gute Sicherheit gewährleistet [28]. Dadurch ist nur eine Injektion pro Woche erforderlich. So ermöglicht Insulin icodec eine verbesserte Therapieadhärenz und -persistenz.

Daher kann bei einer mit anderen Basalinsulinen vergleichbaren Wirkung auf den Blutzuckerspiegel eine langfristig bessere Blutzuckerkontrolle bei gleichbleibender Sicherheit erwartet werden. Entsprechend können diabetesassoziierte Komplikationen (z. B. Retinopathie, Nephropathie, Neuropathie, Koronare Herzkrankheit, Myokardinfarkt und Schlaganfall) reduziert werden.

### **Fazit zum therapeutischen Bedarf**

Trotz verschiedenster Therapieoptionen gehört T2DM zu den größten gesundheitlichen Herausforderungen weltweit. Die leitliniengerechte Therapie von T2DM folgt einer stufenweisen Anpassung der Therapie, sofern keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht wird. Die Eskalation der Insulintherapie in Form einer ICT als letzte Stufe für Insulin-erfahrene Erwachsene stellt Patienten und/oder Hilfspersonen durch die hohe Komplexität vor große Herausforderungen und belastet sie sehr. Dies kann die Therapieadhärenz und -persistenz beeinträchtigen, was wiederum den kurzfristigen Therapieerfolg v. a. im Sinne der adäquaten Blutzuckereinstellung reduziert. Entsprechend sinkt auch der langfristige Therapieerfolg – das Risiko von Begleit- und Folgekomplikationen ist erhöht und die Lebenserwartung verkürzt.

Aufgrund der nur 1  $\times$  wöchentlichen Gabe (statt der üblichen 1 bis 2  $\times$  täglichen Gabe, d. h. 7 bis 14 Gaben wöchentlich bei bisherigen Basalinsulinen) kann Insulin icodec die Therapieadhärenz und -persistenz der Insulinbehandlung verbessern.

Die Komplexität der Insulinbehandlung und somit die Belastung der Patienten und/oder Hilfspersonen kann durch den Wegfall der meist bedtime verabreichten Basalinsulingabe reduziert werden. Insgesamt wird dadurch eine adäquate Blutzuckerkontrolle sichergestellt.

Somit kann Insulin icodec den therapeutischen Bedarf decken. Langfristig könnten so durch Insulin icodec diabetesassoziierte Komplikationen reduziert werden.

### **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.*

Das zugelassene Anwendungsgebiet von Insulin icodec ist sehr weit gefasst (Erwachsene mit Diabetes mellitus), jedoch sind die durch den G-BA mit der zVT festgelegten Teilpopulationen sehr spezifisch (siehe Abschnitt 3.1) [16]. Die Teilpopulationen b1 und b2 stellen im vorliegenden Dossier (Module 3 B und 4 B) die beiden definierten Zielpopulationen dar (siehe Abschnitt 3.2.1). Die Anzahl der Patienten in den beiden Zielpopulationen von Insulin icodec wird im vorliegenden Modul nicht auf Basis der Prävalenz und Inzidenz der Grunderkrankung Diabetes mellitus hergeleitet. Die Herleitung erfolgt stattdessen auf Grundlage von früheren Nutzenbewertungen (siehe Abschnitt 3.2.4).

In epidemiologischen Studien oder Berichten wird häufig nicht nach Diabetesform unterschieden, es werden unterschiedliche Einschränkungen zum Alter vorgenommen und/oder die Angaben basieren auf unterschiedlichen Erhebungsgrundlagen [1, 2, 29]. Angaben zur Therapieeskalation, die der in den Zielpopulationen von Insulin icodec entsprechen würde, sind ebenfalls nicht vorhanden. Nachfolgend werden zur Übersicht und zur Einordnung ausgewählte epidemiologische Angaben zur Grunderkrankung zusammengefasst.

Im Deutschen Gesundheitsbericht Diabetes 2024 wird eine Anzahl von 8,9 Millionen Menschen mit T2DM in Deutschland im Jahr 2024 angegeben [29]. Es wird außerdem von einer hohen Anzahl von mindestens 2 Millionen Menschen mit undiagnostiziertem T2DM ausgegangen. In der aktuellen Ausgabe des Atlas der International Diabetes Federation (IDF) wird für Erwachsene von 20 bis 79 Jahren für Deutschland eine Zahl von über 6 Millionen mit diagnostiziertem Diabetes und ca. 1,3 Millionen mit undiagnostiziertem Diabetes angegeben [1]. Zusätzlich gibt der IDF-Atlas eine Diabetesprävalenz für Erwachsene von 20 bis 79 Jahren mit 10,0 % an, die altersadjustierte Prävalenz beträgt laut IDF-Atlas 6,9 %. Bei den Angaben wird nicht nach der Diabetesform unterschieden. Es wird jedoch berichtet, dass T2DM weltweit 90 % der Diabetesfälle ausmacht. Daraus wäre für Deutschland eine Anzahl von ca. 5,6 Millionen Erwachsenen im Alter von 20 bis 79 Jahren mit T2DM anzunehmen. Im Bericht der nationalen Diabetes Surveillance 2019 des Robert Koch-Instituts (RKI) wird die Prävalenz des diagnostizierten Diabetes in der Bevölkerungsgruppe der 18- bis 79-Jährigen im Jahr 2010 mit 7,2 % beziffert und die Prävalenz des undiagnostizierten Diabetes mit 2,0 % [2]. Über 560.000 gesetzlich krankenversicherte Erwachsene erkrankten im Jahr 2012 neu an Diabetes.

Die heterogenen Angaben zur Prävalenz und Inzidenz des T2DM erlauben keine klare Herleitung der Patientenzahlen, insbesondere gilt dies für die beiden Zielpopulationen von Insulin icodec (Insulin-erfahrene Erwachsene mit T2DM ohne oder mit kardiovaskulärer Erkrankung). Ableiten lässt sich lediglich das Ausmaß der Erkrankung insgesamt: in Deutschland sind ca. 10 % der erwachsenen Bevölkerung von T2DM betroffen. Trotz der Bedeutung der Erkrankung ist die Datenlage zur Prävalenz und Inzidenz von Diabetes mellitus in Deutschland auch aus Sicht des G-BA eingeschränkt und nicht einheitlich [30, 31]. Entsprechend wird die Anzahl der Patienten in den Zielpopulationen von Insulin icodec auf Grundlage von früheren Nutzenbewertungen hergeleitet (siehe Abschnitt 3.2.4).

*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.*

Sichere Aussagen zur Entwicklung der Prävalenz und Inzidenz sind durch die heterogenen Datenquellen nicht zu treffen. So berichten einige Quellen von einer Inzidenzabnahme [2, 32] und andere von einer Zunahme [1, 33]. Eine erwartete Inzidenzzunahme kann gegebenenfalls auf eine bessere und frühere Diagnostik und somit auf den Rückgang der undiagnostizierten Fälle zurückzuführen sein [2]. Eine Zunahme der Diabetesprävalenz scheint daher insgesamt wahrscheinlich, jedoch ist das Ausmaß der Zunahme innerhalb der nächsten 5 Jahre nicht quantifizierbar. Eine Schätzung des Ausmaßes von T2DM in der erwachsenen Bevölkerung ist in Tabelle 3-1 dargestellt.

Tabelle 3-1: Geschätzte Entwicklung der Prävalenz von Erwachsenen mit T2DM

Jahr	Geschätzte Prävalenz Erwachsener mit T2DM an der Gesamtbevölkerung <sup>1, 2</sup>
2023	10 %
2024	10 %
2025	10 %
2026	10 %
2027	10 %
2028	10 %
2029	10 %

1: Prävalenzschätzungen beruhen auf Angaben aus folgenden Quellen: Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes [29], Atlas der International Diabetes Foundation [1], Bericht der nationalen Diabetes-Surveillance 2019 [2]

2: Aufgrund der heterogenen Datenlage sind Angaben zur Inzidenz mit großer Unsicherheit behaftet und können nicht präzise beziffert werden [1, 2, 30-33]

### 3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-2 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.*

*Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden ([www.bundesgesundheitsministerium.de](http://www.bundesgesundheitsministerium.de)).*

Tabelle 3-2: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)</b>	<b>Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)</b>	<b>Anzahl der GKV- Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)</b>
Insulin icodec		
Teilpopulation b1: Insulin-erfahrene Erwachsene mit T2DM ohne kardiovaskuläre Erkrankung <sup>1</sup>	_ <sup>2</sup>	344.468
Teilpopulation b2: Insulin-erfahrene Erwachsene mit T2DM mit kardiovaskulärer Erkrankung <sup>1</sup>	_ <sup>2</sup>	317.971
<p>1: Auf Grundlage der zVT-Festlegung des G-BA [16] wird die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation im vorliegenden Modul für die 2 Teilpopulationen Insulin-erfahrener Patienten mit T2DM (b1, b2) dargestellt.</p> <p>2: Die Herleitung der Patientenzahlen erfolgt direkt auf Ebene der GKV-Patienten, weshalb nur diese angegeben werden.</p> <p>GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; T2DM: Typ 2 Diabetes mellitus; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie</p>		

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-2 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.*

Prävalenz und Inzidenz des T2DM werden sehr heterogen berichtet. Daher ist insbesondere die Datenlage für die vom G-BA festgelegten Teilpopulationen im Anwendungsgebiet von Insulin icodec unzureichend. Aus diesem Grund wird zur Bestimmung der Anzahl der Patienten in der GKV in den Zielpopulationen von Insulin icodec auf Angaben aus früheren Nutzenbewertungen zurückgegriffen. So wird nachfolgend zunächst die Patientenzahl aus dem Addendum des IQWiG zur Dossierbewertung von Ertugliflozin (im Folgenden Addendum für Ertugliflozin) herangezogen [17]. Dieses Vorgehen ist sachgerecht, da auch der G-BA in vorangegangenen Nutzenbewertungsverfahren die Größe der Zielpopulationen bei Arzneimitteln zur Behandlung des T2DM auf dieser Grundlage festgelegt hat [31, 34-36]. Nachfolgend werden die beiden Zielpopulationen von Insulin icodec in 2 Schritten hergeleitet: in Schritt 1 wird die Anzahl Insulin-erfahrener Erwachsener mit T2DM in der GKV dargelegt, in Schritt 2 wird nach Patienten ohne bzw. mit kardiovaskulärer Erkrankung differenziert.

**Schritt 1: Anzahl Insulin-erfahrener Erwachsener mit T2DM in der GKV**

Aus den Angaben im Addendum für Ertugliflozin [17] ergibt sich für Insulin-erfahrene Erwachsene mit T2DM unabhängig von einer kardiovaskulären Erkrankung eine Patientenzahl von **662.439** in der GKV. Diese Angabe stellt trotz möglicher Einschränkungen die bestmögliche Datengrundlage dar und wird daher im vorliegenden Modul verwendet.

Im Addendum für Ertugliflozin wird auf die Daten des IQWiG-Arbeitspapiers referenziert. Die Angaben im IQWiG-Arbeitspapier basieren auf Daten des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) aus dem Beobachtungsjahr 2013, die an das IQWiG übermittelt wurden. 67.159.753 Versicherte in der GKV bildeten die Grundgesamtheit. Durch Ausschluss von Menschen, die die Einschlusskriterien (Diagnose eines Diabetes mellitus, Verordnung eines antidiabetischen Wirkstoffs und keine Ausschlussdiagnose) nicht erfüllten, wurden Menschen mit T2DM identifiziert. Anschließend wurde die Gesamtzahl an Patienten mit medikamentöser Therapie ermittelt und dann eine Unterteilung nach Medikationsgruppen vorgenommen [37]. Dabei gab es verschiedene Validierungsstufen, wobei sich bisherige Nutzenbewertungsverfahren auf Angaben der Validierungsstufe 3 (eine bestätigte Verordnung innerhalb eines Zeitfensters von 180 Tagen vor der individuell letzten Verordnung) bezogen [17, 31]. Die Anzahl Insulin-erfahrener Erwachsener basiert auf der Anzahl der Patienten in der nächsthöheren Therapiestufe. D. h. es werden Patienten erfasst, die eine Basal-Bolus-Insulintherapie (unabhängig von der Therapieform) mit oder ohne einem zusätzlichen NIAD erhalten haben. Die Angaben der Patientenzahlen nach Medikation beziehen sich auf Erwachsene (Menschen, die 18 Jahre und älter sind). Die Daten werden als valide angesehen und die Darstellung entspricht auch dem Vorgehen des Nutzenbewertungsverfahrens von Ertugliflozin [17, 35, 36].

**Schritt 2: Differenzierte Angabe der Anzahl Erwachsener mit T2DM ohne oder mit kardiovaskulärer Erkrankung in der GKV**

Obwohl Patienten mit kardiovaskulärer Erkrankung eine äußerst relevante Population im Anwendungsgebiet T2DM darstellen, ist die Datenlage bezüglich des Anteils dieser Patienten auch aus Sicht des IQWiG und des G-BA sehr begrenzt [17, 38].

Basierend auf der Auswertung zu GKV-Routinedaten aus dem Nutzendossier zu Semaglutid (Nutzenbewertung D-597), ergibt sich ein Anteil von Erwachsenen mit T2DM mit kardiovaskulärer Erkrankung von **48 %** [39]. Datenbasis der GKV-Routinedatenanalyse war die Forschungsdatenbank des Instituts für angewandte Gesundheitsforschung Berlin (InGef), die die Daten von ca. 4 Millionen GKV-Versicherten aus ca. 70 verschiedenen Krankenkassen enthält. Nach Ausschluss von Menschen, die nicht den Einschlusskriterien entsprachen (durchgehende Beobachtbarkeit von 01.01.2014 bis 31.12.2016, nicht im Jahr 2016 verstorben; nicht im Beobachtungszeitraum geboren), wurden die Menschen mit T2DM und mindestens einer Verschreibung für ein diabetesspezifisches Medikament identifiziert.

Anschließend wurden die Menschen mit kardiovaskulärer Erkrankung ausgewählt (definiert als ICD-10-Codes (ICD: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems) folgender Erkrankungen: Myokardinfarkt, Schlaganfall oder transitorische ischämische Attacke, Verschluss und Stenose präzerebraler Arterien ohne resultierenden Hirninfarkt/kardiovaskuläre Stenosingen, symptomatische Koronare Herzkrankheit, asymptomatische kardiale Ischämie, Herzinsuffizienz, Revaskularisierung und chronische Nierenerkrankheit) [39]. Entsprechend resultiert ein Anteil von Erwachsenen mit T2DM ohne kardiovaskuläre Erkrankung von **52 %**.

Um die Einteilung nach kardiovaskulärer Erkrankung für Insulin-erfahrene Erwachsene mit T2DM in der GKV vorzunehmen, wird die Patientenzahl aus Schritt 1 (662.439 Patienten) mit den Anteilen der Patienten ohne (52 %) bzw. mit (48 %) kardiovaskulärer Erkrankung aus Schritt 2 multipliziert. Es ergibt sich für die Zielpopulation b1 eine Patientenzahl von **344.468** Insulin-erfahrenen Erwachsenen mit T2DM ohne kardiovaskuläre Erkrankung ( $662.439 \times 52 \%$ ). Für die Zielpopulation b2 Insulin-erfahrene Erwachsene mit T2DM mit kardiovaskulärer Erkrankung beträgt die Patientenzahl **317.971** ( $662.439 \times 48 \%$ ).

### 3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-3 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 3-3: 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 <sup>1</sup>	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Insulin icodec	Patientengruppe entsprechend Zielpopulation b1 (Insulin-erfahrene Erwachsene mit T2DM ohne kardiovaskuläre Erkrankung)	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen	344.468
	Patientengruppe entsprechend Zielpopulation b2 (Insulin-erfahrene Erwachsene mit T2DM mit kardiovaskulärer Erkrankung)	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen	317.971

1: Bezeichnung der 2 Zielpopulationen Insulin-erfahrener Erwachsener mit T2DM (b1, b2) auf Grundlage der Festlegung der zVT des G-BA [16], siehe Abschnitt 3.2.1.  
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; T2DM: Typ 2 Diabetes mellitus; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie

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

Die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entsprechen den Zielpopulationen. Das Ausmaß des Zusatznutzens entstammt Abschnitt 4.4.2 in Modul 4 B. Die Anzahl der Patienten in der GKV für die vorliegenden Zielpopulationen wurde vorangegangenen Nutzenbewertungsverfahren entnommen. Die Quantifizierung des Anteils der Patienten mit kardiovaskulärer Erkrankung bezieht sich auf die GKV-Routinedatenanalyse aus dem Nutzendossier zu Semaglutid (Nutzenbewertung D-597).

### **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.*

Eine orientierende Literaturrecherche wurde durchgeführt, um Fachartikel und Leitlinien für die Beschreibung der Erkrankung und der bisherigen Therapieoptionen zu identifizieren.

Zur Charakterisierung der Zielpopulation wurden Informationen aus der Fachinformation und der Niederschrift zum Beratungsgespräch mit dem G-BA herangezogen.

Die Herleitung der Größe der Zielpopulationen erfolgt auf der Grundlage vorangegangener Nutzenbewertungsverfahren. Aufgrund der hohen allgemeinen Akzeptanz dieser Daten wurde keine ergänzende Literaturrecherche durchgeführt. Referenzen für die Darstellung von Prävalenz und Inzidenz wurden beispielhaft ausgewählt.

### 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) (2021): IDF Diabetes Atlas 2021 10th edition. [Zugriff: 16.6.2023]. URL: <https://diabetesatlas.org/atlas/tenth-edition/>.
2. Robert Koch-Institut (RKI) (2019): Bericht der Nationalen Diabetes-Surveillance 2019 - Diabetes in Deutschland. [Zugriff: 31.05.2023]. URL: [https://diabsurv.rki.de/SharedDocs/downloads/DE/DiabSurv/diabetesbericht2019.pdf?\\_\\_blob=publicationFile&v=12#download=1](https://diabsurv.rki.de/SharedDocs/downloads/DE/DiabSurv/diabetesbericht2019.pdf?__blob=publicationFile&v=12#download=1).
3. Emerging Risk Factors Collaboration (ERFC) (2023): Life expectancy associated with different ages at diagnosis of type 2 diabetes in high-income countries: 23 million person-years of observation. *Lancet Diabetes Endocrinol*; 11(10):731-42.
4. Duncan BB, Schmidt MI (2023): Many years of life lost to young-onset type 2 diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol*; 11(10):709-10.
5. Tomic D, Morton JI, Chen L, Salim A, Gregg EW, Pavkov ME, et al. (2022): Lifetime risk, life expectancy, and years of life lost to type 2 diabetes in 23 high-income jurisdictions: a multinational, population-based study. *Lancet Diabetes Endocrinol*; 10(11):795-803.
6. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) (2023): Nationale VersorgungsLeitlinie Typ-2-Diabetes Langfassung, Version 3.0. [Zugriff: 02.06.2024]. URL: <https://www.leitlinien.de/themen/diabetes/pdf/diabetes-vers3-0.pdf>.
7. Kellerer M, Häring H-U (2011): Epidemiologie, Ätiologie und Pathogenese des Typ-2-Diabetes. In: *Diabetologie in Klinik und Praxis*. 73-84.
8. Boer GA, Holst JJ (2020): Incretin Hormones and Type 2 Diabetes-Mechanistic Insights and Therapeutic Approaches. *Biology (Basel)*; 9(12):473.
9. D'Alessio D (2011): The role of dysregulated glucagon secretion in type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*; 13 (Suppl 1):126-32.
10. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) (2009): Therapieempfehlung der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Diabetes Mellitus. *Arzneiverordnung in der Praxis*; 36, Sonderheft 1.
11. Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG), (diabetesDE) DDH (2022): Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes 2023 - Die Bestandsaufnahme. [Zugriff: 04.09.2023]. URL: [https://www.ddg.info/fileadmin/user\\_upload/Gesundheitsbericht\\_2023\\_gesamt\\_offene\\_Datei.pdf](https://www.ddg.info/fileadmin/user_upload/Gesundheitsbericht_2023_gesamt_offene_Datei.pdf).

12. Mulac K (2005): Pathomechanismen der Atherosklerose bei Diabetes mellitus. *Journal für Kardiologie*; 12(1-2):9-14.
13. Dokken BB (2008): The pathophysiology of cardiovascular disease and diabetes: beyond blood pressure and lipids. *Diabetes Spectrum*; 21(3):160-5.
14. Perna L, Thien-Seitz U, Ladwig KH, Meisinger C, Mielck A (2010): Socio-economic differences in life expectancy among persons with diabetes mellitus or myocardial infarction: results from the German MONICA/KORA study. *BMC public health*; 10:135.
15. Janka HU (2011): Allgemeiner Überblick über Gefäßkrankheiten bei Diabetes mellitus. In: *Diabetologie in Klinik und Praxis*. 354-64.
16. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2022): Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV; Beratungsanforderung 2022-B-142 - VERTRAULICH.
17. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2022): IQWiG-Berichte – Nr. 1345; Ertugliflozin (Diabetes mellitus Typ 2) – Addendum zum Auftrag A21-158. [Zugriff: 12.07.2023]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5565/2022-05-19\\_Addendum\\_IQWiG\\_Ertugliflozin\\_D-756.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5565/2022-05-19_Addendum_IQWiG_Ertugliflozin_D-756.pdf).
18. Landgraf R, Aberle J, Birkenfeld AL, Gallwitz B, Kellerer M, Klein HH, et al. (2023): Therapie des Typ-2-Diabetes. *Die Diabetologie*; 19(5):658-97.
19. American Diabetes Association (ADA) (2024): 6. Glycemic Goals and Hypoglycemia: Standards of Care in Diabetes-2024. *Diabetes Care*; 47(Suppl 1):S111-S25.
20. Das Diabetesinfoportal (diabinfo) (2023): Übersicht über Insulinpräparate nach Wirkdauer. [Zugriff: 18.10.2023]. URL: [https://www.diabinfo.de/fileadmin/diabinfo/Fachkreise/Fuer\\_Sie\\_bereitgestellt/did\\_factsheet\\_insuline\\_230928.pdf](https://www.diabinfo.de/fileadmin/diabinfo/Fachkreise/Fuer_Sie_bereitgestellt/did_factsheet_insuline_230928.pdf).
21. Carls G, Huynh J, Tuttle E, Yee J, Edelman SV (2017): Achievement of Glycated Hemoglobin Goals in the US Remains Unchanged Through 2014. *Diabetes Ther*; 8(4):863-73.
22. Hart JT (1992): Rule of halves: implications of increasing diagnosis and reducing dropout for future workload and prescribing costs in primary care. *Br J Gen Pract*; 42(356):116-9.
23. Mannucci E, Monami M, Dicembrini I, Piselli A, Porta M (2014): Achieving HbA1c targets in clinical trials and in the real world: a systematic review and meta-analysis. *J Endocrinol Invest*; 37(5):477-95.
24. Smith WC, Lee AJ, Crombie IK, Tunstall-Pedoe H (1990): Control of blood pressure in Scotland: the rule of halves. *BMJ*; 300(6730):981-3.
25. Guerci B, Chanan N, Kaur S, Jasso-Mosqueda JG, Lew E (2019): Lack of Treatment Persistence and Treatment Nonadherence as Barriers to Glycaemic Control in Patients with Type 2 Diabetes. *Diabetes Ther*; 10(2):437-49.
26. Evans M, Engberg S, Faurby M, Fernandes J, Hudson P, Polonsky W (2022): Adherence to and persistence with antidiabetic medications and associations with clinical and economic outcomes in people with type 2 diabetes mellitus: A systematic literature review. *Diabetes Obes Metab*; 24(3):377-90.
27. Peyrot M, Barnett AH, Meneghini LF, Schumm-Draeger PM (2012): Insulin adherence behaviours and barriers in the multinational Global Attitudes of Patients and Physicians in Insulin Therapy study. *Diabet Med*; 29(5):682-9.

28. Nishimura E, Pridal L, Glendorf T, Hansen BF, Hubalek F, Kjeldsen T, et al. (2021): Molecular and pharmacological characterization of insulin icodec: a new basal insulin analog designed for once-weekly dosing. *BMJ Open Diabetes Res Care*; 9(1):e002301.
29. Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG), Deutsche Diabetes Hilfe (diabetesDE) (2023): Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes 2024 - Die Bestandsaufnahme. [Zugriff: 08.03.2024]. URL: [https://www.ddg.info/fileadmin/user\\_upload/Gesundheitsbericht\\_2024\\_Endversion.pdf](https://www.ddg.info/fileadmin/user_upload/Gesundheitsbericht_2024_Endversion.pdf).
30. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2019): 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 Dapagliflozin (Neubewertung aufgrund neuer Wissenschaftlicher Erkenntnisse (Diabetes mellitus Typ 2)). [Zugriff: 03.09.2023]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6237/2919-12-19\\_AM-RL-XII\\_Dapagliflozin\\_D-461\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6237/2919-12-19_AM-RL-XII_Dapagliflozin_D-461_TrG.pdf).
31. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2021): 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) Semaglutid (Diabetes mellitus Typ 2). [Zugriff: 03.09.2023]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7455/2021-04-15\\_AM-RL-XII\\_Semaglutid\\_D-597\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7455/2021-04-15_AM-RL-XII_Semaglutid_D-597_TrG.pdf).
32. Goffrier B, Schulz M, Bätzing-Feigenbaum J (2017): Administrative Prävalenzen und Inzidenzen des Diabetes mellitus von 2009 bis 2015. *Versorgungsatlas-Bericht Nr. 17/03*; Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland (Zi). [Zugriff: 07.09.2023]. URL: <https://www.versorgungsatlas.de/themen/alle-analysen-nach-datum-sortiert/?tab=6&uid=79>.
33. Tönnies T, Rockl S, Hoyer A, Heidemann C, Baumert J, Du Y, et al. (2019): Projected number of people with diagnosed Type 2 diabetes in Germany in 2040. *Diabet Med*; 36(10):1217-25.
34. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2021): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Semaglutid (Diabetes mellitus Typ 2). [Zugriff: 03.09.2023]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4791/2021-04-15\\_AM-RL-XII\\_Semaglutid\\_D-597\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4791/2021-04-15_AM-RL-XII_Semaglutid_D-597_BAnz.pdf).
35. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2022): 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) Ertugliflozin (Diabetes mellitus Typ 2). [Zugriff: 03.09.2023]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8511/2022-05-19\\_AM-RL-XII\\_Ertugliflozin\\_D-756\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8511/2022-05-19_AM-RL-XII_Ertugliflozin_D-756_TrG.pdf).
36. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2022): 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) Ertugliflozin (Diabetes mellitus Typ 2). [Zugriff: 03.09.2023]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5429/2022-05-19\\_AM-RL-XII\\_Ertugliflozin\\_D-756\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5429/2022-05-19_AM-RL-XII_Ertugliflozin_D-756_BAnz.pdf).

37. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2019): IQWiG-Berichte – Nr. 763; Bestimmung der GKV-Zielpopulation für die Indikation Diabetes mellitus Typ 2 mittels GKV-Routinedaten. [Zugriff: 05.07.2023]. URL: [https://www.iqwig.de/download/ga16-03\\_routinedaten-bei-diabetes-mellitus-typ-2\\_arbeitspapier\\_v1-1.pdf](https://www.iqwig.de/download/ga16-03_routinedaten-bei-diabetes-mellitus-typ-2_arbeitspapier_v1-1.pdf).
38. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2016): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Empagliflozin. [Zugriff: 03.09.2023]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3955/2016-09-01\\_AM-RL-XII\\_Empagliflozin\\_D-214\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3955/2016-09-01_AM-RL-XII_Empagliflozin_D-214_TrG.pdf).
39. Novo Nordisk Pharma GmbH (2020): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Semaglutid (Rybelsus®/Ozempic®); Modul 3 E; Zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus und hohem kardiovaskulärem Risiko. [Zugriff: 05.09.2023]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4106/2020-10-26\\_Modul3E\\_Semaglutid.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4106/2020-10-26_Modul3E_Semaglutid.pdf).

### 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 3-14 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 Tabelle 3-4 bis Tabelle 3-14 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

#### Vorbemerkung

In Abschnitt 3.1 dieses Moduls wurde die Herleitung der zVT für Insulin icodec dargelegt und die Umsetzung entsprechend begründet.

Folglich werden in diesem Abschnitt auf Seiten der zVT die Jahrestherapiekosten für die nachfolgenden Humaninsulinregime, plus NIAD, dargestellt:

b1) Insulin-erfahrene Erwachsene mit T2DM ohne kardiovaskuläre Erkrankung:

- ICT oder
- ICT + Metformin oder
- ICT + Dulaglutid

b2) Insulin-erfahrene Erwachsene mit T2DM mit kardiovaskulärer Erkrankung<sup>3</sup>:

- ICT + Metformin + Empagliflozin oder
- ICT + Metformin + Dapagliflozin oder
- ICT + Metformin + Liraglutid

Auf Seiten des zu bewertenden Arzneimittels Insulin icodec, als langwirksames Insulin-analogon, wird im Rahmen der Eskalation der Insulintherapie für die Teilpopulation b1 eine Kombinationstherapie aus Insulin icodec mit Humaninsulin [Bolusinsulin] – beispielhaft für die Kombinationstherapie aus Insulin icodec mit Humaninsulin [Bolusinsulin] und ggf. einem bisher angewendeten NIAD – dargestellt.

---

<sup>3</sup> Novo Nordisk folgt hiermit der Leitlinienempfehlung [1] für die Behandlung von Insulin-erfahrenen Erwachsenen mit T2DM mit kardiovaskulärer Erkrankung (Teilpopulation b2) und der im G-BA-Beschluss zu Tirzepatid (D-987) neu festgelegten zVT für diese Teilpopulation [2]. In der Niederschrift zur Beratungsanforderung zu Insulin icodec (2022-B-142) legte der G-BA für die Teilpopulation b2 folgende, nun veraltete, zVT fest: Eskalation der Insulintherapie (CT ggf. + Metformin oder Empagliflozin oder Liraglutid oder Dapagliflozin, bzw. ICT) [3].

Für die Teilpopulation b2 wird im Rahmen der Eskalation der Insulintherapie eine Kombinationstherapie aus Insulin icodec mit Humaninsulin [Bolusinsulin], Metformin und Empagliflozin – beispielhaft für die Kombinationstherapie aus Insulin icodec mit Humaninsulin [Bolusinsulin], Metformin und einem SGLT2-Inhibitor oder GLP-1-RA – dargestellt. Dieses Vorgehen erfolgt analog zur Darstellungsweise des G-BA in dem Beschluss über die Nutzenbewertung zum Wirkstoff Insulin degludec D-405 [4].

### 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-4 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.*

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

Tabelle 3-4: 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)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
<b>Teilpopulation b1: Insulin-erfahrene Erwachsene mit T2DM ohne kardiovaskuläre Erkrankung</b>				
<b>Zu bewertendes Arzneimittel: Insulin icodec + Humaninsulin [Bolusinsulin]<sup>a</sup></b>				
Insulin icodec (Awiqli®)	Teilpopulation b1	kontinuierlich, 1 × wöchentlich	52,1	1
Humaninsulin [Bolusinsulin]	Teilpopulation b1	kontinuierlich, 3 × täglich	1.095	0,33
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie: Eskalation der Insulintherapie (ICT oder ICT + Metformin oder ICT + Dulaglutid)</b>				
Humaninsulin [Basalinsulin]	Teilpopulation b1	kontinuierlich, 2 × täglich	730	0,5
Humaninsulin [Bolusinsulin]	Teilpopulation b1	kontinuierlich, 3 × täglich	1.095	0,33
Metformin	Teilpopulation b1	kontinuierlich, 2 – 3 × täglich	730 – 1.095	0,33 – 0,5
Dulaglutid (Trulicity®)	Teilpopulation b1	kontinuierlich, 1 × wöchentlich	52,1	1
<b>Teilpopulation b2: Insulin-erfahrene Erwachsene mit T2DM mit kardiovaskulärer Erkrankung</b>				
<b>Zu bewertendes Arzneimittel: Insulin icodec + Humaninsulin [Bolusinsulin] + Metformin + Empagliflozin<sup>b</sup></b>				
Insulin icodec (Awiqli®)	Teilpopulation b2	kontinuierlich, 1 × wöchentlich	52,1	1
Humaninsulin [Bolusinsulin]	Teilpopulation b2	kontinuierlich, 3 × täglich	1.095	0,33
Metformin	Teilpopulation b2	kontinuierlich, 2 – 3 × täglich	730 – 1.095	0,33 – 0,5
Empagliflozin (Jardiance®)	Teilpopulation b2	kontinuierlich, 1 × täglich	365	1
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie: Eskalation der Insulintherapie (ICT + Metformin + Empagliflozin oder ICT + Metformin + Dapagliflozin oder ICT + Metformin + Liraglutid)</b>				
Humaninsulin [Basalinsulin]	Teilpopulation b2	kontinuierlich, 2 × täglich	730	0,5
Humaninsulin [Bolusinsulin]	Teilpopulation b2	kontinuierlich, 3 × täglich	1.095	0,33
Metformin	Teilpopulation b2	kontinuierlich, 2 – 3 × täglich	730 – 1.095	0,33 – 0,5
Empagliflozin (Jardiance®)	Teilpopulation b2	kontinuierlich, 1 × täglich	365	1

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Dapagliflozin (Forxiga®)	Teilpopulation b2	kontinuierlich, 1 × täglich	365	1
Liraglutid (Victoza®)	Teilpopulation b2	kontinuierlich, 1 × täglich	365	1

a: Beispielhaft für die Kombinationstherapie aus Insulin icodec mit Humaninsulin [Bolusinsulin] und ggf. einem bisher angewendeten NIAD im Rahmen der Eskalation der Insulintherapie ist die Kombinationstherapie aus Insulin icodec mit Humaninsulin [Bolusinsulin] aufgeführt.

b: Beispielhaft für die Kombinations-therapie aus Insulin icodec mit Humaninsulin [Bolusinsulin], Metformin und einem SGLT2-Inhibitor oder GLP-1-RA im Rahmen der Eskalation der Insulintherapie ist die Kombinationstherapie aus Insulin icodec mit Humaninsulin [Bolusinsulin], Metformin und Empagliflozin aufgeführt.

GLP-1-RA: Glucagon-like Peptide 1 Rezeptoragonist; ICT: Intensivierte konventionelle Insulintherapie (Intensified Conventional Therapy); NIAD: Nicht-Insulin-Antidiabetika; SGLT2: Natrium-Glucose-Cotransporter-2 (Sodium Glucose Cotransporter-2); T2DM: Typ 2 Diabetes mellitus

*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.*

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-4 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Auf Basis der jeweiligen Fachinformationen sind in Tabelle 3-4 der Behandlungsmodus, die Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen für das zu bewertende Arzneimittel Insulin icodec [5] sowie für die in Abschnitt 3.1.1 dargelegte zVT je Teilpopulation abgebildet [6-11].

Vor dem Hintergrund, dass T2DM eine chronische Erkrankung ist, die eine kontinuierliche antidiabetische Therapie erfordert, wird für die Berechnung der Jahrestherapiekosten eine Dauertherapie bezogen auf ein Jahr als Behandlungsdauer zugrunde gelegt. Dieses Vorgehen erfolgt analog zu vorherigen Nutzenbewertungsbeschlüssen des G-BA in der Indikation T2DM [4]. Berücksichtigt wird im Zusammenhang mit dem Behandlungsmodus die Erhaltungstherapie. Von einer Darstellung anfänglicher Titrationsphasen wird aufgrund der Chronizität der Erkrankung abgesehen.

Nachfolgend wird der Behandlungsmodus je Präparat, das auf Seiten des zu bewertenden Arzneimittels bzw. auf Seiten der zVT berücksichtigt wird, dargestellt. Sofern bei Insulin-erfahrenen Patienten keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht wird, muss eine Eskalation der Insulintherapie erfolgen. Die letzte Eskalationsstufe stellt die ICT, eine Insulintherapie aus langwirkendem Basalinsulin und prandialem Bolusinsulin, dar.

Für Teilpopulation b1 wird Insulin icodec exemplarisch in Kombination mit Humaninsulin [Bolusinsulin] gegenüber einer ICT, ggf. in Kombination mit Metformin oder Dulaglutid, dargestellt. Für Teilpopulation b2 wird Insulin icodec exemplarisch in Kombination mit Humaninsulin [Bolusinsulin], Metformin und Empagliflozin gegenüber einer ICT in Kombination mit Metformin und Empagliflozin oder Dapagliflozin oder Liraglutid dargestellt.

Die angestrebten Blutzuckerspiegel und die Insulindosierschemata (Menge und Applikationszeitpunkt) sind an den Bedarf jedes Patienten anzupassen und auf die Ernährung des Patienten, seine körperliche Aktivität und seine Lebensweise abzustimmen.

### ***Behandlungsmodus von Insulin icodec (Awiqli®)***

Die Behandlung mit Insulin icodec erfolgt laut Fachinformation 1 × wöchentlich subkutan. Es wird empfohlen, das langwirksame Insulinanalogon Insulin icodec jeweils am gleichen Wochentag zu verabreichen. Die wöchentliche Verabreichung geht mit 52,1 Behandlungen (= 365 Tage / 7 Tage) und einer Behandlungsdauer von jeweils einem Tag einher.

Im Zusammenhang mit der Behandlung von T2DM kann der Wirkstoff Insulin icodec als Monotherapie oder in Kombination mit oralen Antidiabetika, GLP-1-RA oder Humaninsulin [Bolusinsulin] angewendet werden [5].

### ***Behandlungsmodus von Humaninsulin [Basalinsulin]***

Im Rahmen einer ICT wird eine 2 × tägliche Applikation von Humaninsulin [Basalinsulin] als Behandlungsmodus angenommen, auch wenn die Applikationshäufigkeit bei den einzelnen Patienten abweichen kann [1].

### ***Behandlungsmodus von Humaninsulin [Bolusinsulin]***

Die Verabreichung von Humaninsulin [Bolusinsulin] innerhalb einer ICT folgt der Annahme von 3 Hauptmahlzeiten. Die folgende Berechnung der Jahrestherapiekosten basiert insofern auf einer 3 × täglichen Applikation [1, 8].

### ***Behandlungsmodus von Metformin***

Gemäß Fachinformation wird initial die Gabe von 500 mg oder 850 mg Metforminhydrochlorid 2 bis 3 × täglich empfohlen. Anschließend sollte die Dosis in Abhängigkeit von den Messungen des Blutzuckerspiegels angepasst werden, wobei eine Tagesdosis von maximal 3.000 mg Metforminhydrochlorid, verteilt auf 3 Einnahmen, nicht zu überschreiten ist. Die empfohlene Tagesdosis von 1.000 bis 3.000 mg Metforminhydrochlorid, verteilt auf 2 bis 3 Gaben täglich, wird innerhalb der Kostenbetrachtung ausschließlich durch die 1.000-mg-Formulierung aufgrund der Angabe zur Teilbarkeit der Filmtabletten in gleiche Dosen in der Fachinformation dargestellt [11].

### ***Behandlungsmodus von Dulaglutid (Trulicity®)***

Für den Wirkstoff Dulaglutid empfiehlt die Fachinformation als Zusatztherapie zu Humaninsulin eine 1 × wöchentliche Dosis von 1,5 mg. Bei Bedarf kann die Dosis auf maximal 4,5 mg wöchentlich gesteigert werden [10].

**Behandlungsmodus von Empagliflozin (Jardiance®)**

Die empfohlene tägliche Dosis beträgt 10 mg Empagliflozin. Basierend auf der Fachinformation kann die Behandlung auf eine Tageshöchstdosis von 25 mg Empagliflozin erhöht werden, um eine engere Blutzuckerkontrolle zu ermöglichen [7].

**Behandlungsmodus von Dapagliflozin (Forxiga®)**

Für den Wirkstoff Dapagliflozin beträgt die empfohlene Dosis 10 mg als tägliche Einmalgabe zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung des T2DM gemäß Fachinformation [6].

**Behandlungsmodus von Liraglutid (Victoza®)**

Entsprechend der Fachinformation wird eine Dosis von 1,2 mg des Wirkstoffs Liraglutid pro Tag empfohlen. Um die Einstellung des Blutzuckerspiegels zu verbessern, kann die Tagesdosis bis auf 1,8 mg Liraglutid erhöht werden. Vorzugsweise sollte Liraglutid jeweils zur gleichen Tageszeit subkutan injiziert werden [9].

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-5 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 3-4). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-5: 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	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
<b>Teilpopulation b1: Insulin-erfahrene Erwachsene mit T2DM ohne kardiovaskuläre Erkrankung</b>			
<b>Zu bewertendes Arzneimittel: Insulin icodec + Humaninsulin [Bolusinsulin]<sup>a</sup></b>			
Insulin icodec (Awiqli®)	Teilpopulation b1	kontinuierlich, 1 × wöchentlich	52,1
Humaninsulin [Bolusinsulin]	Teilpopulation b1	kontinuierlich, 3 × täglich	365
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie: Eskalation der Insulintherapie (ICT oder ICT + Metformin oder ICT + Dulaglutid)</b>			
Humaninsulin [Basalinsulin]	Teilpopulation b1	kontinuierlich, 2 × täglich	365
Humaninsulin [Bolusinsulin]	Teilpopulation b1	kontinuierlich, 3 × 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	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Metformin	Teilpopulation b1	kontinuierlich, 2 – 3 × täglich	365
Dulaglutid (Trulicity®)	Teilpopulation b1	kontinuierlich, 1 × wöchentlich	52,1
<b>Teilpopulation b2: Insulin-erfahrene Erwachsene mit T2DM mit kardiovaskulärer Erkrankung</b>			
<b>Zu bewertendes Arzneimittel: Insulin icodec + Humaninsulin [Bolusinsulin] + Metformin + Empagliflozin<sup>b</sup></b>			
Insulin icodec (Awiqli®)	Teilpopulation b2	kontinuierlich, 1 × wöchentlich	52,1
Humaninsulin [Bolusinsulin]	Teilpopulation b2	kontinuierlich, 3 × täglich	365
Metformin	Teilpopulation b2	kontinuierlich, 2 – 3 × täglich	365
Empagliflozin (Jardiance®)	Teilpopulation b2	kontinuierlich, 1 × täglich	365
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie: Eskalation der Insulintherapie (ICT + Metformin + Empagliflozin oder ICT+ Metformin + Dapagliflozin oder ICT+ Metformin + Liraglutid)</b>			
Humaninsulin [Basalinsulin]	Teilpopulation b2	kontinuierlich, 2 × täglich	365
Humaninsulin [Bolusinsulin]	Teilpopulation b2	kontinuierlich, 3 × täglich	365
Metformin	Teilpopulation b2	kontinuierlich, 2 – 3 × täglich	365
Empagliflozin (Jardiance®)	Teilpopulation b2	kontinuierlich, 1 × täglich	365
Dapagliflozin (Forxiga®)	Teilpopulation b2	kontinuierlich, 1 × täglich	365
Liraglutid (Victoza®)	Teilpopulation b2	kontinuierlich, 1 × täglich	365
<p>a: Beispielhaft für die Kombinationstherapie aus Insulin icodec mit Humaninsulin [Bolusinsulin] und ggf. einem bisher angewendeten NIAD im Rahmen der Eskalation der Insulintherapie ist die Kombinationstherapie aus Insulin icodec mit Humaninsulin [Bolusinsulin] aufgeführt.</p> <p>b: Beispielhaft für die Kombinations-therapie aus Insulin icodec mit Humaninsulin [Bolusinsulin], Metformin und einem SGLT2-Inhibitor oder GLP-1-RA im Rahmen der Eskalation der Insulintherapie ist die Kombinationstherapie aus Insulin icodec mit Humaninsulin [Bolusinsulin], Metformin und Empagliflozin aufgeführt.</p> <p>GLP-1-RA: Glucagon-like Peptide 1 Rezeptoragonist; ICT: Intensivierte konventionelle Insulintherapie (Intensified Conventional Therapy); NIAD: Nicht-Insulin-Antidiabetika; SGLT2: Natrium-Glucose-Cotransporter-2 (Sodium Glucose Cotransporter-2); T2DM: Typ 2 Diabetes mellitus</p> <p>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.</p>			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-6 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 3-6: 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)
<b>Teilpopulation b1: Insulin-erfahrene Erwachsene mit T2DM ohne kardiovaskuläre Erkrankung</b>				
<b>Zu bewertendes Arzneimittel: Insulin icodec + Humaninsulin [Bolusinsulin]<sup>a</sup></b>				
Insulin icodec (Awiqli <sup>®</sup> )	Teilpopulation b1	52,1	$(40\% - 60\%) \times (3,5 \text{ E/kg} - 7,0 \text{ E/kg}^e) = 1,4 \text{ E/kg} - 4,2 \text{ E/kg}^d$	5.667,44 E – 17.002,31 E <sup>c,d</sup> (5,4 – 8,1 PEN <sup>e</sup> )
Humaninsulin [Bolusinsulin]	Teilpopulation b1	365	$(40\% - 60\%) \times (0,5 \text{ IE/kg} - 1,0 \text{ IE/kg}) = 0,2 \text{ IE/kg} - 0,6 \text{ IE/kg}^d$	5.672,1 IE – 17.016,3 IE <sup>d</sup> (18,91 – 56,72 PEN)
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie: Eskalation der Insulintherapie (ICT oder ICT + Metformin oder ICT + Dulaglutid)</b>				
Humaninsulin [Basalinsulin]	Teilpopulation b1	365	$(40\% - 60\%) \times (0,5 \text{ IE/kg} - 1,0 \text{ IE/kg}) = 0,2 \text{ IE/kg} - 0,6 \text{ IE/kg}^d$	5.672,1 IE – 17.016,3 IE <sup>d</sup> (18,91 – 56,72 PEN)
Humaninsulin [Bolusinsulin]	Teilpopulation b1	365	$(40\% - 60\%) \times (0,5 \text{ IE/kg} - 1,0 \text{ IE/kg}) = 0,2 \text{ IE/kg} - 0,6 \text{ IE/kg}^d$	5.672,1 IE – 17.016,3 IE <sup>d</sup> (18,91 – 56,72 PEN)
Metformin	Teilpopulation b1	365	1.000 mg – 3.000 mg	365.000 mg – 1.095.000 mg (365 – 1.095 FTA)
Dulaglutid (Trulicity <sup>®</sup> )	Teilpopulation b1	52,1	1,5 mg – 4,5 mg	78,15 mg – 234,45 mg (52,1 PEN)

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)
<b>Teilpopulation b2: Insulin-erfahrene Erwachsene mit T2DM mit kardiovaskulärer Erkrankung</b>				
<b>Zu bewertendes Arzneimittel: Insulin icodec + Humaninsulin [Bolusinsulin] + Metformin + Empagliflozin<sup>b</sup></b>				
Insulin icodec (Awiqli <sup>®</sup> )	Teilpopulation b2	52,1	$(40\% - 60\%) \times (3,5 \text{ E/kg} - 7,0 \text{ E/kg}^c) = 1,4 \text{ E/kg} - 4,2 \text{ E/kg}^d$	5.667,44 E – 17.002,31 E <sup>c,d</sup> (5,4 – 8,1 PEN <sup>e</sup> )
Humaninsulin [Bolusinsulin]	Teilpopulation b2	365	$(40\% - 60\%) \times (0,5 \text{ IE/kg} - 1,0 \text{ IE/kg}) = 0,2 \text{ IE/kg} - 0,6 \text{ IE/kg}^d$	5.672,1 IE – 17.016,3 IE <sup>d</sup> (18,91 – 56,72 PEN)
Metformin	Teilpopulation b2	365	1.000 mg – 3.000 mg	365.000 mg – 1.095.000 mg (365 – 1.095 FTA)
Empagliflozin (Jardiance <sup>®</sup> )	Teilpopulation b2	365	10 mg – 25 mg	3.650 mg – 9.125 mg (365 FTA)
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie: Eskalation der Insulintherapie (ICT + Metformin + Empagliflozin oder ICT + Metformin + Dapagliflozin oder ICT + Metformin + Liraglutid)</b>				
Humaninsulin [Basalinsulin]	Teilpopulation b2	365	$(40\% - 60\%) \times (0,5 \text{ IE/kg} - 1,0 \text{ IE/kg}) = 0,2 \text{ IE/kg} - 0,6 \text{ IE/kg}^d$	5.672,1 IE – 17.016,3 IE <sup>d</sup> (18,91 – 56,72 PEN)
Humaninsulin [Bolusinsulin]	Teilpopulation b2	365	$(40\% - 60\%) \times (0,5 \text{ IE/kg} - 1,0 \text{ IE/kg}) = 0,2 \text{ IE/kg} - 0,6 \text{ IE/kg}^d$	5.672,1 IE – 17.016,3 IE <sup>d</sup> (18,91 – 56,72 PEN)
Metformin	Teilpopulation b2	365	1.000 mg – 3.000 mg	365.000 mg – 1.095.000 mg (365 – 1.095 FTA)
Empagliflozin (Jardiance <sup>®</sup> )	Teilpopulation b2	365	10 mg – 25 mg	3.650 mg – 9.125 mg (365 FTA)
Dapagliflozin (Forxiga <sup>®</sup> )	Teilpopulation b2	365	10 mg	3.650 mg (365 FTA)
Liraglutid (Victoza <sup>®</sup> )	Teilpopulation b2	365	1,2 mg – 1,8 mg	438 mg – 657 mg (24,33 – 36,5 PEN)
<p>a: Beispielhaft für die Kombinationstherapie aus Insulin icodec mit Humaninsulin [Bolusinsulin] und ggf. einem bisher angewendeten NIAD im Rahmen der Eskalation der Insulintherapie ist die Kombinationstherapie aus Insulin icodec mit Humaninsulin [Bolusinsulin] aufgeführt.</p> <p>b: Beispielhaft für die Kombinations-therapie aus Insulin icodec mit Humaninsulin [Bolusinsulin], Metformin und einem SGLT2-Inhibitor oder GLP-1-RA im Rahmen der Eskalation der Insulintherapie ist die Kombinationstherapie aus Insulin icodec mit Humaninsulin [Bolusinsulin], Metformin und Empagliflozin aufgeführt.</p>				

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)
<p>c: Eine E Insulin icodec entspricht einer Wirkstärke von einer IE Humaninsulin.</p> <p>d: Siehe auch Tabelle 3-7 für Details zur Aufteilung des Gesamtinsulinbedarfs auf Basal- und Bolusinsulin.</p> <p>e: Der Jahresverbrauch von Insulin icodec wird in der unteren (oberen) Verbrauchsspanne durch Fertipens mit einer Wirkstärke von 1.050 E (2.100 E) abgebildet.</p> <p>E: Einheiten; FTA: Filmtabletten; GLP-1-RA: Glucagon-like Peptide 1 Rezeptoragonist; ICT: Intensivierte konventionelle Insulintherapie (Intensified Conventional Therapy); IE: Internationale Einheiten; NIAD: Nicht-Insulin-Antidiabetika; PEN: Fertipens; SGLT2: Natrium-Glucose-Cotransporter-2 (Sodium Glucose Cotransporter-2); T2DM: Typ 2 Diabetes mellitus</p>				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-6 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).*

Für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zVT ergibt sich der jeweilige Jahresverbrauch pro Patient aus der Anzahl an Behandlungstagen pro Jahr multipliziert mit der Dosierungsempfehlung pro Behandlungstag gemäß Fachinformation.

Der Jahresverbrauch wird in internationalen Einheiten (IE) für die Behandlung mit Humaninsulin bzw. in Einheiten (E) bei der Anwendung eines Insulinanalogons angegeben. Dabei entspricht eine E des Insulinanalogon Insulin icodec einer Wirkstärke von einer IE Humaninsulin. Der Verbrauch der zusätzlich zu berücksichtigenden NIAD wird in Milligramm (mg) angegeben.

### **Genereller Insulinbedarf**

Die Behandlung des T2DM erfolgt patientenindividuell unterschiedlich. Demnach ist die Dosierung gemäß dem Bedarf des Patienten zu bestimmen. Es wird empfohlen, die Blutzuckereinstellung über eine Dosisanpassung anhand der regelmäßigen Glucosemessung zu optimieren. Trotz fehlender Regeln für das Insulindosierschema liegt der empfohlene durchschnittliche Insulinbedarf häufig bei 0,5 bis 1,0 IE/kg Körpergewicht pro Tag.

Für die nachfolgende Kostenbetrachtung wird sich an dieser Durchschnittsangabe orientiert, die ebenfalls der bisherigen Vorgehensweise des G-BA in der Indikation T2DM entspricht [12, 13].

Im Zusammenhang mit der Berechnung der körpergewichtsabhängigen Dosis werden die durchschnittlichen Körpermaße der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2021 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt, analog zur Vorgehensweise des G-BA. Dem Mikrozensus 2021 ist ein durchschnittliches Körpergewicht in Höhe von 77,7 kg für einen Erwachsenen zu entnehmen [14].

Unter Berücksichtigung dieser Angaben ergibt sich ein Gesamtinsulinbedarf in Höhe von 38,85 IE bis 77,70 IE pro Patient pro Tag.

### Insulinbedarf im Rahmen einer intensivierten konventionellen Insulintherapie

Die ICT, als in Deutschland übliche Eskalation der Insulintherapie, stellt die letzte Stufe der T2DM-Therapie dar. Dabei folgt die ICT dem Basal-Bolus-Prinzip. Der basale Insulin-Tagesbedarf liegt bei 40 % bis 60 % des Gesamttagesbedarfs. Der verbliebene Bedarf wird entsprechend über mahlzeitenabhängiges Humaninsulin [Bolusinsulin] gedeckt.

Aufgrund der Aufteilung des Gesamtinsulinbedarfs auf Basal- und Bolusinsulin ergeben sich die nachfolgenden Verbräuche (siehe Tabelle 3-7).

Tabelle 3-7: Aufteilung des Gesamtinsulinbedarfs auf Basal- und Bolusinsulin

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne)		
	Untergrenze	Obergrenze	Errechnete Spanne
<b>Zu bewertendes Arzneimittel: Insulin icodec + Humaninsulin [Bolusinsulin]</b>			
<i>ICT mit 40 % – 60 % Basalinsulin vis-à-vis 60 % – 40 % Bolusinsulin</i>			
Insulin icodec (Awiqli®)	$3,5 \text{ E/kg}^a \times 77,7 \text{ kg} \times 40 \% \times 52,1$	$7,0 \text{ E/kg}^a \times 77,7 \text{ kg} \times 60 \% \times 52,1$	5.667,44 E – 17.002,31 E <sup>a</sup>
Humaninsulin [Bolusinsulin]	$0,5 \text{ IE/kg} \times 77,7 \text{ kg} \times 60 \% \times 365$	$1,0 \text{ IE/kg} \times 77,7 \text{ kg} \times 40 \% \times 365$	8.508,15 IE – 11.344,2 IE <sup>b</sup>
<i>ICT mit 60 % – 40 % Basalinsulin vis-à-vis 40 % – 60 % Bolusinsulin</i>			
Insulin icodec (Awiqli®)	$3,5 \text{ E/kg}^a \times 77,7 \text{ kg} \times 60 \% \times 52,1$	$7,0 \text{ E/kg}^a \times 77,7 \text{ kg} \times 40 \% \times 52,1$	8.501,16 E – 11.334,88 E <sup>a</sup>
Humaninsulin [Bolusinsulin]	$0,5 \text{ IE/kg} \times 77,7 \text{ kg} \times 40 \% \times 365$	$1,0 \text{ IE/kg} \times 77,7 \text{ kg} \times 60 \% \times 365$	5.672,1 IE – 17.016,3 IE <sup>b</sup>
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie: Eskalation der Insulintherapie</b>			
<i>ICT mit 40 % – 60 % Basalinsulin vis-à-vis 60 % – 40 % Bolusinsulin</i>			
Humaninsulin [Basalinsulin]	$0,5 \text{ IE/kg} \times 77,7 \text{ kg} \times 40 \% \times 365$	$1,0 \text{ IE/kg} \times 77,7 \text{ kg} \times 60 \% \times 365$	5.672,1 IE – 17.016,3 IE
Humaninsulin [Bolusinsulin]	$0,5 \text{ IE/kg} \times 77,7 \text{ kg} \times 60 \% \times 365$	$1,0 \text{ IE/kg} \times 77,7 \text{ kg} \times 40 \% \times 365$	8.508,15 IE – 11.344,2 IE <sup>b</sup>

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne)		
	Untergrenze	Obergrenze	Errechnete Spanne
<i>ICT mit 60 % – 40 % Basalinsulin vis-à-vis 40 % – 60 % Bolusinsulin</i>			
Humaninsulin [Basalinsulin]	$0,5 \text{ IE/kg} \times 77,7 \text{ kg} \times 60 \% \times 365$	$1,0 \text{ IE/kg} \times 77,7 \text{ kg} \times 40 \% \times 365$	8.508,15 IE – 11.344,2 IE
Humaninsulin [Bolusinsulin]	$0,5 \text{ IE/kg} \times 77,7 \text{ kg} \times 40 \% \times 365$	$1,0 \text{ IE/kg} \times 77,7 \text{ kg} \times 60 \% \times 365$	5.672,1 IE – 17.016,3 IE <sup>b</sup>
<p>a: Eine E Insulin icodec entspricht einer Wirkstärke von einer IE Humaninsulin.</p> <p>b: Diese Spanne ergibt sich aus der Differenz des Gesamtinsulinbedarfs (100 %) abzüglich des durch Insulin icodec bzw. Humaninsulin [Basalinsulin] gedeckten basalen Insulinbedarfs (40 % – 60 %). Der Verbrauch von Humaninsulin [Bolusinsulin] resultiert vis-à-vis in einer Spanne von 60 % – 40 %.</p> <p>E: Einheiten; ICT: Intensivierte konventionelle Insulintherapie (Intensified Conventional Therapy); IE: Internationale Einheiten;</p>			

### ***Jahresverbrauch von Insulin icodec (Awiqli®)***

Der Jahresverbrauch von Insulin icodec als Teil einer ICT ist auf Basis des durchschnittlichen Gesamttagesverbrauchs an Insulin, des durchschnittlichen Körpergewichts eines Patienten und des Basal-Bolus-Prinzips zu berechnen. Bezugnehmend auf die Angabe in der Fachinformation gilt, dass eine E Insulin icodec einer IE Humaninsulin entspricht [5]. Der durchschnittliche Insulin-Tagesbedarf (Summe aus Basal- und Bolusinsulin) entspricht 0,5 bis 1,0 E/kg Körpergewicht. Unter Berücksichtigung der 1× wöchentlichen Verabreichung von Insulin icodec beträgt der durchschnittliche Insulinbedarf  $0,5 \text{ E/kg} \times 7 \text{ Tage} = 3,5 \text{ E/kg}$  bis  $1,0 \text{ E/kg} \times 7 \text{ Tage} = 7,0 \text{ E/kg}$  Körpergewicht pro Woche. Dem Mikrozensus 2021 ist ein durchschnittliches Körpergewicht in Höhe von 77,7 kg für einen Erwachsenen zu entnehmen [14]. Der Insulin-Gesamtbedarf (Summe aus Basal- und Bolusinsulin) beträgt entsprechend  $3,5 \text{ E/kg} \times 77,7 \text{ kg} = 271,95 \text{ E}$  bis  $7,0 \text{ E/kg} \times 77,7 \text{ kg} = 543,9 \text{ E}$  pro Woche. Unter Berücksichtigung des basalen Insulinbedarfs in Höhe von 40 % bis 60 % des Gesamtbedarfs ergibt sich ein Bedarf in Höhe von 108,78 E bis 326,34 E Insulin icodec pro Patient pro Woche.

Ausgehend von der 1× wöchentlichen Verabreichung von Insulin icodec folgt ein Jahresverbrauch pro Patient von 5.667,44 E bis 17.002,31 E, entsprechend 5,4 bis 8,1 Fertipens.

### ***Jahresverbrauch von Humaninsulin [Basalinsulin]***

Der durchschnittliche Insulin-Tagesbedarf beträgt zwischen 0,5 und 1,0 IE/kg Körpergewicht [12]. Dem Mikrozensus 2021 ist ein durchschnittliches Körpergewicht in Höhe von 77,7 kg für einen Erwachsenen zu entnehmen [14]. Der Insulingesamtbedarf beträgt entsprechend  $0,5 \text{ IE/kg} \times 77,7 \text{ kg} = 38,85 \text{ IE}$  bis  $1,0 \text{ IE/kg} \times 77,7 \text{ kg} = 77,7 \text{ IE}$  pro Tag. Unter Berücksichtigung, dass der Bedarf an Humaninsulin [Basalinsulin] im Rahmen einer ICT zwischen 40 % und 60 % des Gesamtbedarfs variiert, ergibt sich ein Bedarf in Höhe von 15,54 IE bis 46,62 IE Humaninsulin [Basalinsulin] pro Patient pro Tag.

Aus der Hochrechnung resultiert ein Jahresverbrauch von 5.672,1 IE bis 17.016,3 IE, entsprechend 18,91 bis 56,72 Fertipens Humaninsulin [Basalinsulin].

***Jahresverbrauch von Humaninsulin [Bolusinsulin]***

Im Rahmen einer ICT wird der basale Insulinbedarf ergänzt durch die Gabe von Humaninsulin [Bolusinsulin] zu den Mahlzeiten. Folgegemaß des basalen Insulin-Tagesbedarfs in Höhe von 40 % bis 60 % resultiert ein Bedarf an Humaninsulin [Bolusinsulin] von vis-à-vis 60 % bis 40 %. Unter Berücksichtigung dieser Annahme ergibt sich ein Bedarf in Höhe von 15,54 IE bis 46,62 IE Humaninsulin [Bolusinsulin] pro Patient pro Tag.

Entsprechend resultiert ein Jahresverbrauch von 5.672,1 IE bis 17.016,3 IE Humaninsulin [Bolusinsulin]. Folglich werden 18,91 bis 56,72 Fertigpens benötigt.

***Jahresverbrauch von Metformin***

Gemaß Fachinformation wird initial die Gabe von 500 mg oder 850 mg Metforminhydrochlorid 2 bis 3 × täglich empfohlen. Anschließend sollte die Dosis in Abhängigkeit von den Messungen des Blutzuckerspiegels angepasst werden, wobei eine Tagesdosis von maximal 3.000 mg Metforminhydrochlorid, verteilt auf 3 Einnahmen, nicht zu überschreiten ist. Die empfohlene Tagesdosis von 1.000 bis 3.000 mg Metforminhydrochlorid, verteilt auf 2 bis 3 Gaben täglich, wird aufgrund der Angabe zur Teilbarkeit der Filmtabletten in gleiche Dosen in der Fachinformation und der Vorgehensweise des G-BA bei vorherigen Nutzenbewertungsbeschlüssen in der Indikation T2DM im Rahmen der Kostenbetrachtung ausschließlich durch die 1.000-mg-Formulierung dargestellt [11, 15].

Bei 365 Behandlungstagen pro Jahr ergibt sich folglich ein Jahresverbrauch von 365.000 mg bis 1.095.000 mg, entsprechend 365 bis 1.095 Filmtabletten.

***Jahresverbrauch von Dulaglutid (Trulicity®)***

Entsprechend der Empfehlung in der Fachinformation für den Wirkstoff Dulaglutid beträgt die wöchentliche Dosis 1,5 mg bis 4,5 mg [10].

Folglich ergeben sich durch die wöchentliche Verabreichung 52,1 Behandlungstage pro Jahr, sodass der Jahresverbrauch zwischen 78,15 mg und 234,45 mg liegt. Dies entspricht 52,1 Fertigpens pro Patient.

***Jahresverbrauch von Empagliflozin (Jardiance®)***

Für den Wirkstoff Empagliflozin wird eine tägliche Dosis von 10 mg empfohlen. Im Zusammenhang mit einer guten Verträglichkeit und der Notwendigkeit einer engeren Blutzuckerkontrolle kann die Tagesdosis auf 25 mg Empagliflozin erhöht werden [7].

Pro Jahr pro Patient ergibt sich somit ein Verbrauch von 3.650 mg bis 9.125 mg. Dieser Verbrauch entspricht 365 Filmtabletten.

***Jahresverbrauch von Dapagliflozin (Forxiga®)***

Gemaß Fachinformation beträgt die empfohlene Dosis 10 mg Dapagliflozin 1 × täglich [6].

Bei 365 Behandlungstagen pro Jahr werden insgesamt 3.650 mg Wirkstoff verabreicht. Das entspricht 365 Filmtabletten à 10 mg pro Patient.

**Jahresverbrauch von Liraglutid (Victoza®)**

Die Dosisempfehlungen für den Wirkstoff Liraglutid betragen laut Fachinformation 1,2 mg bis 1,8 mg pro Tag [9].

Die tägliche Verabreichung impliziert 365 Behandlungstage pro Jahr, sodass der Jahresverbrauch zwischen 438 mg und 657 mg liegt. Folglich werden 24,3 bis 36,5 Fertigtigens jährlich für die Behandlung mit Liraglutid benötigt.

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

*Geben Sie in Tabelle 3-8 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 nicht-medikamentösen 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 3-8: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>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)</b>	<b>Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro</b>
<b>Zu bewertendes Arzneimittel: Insulin icodec</b>		
Insulin icodec (Awiqli®)	AWIQLI 700 E/ml Injektionslösung im Fertigpen 2 × 1.050 E / 28 Nadeln 2 St   1.050 E PZN: 19373620 AVP: 136,06 €	127,15 € [2,00 € <sup>a</sup> ; 6,91 € <sup>b</sup> ]
	AWIQLI 700 E/ml Injektionslösung im Fertigpen 2 × 2.100 E / 28 Nadeln 2 St   2.100 E PZN: 19281177 AVP: 260,80 €	244,99 € [2,00 € <sup>a</sup> ; 13,81 € <sup>b</sup> ]

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

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>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)</b>	<b>Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro</b>
<b>Kombinationspartner des zu bewertenden Arzneimittels</b>		
Humaninsulin [Bolusinsulin]	HUMINSULIN Normal KwikPen Injektionslösung 10 St   300 IE PZN: 6922060 Festbetrag: 89,98 €	87,98 € [2,00 € <sup>a</sup> ]
Metformin	METFORMIN STADA 1.000 mg Filmtabletten 180 St   1.000 mg PZN: 8999322 Festbetrag: 19,11 €	17,11 € [2,00 € <sup>a</sup> ]
Empagliflozin (Jardiance®)	JARDIANCE 10 mg Filmtabletten 100 St   10 mg PZN: 10262072 AVP: 244,39 €	229,49 € [2,00 € <sup>a</sup> ; 12,90 € <sup>b</sup> ]
	JARDIANCE 25 mg Filmtabletten 100 St   25 mg PZN: 10262132 AVP: 192,67 €	180,63 € [2,00 € <sup>a</sup> ; 10,04 € <sup>b</sup> ]
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>		
Humaninsulin [Basalinsulin]	HUMINSULIN Basal NPH KwikPen Injektionssuspension 10 St   300 IE PZN: 6922114 Festbetrag: 89,98 €	87,98 € [2,00 € <sup>a</sup> ]
Humaninsulin [Bolusinsulin]	HUMINSULIN Normal KwikPen Injektionslösung 10 St   300 IE PZN: 6922060 Festbetrag: 89,98 €	87,98 € [2,00 € <sup>a</sup> ]
Metformin	METFORMIN STADA 1.000 mg Filmtabletten 180 St   1.000 mg PZN: 8999322 Festbetrag: 19,11 €	17,11 € [2,00 € <sup>a</sup> ]

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

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>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)</b>	<b>Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro</b>
Dulaglutid (Trulicity®)	TRULICITY 1,5 mg Injektionslösung i. e. Fertigpen 12 St   1,5 mg PZN: 10921557 AVP: 287,75 €	270,45 € [2,00 € <sup>a</sup> ; 15,30 € <sup>b</sup> ]
	TRULICITY 4,5 mg Injektionslösung i. e. Fertigpen 12 St   4,5 mg PZN: 16840400 AVP: 287,75 €	270,45 € [2,00 € <sup>a</sup> ; 15,30 € <sup>b</sup> ]
Empagliflozin (Jardiance®)	JARDIANCE 10 mg Filmtabletten 100 St   10 mg PZN: 10262072 AVP: 244,39 €	229,49 € [2,00 € <sup>a</sup> ; 12,90 € <sup>b</sup> ]
	JARDIANCE 25 mg Filmtabletten 100 St   25 mg PZN: 10262132 AVP: 192,67 €	180,63 € [2,00 € <sup>a</sup> ; 10,04 € <sup>b</sup> ]
Dapagliflozin (Forxiga®)	FORXIGA 10 mg Filmtabletten 98 St   10 mg PZN: 10330201 AVP: 237,65 €	235,65 € [2,00 € <sup>a</sup> ]
Liraglutid (Victoza®)	VICTOZA 6 mg/ml Injektionslösung i. e. Fertigpen 10 St   18 mg PZN: 3277707 AVP: 699,15 €	659,07 € [2,00 € <sup>a</sup> ; 38,08 € <sup>b</sup> ]
<p>Stand Lauer-Steuer: 01.08.2024</p> <p>a: Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1a SGB V</p> <p>b: Summe der Herstellerabschläge nach § 130a SGB V</p> <p>AVP: Apothekenverkaufspreis; E: Einheiten; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; IE: Internationale Einheiten; NPH: Neutral-Protamin-Hagedorn; PZN: Pharmazentralnummer; St: Stück</p>		

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

### **Berechnung der Kosten pro Packung aus Sicht der GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie**

#### ***Zu bewertendes Arzneimittel Insulin icodec (Awiqli®)***

Die Preisinformationen des zu bewertenden Arzneimittels basieren auf den Angaben des festgelegten Abgabepreises des pharmazeutischen Unternehmers (ApU) zur Markteinführung<sup>4</sup>. Der ApU für eine Packung Insulin icodec mit 2 Fertipens à 1.050 E beträgt 98,66 €. Nach Berechnung des Apotheken- und Großhandelszuschlags beträgt der Apothekenverkaufspreis (AVP) inkl. 19 % Mehrwertsteuer auf Basis der derzeit gültigen Arzneimittelpreisverordnung (AMPreisV) für die Packung 136,06 €. Eine Packung Insulin icodec mit 2 Fertipens à 2.100 E weist einen ApU von 197,32 € auf. Unter Berücksichtigung des Apotheken- und Großhandelszuschlags beträgt der AVP inkl. 19 % Mehrwertsteuer für diese Packung 260,80 €.

Zur Ermittlung der Kosten pro Packung aus Sicht der GKV wurden folgende gesetzlich vorgeschriebene Abschläge von dem AVP des zu bewertenden Arzneimittels abgezogen:

- Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1a SGB V (2,00 € für verschreibungspflichtige Arzneimittel),
- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V (7 % für patentgeschützte, nicht festbetragsregelte Arzneimittel).

Somit ergeben sich die in Tabelle 3-8 angegebenen Kosten für die GKV in Höhe von 127,15 € (136,06 € abzüglich 2,00 € Apothekenabschlag und 6,91 € Herstellerabschlag) für eine Packung Awiqli® mit 2 Fertipens à 1.050 E bzw. in Höhe von 244,99 € (260,80 € abzüglich 2,00 € Apothekenabschlag und 13,81 € Herstellerabschlag) für eine Packung Awiqli® mit 2 Fertipens à 2.100 E.

#### ***Zweckmäßige Vergleichstherapie***

Die Preisinformationen und die jeweiligen gesetzlichen Abschläge der in Tabelle 3-8 genannten Präparate der zVT wurden der Lauer-Taxe zum 01.08.2024 entnommen.

Zur Ermittlung der realen Kosten wurden vom jeweiligen AVP die gesetzlichen Abschläge nach § 130 SGB V (Apothekenabschlag) und § 130a SGB V (gesetzliche Herstellerabschläge) abgezogen. Sofern zutreffend, wurden folgende Abschläge berücksichtigt:

- Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1a SGB V (2,00 € für verschreibungspflichtige Arzneimittel),

---

<sup>4</sup> Zum Zeitpunkt der Markteinführung (01.09.2024) ist die Packung mit der Pharmazentralnummer (PZN) 19281208 verfügbar. Die Packungen mit den PZN 19373620 und 19281177 werden voraussichtlich ab dem 01.10.2024 verfügbar sein.

- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V (7 % für patentgeschützte, nicht festbetragsgeregelte Arzneimittel),
- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V (6 % für patentfreie, nicht festbetragsgeregelte Arzneimittel); ggf. in Verbindung mit § 130a Abs. 3b SGB V (+ 10 % für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel),
- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 3a SGB V (Preismoratorium),
- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel (Generikarabatt in Höhe von 10 %).

Bei festbetragsgeregelten Arzneimitteln wurde der zugehörige Festbetrag auf Basis des AVP angesetzt. Für Humaninsulin [Basal- und Bolusinsulin] und Metformin kann zwar ein Abschlag nach § 130a Abs. 3b SGB V („Generikarabatt“) anfallen, dieser kann jedoch durch Preissenkungen reduziert oder vollständig abgelöst werden und entfällt automatisch, wenn der jeweilige ApU des „generischen“ Festbetragsarzneimittels mindestens 30 % unter dem jeweils gültigen Festbetrag auf ApU-Ebene liegt. Darüber hinaus fällt bei der für die Ermittlung der Jahrestherapiekosten zugrunde gelegten Wirkstärke und Packungsgröße für Humaninsulin [Basalinsulin], Humaninsulin [Bolusinsulin] und Metformin aufgrund der historisch festbetragsbedingten Preissenkungen bei lediglich 1 Pharmazentralnummer (PZN) ein Generikarabatt an. Daher wird es als sachgerecht angesehen, für die festbetragsgeregelten Humaninsuline [Basal- und Bolusinsulin] sowie für das festbetragsgeregelte Metformin in der Kostendarstellung nur den Apothekenabschlag nach § 130 SGB V vom Festbetrag abzuziehen.

Berücksichtigt werden für die Ermittlung der Jahrestherapiekosten ausschließlich Originalpackungen mit Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, die in der Lauer-Taxe gelistet und in Vertrieb sind. Voraussetzung für die Einbeziehung ist zudem, dass das Präparat laut Fachinformation im Anwendungsgebiet T2DM zugelassen ist. Packungen, die nicht in Vertrieb, nur für die Verwendung im Krankenhaus zugelassen sind oder (re-)importiert werden, wurden nicht einbezogen.

Im Rahmen der Kalkulation der Jahrestherapiekosten der einzelnen Präparate wurden die Kosten pro Packung berücksichtigt, die für die GKV die wirtschaftlichste Wirkstärkenkombination darstellt. Für Humaninsulin [Basalinsulin] und Humaninsulin [Bolusinsulin] wurde analog zu der Vorgehensweise des G-BA im Anwendungsgebiet T2DM eine Packung mit 10 Fertipens à 300 IE herangezogen [12]. Mit den in Tabelle 3-8 dargelegten Preisangaben wurden alle nachstehenden Kostenkalkulationen durchgeführt.

### 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 3-9 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 3-9: 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
<b>Teilpopulation b1: Insulin-erfahrene Erwachsene mit T2DM ohne kardiovaskuläre Erkrankung</b>				
<b>Zu bewertendes Arzneimittel: Insulin icodec + Humaninsulin [Bolusinsulin]<sup>a</sup></b>				
Insulin icodec + Humaninsulin [Bolusinsulin]				
Insulin icodec (Awiqli®)	Teilpopulation b1	Blutzuckerteststreifen	3 St pro Woche	156,3
		Lanzetten	3 St pro Woche	156,3
Humaninsulin [Bolusinsulin]	Teilpopulation b1	Blutzuckerteststreifen	21 St pro Woche	1.095
		Lanzetten	21 St pro Woche	1.095
		Einmalnadeln	21 St pro Woche	1.095

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

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
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie: Eskalation der Insulintherapie (ICT oder ICT + Metformin oder ICT + Dulaglutid)</b>				
<b>ICT</b>				
Humaninsulin [Basalinsulin]	Teilpopulation b1	Blutzuckerteststreifen	7 – 21 St pro Woche	365 – 1.095
		Lanzetten	7 – 21 St pro Woche	365 – 1.095
		Einmalnadeln	14 St pro Woche	730
Humaninsulin [Bolusinsulin]	Teilpopulation b1	Blutzuckerteststreifen	21 St pro Woche	1.095
		Lanzetten	21 St pro Woche	1.095
		Einmalnadeln	21 St pro Woche	1.095
<b>ICT + Metformin</b>				
Humaninsulin [Basalinsulin]	Teilpopulation b1	Blutzuckerteststreifen	7 – 21 St pro Woche	365 – 1.095
		Lanzetten	7 – 21 St pro Woche	365 – 1.095
		Einmalnadeln	14 St pro Woche	730
Humaninsulin [Bolusinsulin]	Teilpopulation b1	Blutzuckerteststreifen	21 St pro Woche	1.095
		Lanzetten	21 St pro Woche	1.095
		Einmalnadeln	21 St pro Woche	1.095
Metformin	Teilpopulation b1	Es fallen keine zGKV-Leistungen an.	-	-
<b>ICT + Dulaglutid</b>				
Humaninsulin [Basalinsulin]	Teilpopulation b1	Blutzuckerteststreifen	7 – 21 St pro Woche	365 – 1.095
		Lanzetten	7 – 21 St pro Woche	365 – 1.095
		Einmalnadeln	14 St pro Woche	730
Humaninsulin [Bolusinsulin]	Teilpopulation b1	Blutzuckerteststreifen	21 St pro Woche	1.095
		Lanzetten	21 St pro Woche	1.095
		Einmalnadeln	21 St pro Woche	1.095
Dulaglutid (Trulicity®)	Teilpopulation b1	Es fallen keine zGKV-Leistungen an.	-	-

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

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
<b>Teilpopulation b2: Insulin-erfahrene Erwachsene mit T2DM mit kardiovaskulärer Erkrankung</b>				
<b>Zu bewertendes Arzneimittel: Insulin icodec + Humaninsulin [Bolusinsulin] + Metformin + Empagliflozin<sup>b</sup></b>				
Insulin icodec + Humaninsulin [Bolusinsulin] + Metformin + Empagliflozin				
Insulin icodec (Awiqli <sup>®</sup> )	Teilpopulation b2	Blutzuckerteststreifen	3 St pro Woche	156,3
		Lanzetten	3 St pro Woche	156,3
Humaninsulin [Bolusinsulin]	Teilpopulation b2	Blutzuckerteststreifen	21 St pro Woche	1.095
		Lanzetten	21 St pro Woche	1.095
		Einmalnadeln	21 St pro Woche	1.095
Metformin	Teilpopulation b2	Es fallen keine zGKV-Leistungen an.	-	-
Empagliflozin (Jardiance <sup>®</sup> )	Teilpopulation b2	Es fallen keine zGKV-Leistungen an.	-	-
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie: Eskalation der Insulintherapie (ICT + Metformin + Empagliflozin oder ICT + Metformin + Dapagliflozin oder ICT + Metformin + Liraglutid)</b>				
ICT + Metformin + Empagliflozin				
Humaninsulin [Basalinsulin]	Teilpopulation b2	Blutzuckerteststreifen	7 – 21 St pro Woche	365 – 1.095
		Lanzetten	7 – 21 St pro Woche	365 – 1.095
		Einmalnadeln	14 St pro Woche	730
Humaninsulin [Bolusinsulin]	Teilpopulation b2	Blutzuckerteststreifen	21 St pro Woche	1.095
		Lanzetten	21 St pro Woche	1.095
		Einmalnadeln	21 St pro Woche	1.095
Metformin	Teilpopulation b2	Es fallen keine zGKV-Leistungen an.	-	-
Empagliflozin (Jardiance <sup>®</sup> )	Teilpopulation b2	Es fallen keine zGKV-Leistungen an.	-	-
ICT + Metformin + Dapagliflozin				
Humaninsulin [Basalinsulin]	Teilpopulation b2	Blutzuckerteststreifen	7 – 21 St pro Woche	365 – 1.095
		Lanzetten	7 – 21 St pro Woche	365 – 1.095
		Einmalnadeln	14 St pro Woche	730

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

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
Humaninsulin [Bolusinsulin]	Teilpopulation b2	Blutzuckerteststreifen	21 St pro Woche	1.095
		Lanzetten	21 St pro Woche	1.095
		Einmalnadeln	21 St pro Woche	1.095
Metformin	Teilpopulation b2	Es fallen keine zGKV-Leistungen an.	-	-
Dapagliflozin (Forxiga®)	Teilpopulation a2	Es fallen keine zGKV-Leistungen an.	-	-
<b>ICT + Metformin + Liraglutid</b>				
Humaninsulin [Basalinsulin]	Teilpopulation b2	Blutzuckerteststreifen	7 – 21 St pro Woche	365 – 1.095
		Lanzetten	7 – 21 St pro Woche	365 – 1.095
		Einmalnadeln	14 St pro Woche	730
Humaninsulin [Bolusinsulin]	Teilpopulation b2	Blutzuckerteststreifen	21 St pro Woche	1.095
		Lanzetten	21 St pro Woche	1.095
		Einmalnadeln	21 St pro Woche	1.095
Metformin	Teilpopulation b2	Es fallen keine zGKV-Leistungen an.	-	-
Liraglutid (Victoza®)	Teilpopulation b2	Einmalnadeln	7 St pro Woche	365
<p>a: Beispielhaft für die Kombinationstherapie aus Insulin icodec mit Humaninsulin [Bolusinsulin] und ggf. einem bisher angewendeten NIAD im Rahmen der Eskalation der Insulintherapie ist die Kombinationstherapie aus Insulin icodec mit Humaninsulin [Bolusinsulin] aufgeführt.</p> <p>b: Beispielhaft für die Kombinations-therapie aus Insulin icodec mit Humaninsulin [Bolusinsulin], Metformin und einem SGLT2-Inhibitor oder GLP-1-RA im Rahmen der Eskalation der Insulintherapie ist die Kombinationstherapie aus Insulin icodec mit Humaninsulin [Bolusinsulin], Metformin und Empagliflozin aufgeführt.</p> <p>GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GLP-1-RA: Glucagon-like Peptide 1 Rezeptoragonist;  ICT: Intensivierte konventionelle Insulintherapie (Intensified Conventional Therapy); NIAD: Nicht-Insulin-Antidiabetika; SGLT2: Natrium-Glucose-Cotransporter-2 (Sodium Glucose Cotransporter-2); St: Stück;  T2DM: Typ 2 Diabetes mellitus; zGKV-Leistungen: zusätzlich notwendige GKV-Leistungen</p>				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.*

Zusätzlich notwendige GKV-Kosten entstehen im Zusammenhang mit Leistungen, die direkt und unmittelbar mit der Anwendung des verordneten Arzneimittels stehen und zu Lasten der GKV abgerechnet werden. Angegeben sind zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in den entsprechenden Fach- oder Gebrauchsinformationen. Nicht einzubeziehen sind gemäß der G-BA-Modulvorlage hingegen ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen sowie Kosten für Routineuntersuchungen (z. B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen), die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der diabetologischen Behandlung hinausgehen.

Die zwingend erforderlichen zusätzlichen GKV-Leistungen bei der Behandlung mit Insulin icodec, dessen Kombinationspartner und den Präparaten der zVT fallen regelhaft unterschiedlich an. Entsprechend sind diese zusätzlichen GKV-Leistungen in Tabelle 3-9 dargestellt und werden auch bei der Betrachtung der Jahrestherapiekosten berücksichtigt.

Die relevanten Therapiemöglichkeiten für das vorliegende Dossier stellen auf eine Insulinbehandlung ab und werden demnach nicht von der geltenden Verordnungseinschränkung von Harn- und Blutzuckerstreifen tangiert [16]. Entsprechend sind die Kosten für die Blutzuckerselbstkontrolle für gesetzlich versicherte Menschen mit T2DM, die durch die in Abschnitt 3.2.1 beschriebenen Populationen abgebildet werden, erstattungsfähig. Für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zVT sind folglich Blutzuckerteststreifen, Lanzetten sowie Einmalnadeln als zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu beachten. Im Rahmen einer ICT wird angenommen, dass die Patienten aufgrund ihrer Insulinresistenz vermehrt Insulininjektionen und damit verbunden mehr Kontrollen des Blutzuckerspiegels durchführen. Die Anzahl an Blutzuckerteststreifen, Lanzetten sowie Einmalnadeln orientieren sich entsprechend an den notwendigen Blutzuckerselbsttestungen und den Applikationshäufigkeiten von Insulin icodec (Awiqli®), Humaninsulin [Basalinsulin] und Humaninsulin [Bolusinsulin].

Im Rahmen der Behandlung von Menschen mit T2DM fallen zudem Kosten für Blutzuckermessgeräte sowie für Insulinpens an. Aufgrund der Chronizität der Indikation wird das Vorhandensein dieser Leistungen jedoch angenommen und bleibt im Rahmen der Kostenbetrachtung unberücksichtigt.

### **Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen des zu bewertenden Arzneimittels Insulin icodec (Awiqli®) und Humaninsulin [Bolusinsulin] im Rahmen einer ICT**

Die 1 × wöchentliche Applikation, einhergehend mit einer 3 × wöchentlichen Blutzuckertestung, des basalen Insulinanalogons Insulin icodec wird im Therapieregime einer ICT berücksichtigt. Die insgesamt 3 Blutzuckertestungen pro Woche, jeweils an den beiden Tagen vor und an dem Tag der wöchentlichen Injektion, bestimmen die wöchentlich zu verabreichende Dosis von Insulin icodec [5]. Weitere Blutzuckertestungen haben aufgrund der langen Halbwertszeit von Insulin icodec keine Relevanz. Die Annahme hinsichtlich der Anzahl an Blutzuckertestungen folgt damit dem Vorgehen im ONWARDS-Studienprogramm. Einmalnadeln für den Gebrauch des Insulin icodec Fertipens sind im Packungsumfang integriert.

Kosten für Einmalnadeln für die Applikation von Insulin icodec entstehen der GKV somit nicht. Daher fallen für Insulin icodec als Teil einer ICT als zusätzlich notwendige GKV-Leistungen insgesamt lediglich je 3 Blutzuckerteststreifen und Lanzetten pro Woche an.

Die Gabe von Humaninsulin [Bolusinsulin] ergänzt den basalen Insulinbedarf innerhalb einer ICT. Der prandiale Insulinbedarf, abgedeckt durch Humaninsulin [Bolusinsulin], orientiert sich an 3 Hauptmahlzeiten pro Tag. Es ergeben sich als zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je 3 Blutzuckerteststreifen, Lanzetten und Einmalnadeln pro Tag, entsprechend je 21 Blutzuckerteststreifen, Lanzetten und Einmalnadeln pro Woche.

Insgesamt sind im Rahmen einer ICT mit Insulin icodec wöchentlich 24 verordnungsfähige Blutzuckerteststreifen und Lanzetten sowie 21 Einmalnadeln anzusetzen.

### **Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen für die Präparate Humaninsulin [Basalinsulin] und Humaninsulin [Bolusinsulin] im Rahmen einer ICT**

Angenommen wird für eine ICT die 2 × tägliche Applikation des Humaninsulins [Basalinsulin]. Dies erfordert eine 1 bis 3 × tägliche Kontrolle des Blutzuckerspiegels. Ergänzt wird der basale Insulinbedarf innerhalb der ICT durch die prandiale Gabe von Humaninsulin [Bolusinsulin]. Es wird von 3 Hauptmahlzeiten ausgegangen. Daraus resultiert eine 3 × tägliche Blutzuckertestung sowie Applikation.

Es ergeben sich hieraus täglich 4 bis 6 verordnungsfähige Blutzuckerteststreifen und Lanzetten, entsprechend einer Anzahl von 28 bis 42 Stück pro Woche. Angelehnt an die Applikationshäufigkeit sind pro Tag 5 bzw. pro Woche 35 Einmalnadeln als zusätzlich notwendige GKV-Kosten anzusetzen.

### **Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen für weitere Kombinationspartner für das zu bewertende Arzneimittel und die zVT**

Mit der Verordnung der Wirkstoffe Metformin, Dulaglutid, Empagliflozin und Dapagliflozin sind laut Fachinformation keine Leistungen erforderlich, die über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf einer diabetologischen Behandlung hinausgehen [6, 7, 10, 11]. Für diese Wirkstoffe fallen entsprechend keine zusätzlich notwendigen GKV-Kosten an.

Die tägliche Applikation von Liraglutid in Form eines Fertigpens erfordert laut Fachinformation Einmalnadeln, die nach einmaligem Gebrauch zu entsorgen sind. Für die Verabreichung des Wirkstoffes sind Einmalnadeln zu nutzen, die die Spezifikation bis zu einer Länge von 8 mm und einem minimalen Außendurchmesser von 32 G erfüllen. Eine Blutzuckerkontrolle, die im expliziten Zusammenhang mit Liraglutid steht, kann zu Beginn einer Behandlung mit Humaninsulin erforderlich sein, um die Insulindosierung anzupassen. Für die Dosisanpassung ist keine Kontrolle des Blutzuckerspiegels notwendig [9]. Folglich sind für den Wirkstoff Liraglutid nur zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in Form von einer Einmalnadel pro Tag zu berücksichtigen. Dies entspricht 7 Einmalnadeln pro Woche.

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

Basierend auf den Angaben in Tabelle 3-9 wird die Differenz zwischen den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen auf Seiten des zu bewertenden Arzneimittels und auf Seiten der zVT in Tabelle 3-10 dargestellt.

Tabelle 3-10: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zu der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Therapie- regime	Einzelkompo- nenten der Therapie <sup>a</sup>	Blutzuckerteststreif en (wöchentlich)		Lanzetten (wöchentlich)		Einmalnadeln (wöchentlich)	
		Unter- grenze <sup>b</sup>	Ober- grenze <sup>b</sup>	Unter- grenze <sup>b</sup>	Ober- grenze <sup>b</sup>	Unter- grenze <sup>b</sup>	Ober- grenze <sup>b</sup>
<b>Teilpopulation b1: Insulin-erfahrene Erwachsene mit T2DM ohne kardiovaskuläre Erkrankung</b>							
Zu bewertendes Arzneimittel + Kombinations- partner <sup>c</sup>	Insulin icodec	3 St	3 St	3 St	3 St	0 St	0 St
	Humaninsulin [Bolusinsulin]	21 St	21 St	21 St	21 St	21 St	21 St
	<b>Summe</b>	<b>24 St</b>	<b>24 St</b>	<b>24 St</b>	<b>24 St</b>	<b>21 St</b>	<b>21 St</b>
Zweckmäßige Vergleichs- therapie	Humaninsulin [Basalinsulin]	7 St	21 St	7 St	21 St	14 St	14 St
	Humaninsulin [Bolusinsulin]	21 St	21 St	21 St	21 St	21 St	21 St
	<b>Summe</b>	<b>28 St</b>	<b>42 St</b>	<b>28 St</b>	<b>42 St</b>	<b>35 St</b>	<b>35 St</b>
	Humaninsulin [Basalinsulin]	7 St	21 St	7 St	21 St	14 St	14 St
	Humaninsulin [Bolusinsulin]	21 St	21 St	21 St	21 St	21 St	21 St
	Metformin	0 St	0 St	0 St	0 St	0 St	0 St
	<b>Summe</b>	<b>28 St</b>	<b>42 St</b>	<b>28 St</b>	<b>42 St</b>	<b>35 St</b>	<b>35 St</b>
	Humaninsulin [Basalinsulin]	7 St	21 St	7 St	21 St	14 St	14 St
	Humaninsulin [Bolusinsulin]	21 St	21 St	21 St	21 St	21 St	21 St
	Dulaglutid	0 St	0 St	0 St	0 St	0 St	0 St
	<b>Summe</b>	<b>28 St</b>	<b>42 St</b>	<b>28 St</b>	<b>42 St</b>	<b>35 St</b>	<b>35 St</b>
<b>Differenz der zGKV-Leistungen<sup>e</sup></b>		<b>4 St</b>	<b>18 St</b>	<b>4 St</b>	<b>18 St</b>	<b>14 St</b>	<b>14 St</b>

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

Therapie- regime	Einzelkompo- nenten der Therapie <sup>a</sup>	Blutzuckerteststreif en (wöchentlich)		Lanzetten (wöchentlich)		Einmalnadeln (wöchentlich)	
		Unter- grenze <sup>b</sup>	Ober- grenze <sup>b</sup>	Unter- grenze <sup>b</sup>	Ober- grenze <sup>b</sup>	Unter- grenze <sup>b</sup>	Ober- grenze <sup>b</sup>
<b>Teilpopulation b2: Insulin-erfahrene Erwachsene mit T2DM mit kardiovaskulärer Erkrankung</b>							
Zu bewertendes Arzneimittel + Kombinations- partner <sup>d</sup>	Insulin icodec	3 St	3 St	3 St	3 St	0 St	0 St
	Humaninsulin [Bolusinsulin]	21 St	21 St	21 St	21 St	21 St	21 St
	Metformin	0 St	0 St	0 St	0 St	0 St	0 St
	Empagliflozin	0 St	0 St	0 St	0 St	0 St	0 St
	<b>Summe</b>	<b>24 St</b>	<b>24 St</b>	<b>24 St</b>	<b>24 St</b>	<b>21 St</b>	<b>21 St</b>
Zweckmäßige Vergleichs- therapie	Humaninsulin [Basalinsulin]	7 St	21 St	7 St	21 St	14 St	14 St
	Humaninsulin [Bolusinsulin]	21 St	21 St	21 St	21 St	21 St	21 St
	Metformin	0 St	0 St	0 St	0 St	0 St	0 St
	Empagliflozin	0 St	0 St	0 St	0 St	0 St	0 St
	<b>Summe</b>	<b>28 St</b>	<b>42 St</b>	<b>28 St</b>	<b>42 St</b>	<b>35 St</b>	<b>35 St</b>
	Humaninsulin [Basalinsulin]	7 St	21 St	7 St	21 St	14 St	14 St
	Humaninsulin [Bolusinsulin]	21 St	21 St	21 St	21 St	21 St	21 St
	Metformin	0 St	0 St	0 St	0 St	0 St	0 St
	Dapagliflozin	0 St	0 St	0 St	0 St	0 St	0 St
	<b>Summe</b>	<b>28 St</b>	<b>42 St</b>	<b>28 St</b>	<b>42 St</b>	<b>35 St</b>	<b>35 St</b>
	Humaninsulin [Basalinsulin]	7 St	21 St	7 St	21 St	14 St	14 St
	Humaninsulin [Bolusinsulin]	21 St	21 St	21 St	21 St	21 St	21 St
	Metformin	0 St	0 St	0 St	0 St	0 St	0 St
	Liraglutid	0 St	0 St	0 St	0 St	7 St <sup>e</sup>	7 St <sup>e</sup>
<b>Summe</b>	<b>28 St</b>	<b>42 St</b>	<b>28 St</b>	<b>42 St</b>	<b>42 St</b>	<b>42 St</b>	
<b>Differenz der zGKV-Leistungen<sup>f</sup></b>		<b>4 St</b>	<b>18 St</b>	<b>4 St</b>	<b>18 St</b>	<b>14 St</b>	<b>14 St</b>

Therapie- regime	Einzelkompo- nenten der Therapie <sup>a</sup>	Blutzuckerteststreif en (wöchentlich)		Lanzetten (wöchentlich)		Einmalnadeln (wöchentlich)	
		Unter- grenze <sup>b</sup>	Ober- grenze <sup>b</sup>	Unter- grenze <sup>b</sup>	Ober- grenze <sup>b</sup>	Unter- grenze <sup>b</sup>	Ober- grenze <sup>b</sup>
<p>a: Aus Gründen der Übersichtlichkeit wurde auf die Nennung der Handelsnamen in dieser Tabelle verzichtet.</p> <p>b: Die Angaben beziehen sich auf eine Woche.</p> <p>c: Beispielhaft für die Kombinationstherapie aus Insulin icodec mit Humaninsulin [Bolusinsulin] und ggf. einem bisher angewendeten NIAD im Rahmen der Eskalation der Insulintherapie ist die Kombinationstherapie aus Insulin icodec mit Humaninsulin [Bolusinsulin] aufgeführt.</p> <p>d: Beispielhaft für die Kombinations-therapie aus Insulin icodec mit Humaninsulin [Bolusinsulin], Metformin und einem SGLT2-Inhibitor oder GLP-1-RA im Rahmen der Eskalation der Insulintherapie ist die Kombinationstherapie aus Insulin icodec mit Humaninsulin [Bolusinsulin], Metformin und Empagliflozin aufgeführt.</p> <p>e: Die Differenz der zGKV-Leistungen ergibt sich aus der jeweiligen Gegenüberstellung der Summe an zGKV-Leistungen auf Seiten der beispielhaft dargestellten Kombinationstherapie aus Insulin icodec mit Humaninsulin [Basalinsulin] sowie der Summe an zGKV-Leistungen auf Seiten der Kombinationstherapien aus Humaninsulin [Basalinsulin] und Humaninsulin [Bolusinsulin], ggf. mit einem bisher angewendeten NIAD.</p> <p>f: Die Differenz der zGKV-Leistungen ergibt sich aus der jeweiligen Gegenüberstellung der Summe an zGKV-Leistungen auf Seiten der beispielhaft dargestellten Kombinationstherapie aus Insulin icodec mit Humaninsulin [Basalinsulin], Metformin und Empagliflozin sowie der Summe an zGKV-Leistungen auf Seiten der Kombinationstherapien aus Humaninsulin [Basalinsulin], Humaninsulin [Bolusinsulin], Metformin und einem weiteren einem SGLT2-Inhibitor oder GLP-1-RA.</p> <p>g: Bei der Applikation des Wirkstoffes Liraglutid als Teil der Kombinationstherapie auf Seiten des zu bewertenden Arzneimittels als auch auf Seiten der zVT werden Einmalnadeln gleichermaßen benötigt. Folglich haben diese keinen Einfluss auf die Differenz der zGKV-Leistungen.</p> <p>GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GLP-1-RA: Glucagon-like Peptide 1 Rezeptoragonist;  NIAD: Nicht-Insulin-Antidiabetika; SGLT2: Natrium-Glucose-Cotransporter-2 (Sodium Glucose Cotransporter-2); St: Stück; T2DM: Typ 2 Diabetes mellitus; zGKV-Leistungen: zusätzlich notwendige GKV-Leistungen; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie</p>							

Tabelle 3-10 zeigt auf, dass auf Seiten des zu bewertenden Arzneimittels deutlich weniger zusätzlich notwendige GKV-Leistungen erforderlich sind als auf Seiten der zVT. Die jeweilige Differenz resultiert insbesondere aus der geringeren Applikationsfrequenz des zu bewertenden Arzneimittels. Zudem sind Einmalnadeln im Packungsumfang von Insulin icodec enthalten, sodass der GKV keine zusätzlichen Kosten entstehen. Folglich ist ein Mehrverbrauch an Blutzuckerteststreifen, Lanzetten und Einmalnadeln bei den Jahrestherapiekosten der zVT zu berücksichtigen.

Für Teilpopulation b1, Insulin-erfahrene Erwachsene mit T2DM ohne kardiovaskuläre Erkrankung, sowie für Teilpopulation b2, Insulin-erfahrene Erwachsene mit T2DM mit kardiovaskulärer Erkrankung, werden im Rahmen der Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel jeweils 4 bis 18 Blutzuckerteststreifen und Lanzetten sowie 14 Einmalnadeln pro Woche weniger verbraucht als bei der Anwendung der zVT.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-9 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 3-11: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Blutzuckerteststreifen: ON CALL EXTRA Blutzucker-Teststreifen 50 St PZN: 16914512 UVP: 17,95 €	0,3590 €
Lanzetten: BLUTLANZETTEN Metall einfach 200 St PZN: 01313735 UVP: 4,20 €	0,0210 €
Einmalnadeln: SOL-M Pen Needle 32 Gx3/16 0,23x5 mm 100 St PZN: 18321331 UVP: 13,00 €	0,1300 €
Stand Lauer-Taxe: 01.08.2024 GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; PZN: Pharmazentralnummer; St: Stück; UVP: Unverbindliche Preisempfehlung	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Tabelle 3-11 listet die Kosten pro Einheit für jede zu berücksichtigende zusätzlich notwendige GKV-Leistung auf. Berücksichtigt wurden analog zu den Angaben in den Tragenden Gründen zum G-BA-Beschluss zur frühen Nutzenbewertung von Semaglutid die Packungsgrößen, die 50 Blutzuckerteststreifen pro Packung, 200 Lanzetten pro Packung und 100 Einmalnadeln pro Packung beinhalten [15]. Für die Blutzuckerteststreifen, Lanzetten und Einmalnadeln wurde jeweils die unverbindliche Preisempfehlung (UVP) aus der Lauer-Taxe zum 01.08.2024 herangezogen. Es wurde die jeweils preisgünstigste Packung für die Berechnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen zugrunde gelegt.

Geben Sie in Tabelle 3-12 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-9 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-11 (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 3-12: 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
<b>Teilpopulation b1: Insulin-erfahrene Erwachsene mit T2DM ohne kardiovaskuläre Erkrankung</b>			
<b>Zu bewertendes Arzneimittel: Insulin icodec + Humaninsulin [Bolusinsulin]<sup>a</sup></b>			
Insulin icodec (Awiqli®) + Humaninsulin [Bolusinsulin]	Teilpopulation b1	Blutzuckerteststreifen	449,22 €
		Lanzetten	26,28 €
		Einmalnadeln	142,35 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie: Eskalation der Insulintherapie (ICT oder ICT + Metformin oder ICT + Dulaglutid)</b>			
Humaninsulin [Basalinsulin] + Humaninsulin [Bolusinsulin]	Teilpopulation b1	Blutzuckerteststreifen	524,15 € – 786,22 €
		Lanzetten	30,67 € – 46,00 €
		Einmalnadeln	237,25 €
Humaninsulin [Basalinsulin] + Humaninsulin [Bolusinsulin] + Metformin	Teilpopulation b1	Blutzuckerteststreifen	524,15 € – 786,22 €
		Lanzetten	30,67 € – 46,00 €
		Einmalnadeln	237,25 €
Humaninsulin [Basalinsulin] + Humaninsulin [Bolusinsulin] + Dulaglutid (Trulicity®)	Teilpopulation b1	Blutzuckerteststreifen	524,15 € – 786,22 €
		Lanzetten	30,67 € – 46,00 €
		Einmalnadeln	237,25 €
<b>Teilpopulation b2: Insulin-erfahrene Erwachsene mit T2DM mit kardiovaskulärer Erkrankung</b>			
<b>Zu bewertendes Arzneimittel: Insulin icodec + Humaninsulin [Bolusinsulin] + Metformin + Empagliflozin<sup>b</sup></b>			
Insulin icodec (Awiqli®) + Humaninsulin [Bolusinsulin] + Metformin + Empagliflozin (Jardiance®)	Teilpopulation b2	Blutzuckerteststreifen	449,22 €
		Lanzetten	26,28 €
		Einmalnadeln	142,35 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie: Eskalation der Insulintherapie (ICT + Metformin + Empagliflozin oder ICT + Metformin + Dapagliflozin oder ICT + Metformin + Liraglutid)</b>			
Humaninsulin [Basalinsulin] + Humaninsulin [Bolusinsulin] + Metformin + Empagliflozin (Jardiance®)	Teilpopulation b2	Blutzuckerteststreifen	524,15 € – 786,22 €
		Lanzetten	30,67 € – 46,00 €
		Einmalnadeln	237,25 €
Humaninsulin [Basalinsulin] + Humaninsulin [Bolusinsulin] + Metformin + Dapagliflozin (Forxiga®)	Teilpopulation b2	Blutzuckerteststreifen	524,15 € – 786,22 €
		Lanzetten	30,67 € – 46,00 €
		Einmalnadeln	237,25 €
Humaninsulin [Basalinsulin] + Humaninsulin [Bolusinsulin] + Metformin + Liraglutid (Victoza®)	Teilpopulation b2	Blutzuckerteststreifen	524,15 € – 786,22 €
		Lanzetten	30,67 € – 46,00 €
		Einmalnadeln	284,70 €

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
<p>a: Beispielhaft für die Kombinationstherapie aus Insulin icodec mit Humaninsulin [Bolusinsulin] und ggf. einem bisher angewendeten NIAD im Rahmen der Eskalation der Insulintherapie ist die Kombinationstherapie aus Insulin icodec mit Humaninsulin [Bolusinsulin] aufgeführt.</p> <p>b: Beispielhaft für die Kombinations-therapie aus Insulin icodec mit Humaninsulin [Bolusinsulin], Metformin und einem SGLT2-Inhibitor oder GLP-1-RA im Rahmen der Eskalation der Insulintherapie ist die Kombinationstherapie aus Insulin icodec mit Humaninsulin [Bolusinsulin], Metformin und Empagliflozin aufgeführt.</p> <p>GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GLP-1-RA: Glucagon-like Peptide 1 Rezeptoragonist; ICT: Intensivierte konventionelle Insulintherapie (Intensified Conventional Therapy); NIAD: Nicht-Insulin-Antidiabetika; SGLT2: Natrium-Glucose-Cotransporter-2 (Sodium Glucose Cotransporter-2); T2DM: Typ 2 Diabetes mellitus</p>			

### 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.

#### Zusammenfassung der Arzneimittelkosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Aus Gründen der besseren Nachvollziehbarkeit der Jahrestherapiekosten in Tabelle 3-14 werden in diesem Abschnitt vorab in Tabelle 3-13 die jährlichen Arzneimittelkosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel und für die zVT basierend auf den zuvor dargestellten Angaben zum Jahresverbrauch aus Tabelle 3-6 und den jeweiligen Kosten aus Tabelle 3-8 ermittelt. Die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr berechnen sich dabei aus den Kosten pro Packung (nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte) multipliziert mit dem Jahresdurchschnittsverbrauch in Packungen.<sup>5</sup> Die Anzahl der benötigten Packungen ergibt sich aus dem Jahresverbrauch dividiert durch die Anzahl an Einheiten (z. B. Fertigpens, Filmtabletten) pro Packung. Bei dieser Kalkulation wurden jeweils die Packungen verwendet, welche den Verbrauch aus Sicht der GKV am wirtschaftlichsten realisieren.

<sup>5</sup> Dargestellt ist, falls zutreffend, jeweils die auf zwei Nachkommastellen gerundete Anzahl an Packungen. Die Berechnung der Arzneimittelkosten erfolgt jedoch mit der ungerundeten Anzahl an Packungen.

Tabelle 3-13: Berechnung der jährlichen Arzneimittelkosten für die GKV

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Jahresdurchschnittsverbrauch	Packungsinhalt	Benötigte Packungen pro Jahr <sup>a</sup>	GKV-Preis pro Packung	GKV-relevante Arzneimittelkosten pro Jahr
<b>Teilpopulation b1: Insulin-erfahrene Erwachsene mit T2DM ohne kardiovaskuläre Erkrankung</b>					
<b>Zu bewertendes Arzneimittel: Insulin icodec + Humaninsulin [Bolusinsulin]<sup>b</sup></b>					
Insulin icodec + Humaninsulin [Bolusinsulin]					
<i>ICT – Gesamtinsulinbedarf 0,5 IE/kg – 1,0 IE/kg pro Tag, aufgeteilt auf 40 % Basal- und 60 % Bolusinsulin</i>					
Insulin icodec (Awiqli <sup>®</sup> )	5,4 PEN <sup>d</sup>	2 St	2,7	127,15 € – 244,99 €	343,15 € – 661,17 €
Humaninsulin [Bolusinsulin]	28,36 – 56,72 PEN	10 St	2,84 – 5,67	87,98 €	249,52 € – 499,03 €
Summe:					592,67 € – 1.160,20 €
<i>ICT – Gesamtinsulinbedarf 0,5 IE/kg – 1,0 IE/kg pro Tag, aufgeteilt auf 60 % Basal- und 40 % Bolusinsulin</i>					
Insulin icodec (Awiqli <sup>®</sup> )	8,1 PEN <sup>d</sup>	2 St	4,05	127,15 € – 244,99 €	514,72 € – 991,76 €
Humaninsulin [Bolusinsulin]	18,91 – 37,81 PEN	10 St	1,89 – 3,78	87,98 €	166,34 € – 332,69 €
Summe:					681,06 € – 1.324,45 €
<b>Spanne der Summen:</b>					<b>592,67 € – 1.324,45 €</b>
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie: Eskalation der Insulintherapie (ICT oder ICT + Metformin oder ICT + Dulaglutid)</b>					
ICT					
<i>ICT – Gesamtinsulinbedarf 0,5 IE/kg – 1,0 IE/kg pro Tag, aufgeteilt auf 40 % Basal- und 60 % Bolusinsulin</i>					
Humaninsulin [Basalinsulin]	18,91 – 37,81 PEN	10 St	1,89 – 3,78	87,98 €	166,34 € – 332,69 €
Humaninsulin [Bolusinsulin]	28,36 – 56,72 PEN	10 St	2,84 – 5,67	87,98 €	249,52 € – 499,03 €
Summe:					415,86 € – 831,72 €
<i>ICT – Gesamtinsulinbedarf 0,5 IE/kg – 1,0 IE/kg pro Tag, aufgeteilt auf 60 % Basal- und 40 % Bolusinsulin</i>					
Humaninsulin [Basalinsulin]	28,36 – 56,72 PEN	10 St	2,84 – 5,67	87,98 €	249,52 € – 499,03 €
Humaninsulin [Bolusinsulin]	18,91 – 37,81 PEN	10 St	1,89 – 3,78	87,98 €	166,34 € – 332,69 €
Summe:					415,86 € – 831,72 €
<b>Spanne der Summen:</b>					<b>415,86 € – 831,72 €</b>

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Jahresdurchschnittsverbrauch	Packungs-inhalt	Benötigte Packungen pro Jahr <sup>a</sup>	GKV-Preis pro Packung	GKV-relevante Arzneimittelkosten pro Jahr
<b>ICT + Metformin</b>					
<i>ICT – Gesamtinsulinbedarf 0,5 IE/kg – 1,0 IE/kg pro Tag, aufgeteilt auf 40 % Basal- und 60 % Bolusinsulin</i>					
Humaninsulin [Basalinsulin]	18,91 – 37,81 PEN	10 St	1,89 – 3,78	87,98 €	166,34 € – 332,69 €
Humaninsulin [Bolusinsulin]	28,36 – 56,72 PEN	10 St	2,84 – 5,67	87,98 €	249,52 € – 499,03 €
Metformin	365 – 1.095 FTA	180 St	2,03 – 6,08	17,11 €	34,70 € – 104,09 €
Summe:					450,56 € – 935,81 €
<i>ICT – Gesamtinsulinbedarf 0,5 IE/kg – 1,0 IE/kg pro Tag, aufgeteilt auf 60 % Basal- und 40 % Bolusinsulin</i>					
Humaninsulin [Basalinsulin]	28,36 – 56,72 PEN	10 St	2,84 – 5,67	87,98 €	249,52 € – 499,03 €
Humaninsulin [Bolusinsulin]	18,91 – 37,81 PEN	10 St	1,89 – 3,78	87,98 €	166,34 € – 332,69 €
Metformin	365 – 1.095 FTA	180 St	2,03 – 6,08	17,11 €	34,70 € – 104,09 €
Summe:					450,56 € – 935,81 €
<b>Spanne der Summen:</b>					<b>450,56 € – 935,81 €</b>
<b>ICT + Dulaglutid</b>					
<i>ICT – Gesamtinsulinbedarf 0,5 IE/kg – 1,0 IE/kg pro Tag, aufgeteilt auf 40 % Basal- und 60 % Bolusinsulin</i>					
Humaninsulin [Basalinsulin]	18,91 – 37,81 PEN	10 St	1,89 – 3,78	87,98 €	166,34 € – 332,69 €
Humaninsulin [Bolusinsulin]	28,36 – 56,72 PEN	10 St	2,84 – 5,67	87,98 €	249,52 € – 499,03 €
Dulaglutid (Trulicity®)	52,1 PEN	12 St	4,34	270,45 €	1.174,20 €
Summe:					1.590,06 € – 2.005,92 €
<i>ICT – Gesamtinsulinbedarf 0,5 IE/kg – 1,0 IE/kg pro Tag, aufgeteilt auf 60 % Basal- und 40 % Bolusinsulin</i>					
Humaninsulin [Basalinsulin]	28,36 – 56,72 PEN	10 St	2,84 – 5,67	87,98 €	249,52 € – 499,03 €
Humaninsulin [Bolusinsulin]	18,91 – 37,81 PEN	10 St	1,89 – 3,78	87,98 €	166,34 € – 332,69 €
Dulaglutid (Trulicity®)	52,1 PEN	12 St	4,34	270,45 €	1.174,20 €
Summe:					1.590,06 € – 2.005,92 €
<b>Spanne der Summen:</b>					<b>1.590,06 € – 2.005,92 €</b>

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Jahresdurchschnittsverbrauch	Packungsinhalt	Benötigte Packungen pro Jahr <sup>a</sup>	GKV-Preis pro Packung	GKV-relevante Arzneimittelkosten pro Jahr
<b>Teilpopulation b2: Insulin-erfahrene Erwachsene mit T2DM mit kardiovaskulärer Erkrankung</b>					
<b>Zu bewertendes Arzneimittel: Insulin icodec + Humaninsulin [Bolusinsulin] + Metformin + Empagliflozin<sup>c</sup></b>					
Insulin icodec + Humaninsulin [Bolusinsulin] + Metformin + Empagliflozin					
<i>ICT – Gesamtinsulinbedarf 0,5 IE/kg – 1,0 IE/kg pro Tag, aufgeteilt auf 40 % Basal- und 60 % Bolusinsulin</i>					
Insulin icodec (Awiqli <sup>®</sup> )	5,4 PEN <sup>d</sup>	2 St	2,7	127,15 € – 244,99 €	343,15 € – 661,17 €
Humaninsulin [Bolusinsulin]	28,36 – 56,72 PEN	10 St	2,84 – 5,67	87,98 €	249,52 € – 499,03 €
Metformin	365 – 1.095 FTA	180 St	2,03 – 6,08	17,11 €	34,70 € – 104,09 €
Empagliflozin (Jardiance <sup>®</sup> )	365 FTA	100 St	3,65	180,63 € – 229,49 €	659,30 € – 837,64 €
Summe:					1.286,67 € – 2.101,93 €
<i>ICT – Gesamtinsulinbedarf 0,5 IE/kg – 1,0 IE/kg pro Tag, aufgeteilt auf 60 % Basal- und 40 % Bolusinsulin</i>					
Insulin icodec (Awiqli <sup>®</sup> )	8,1 PEN <sup>d</sup>	2 St	4,05	127,15 € – 244,99 €	514,72 € – 991,76 €
Humaninsulin [Bolusinsulin]	18,91 – 37,81 PEN	10 St	1,89 – 3,78	87,98 €	166,34 € – 332,69 €
Metformin	365 – 1.095 FTA	180 St	2,03 – 6,08	17,11 €	34,70 € – 104,09 €
Empagliflozin (Jardiance <sup>®</sup> )	365 FTA	100 St	3,65	180,63 € – 229,49 €	659,30 € – 837,64 €
Summe:					1.375,06 € – 2.266,18 €
<b>Spanne der Summen:</b>					<b>1.286,67 € – 2.266,18 €</b>
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie: Eskalation der Insulintherapie (ICT + Metformin + Empagliflozin oder ICT + Metformin + Dapagliflozin oder ICT + Metformin + Liraglutid)</b>					
ICT + Metformin + Empagliflozin					
<i>ICT – Gesamtinsulinbedarf 0,5 IE/kg – 1,0 IE/kg pro Tag, aufgeteilt auf 40 % Basal- und 60 % Bolusinsulin</i>					
Humaninsulin [Basalinsulin]	18,91 – 37,81 PEN	10 St	1,89 – 3,78	87,98 €	166,34 € – 332,69 €
Humaninsulin [Bolusinsulin]	28,36 – 56,72 PEN	10 St	2,84 – 5,67	87,98 €	249,52 € – 499,03 €
Metformin	365 – 1.095 FTA	180 St	2,03 – 6,08	17,11 €	34,70 € – 104,09 €
Empagliflozin (Jardiance <sup>®</sup> )	365 FTA	100 St	3,65	180,63 € – 229,49 €	659,30 € – 837,64 €
Summe:					1.109,86 € – 1.773,45 €

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Jahresdurchschnittsverbrauch	Packungsinhalt	Benötigte Packungen pro Jahr <sup>a</sup>	GKV-Preis pro Packung	GKV-relevante Arzneimittelkosten pro Jahr
<i>ICT – Gesamtinsulinbedarf 0,5 IE/kg – 1,0 IE/kg pro Tag, aufgeteilt auf 60 % Basal- und 40 % Bolusinsulin</i>					
Humaninsulin [Basalinsulin]	28,36 – 56,72 PEN	10 St	2,84 – 5,67	87,98 €	249,52 € – 499,03 €
Humaninsulin [Bolusinsulin]	18,91 – 37,81 PEN	10 St	1,89 – 3,78	87,98 €	166,34 € – 332,69 €
Metformin	365 – 1.095 FTA	180 St	2,03 – 6,08	17,11 €	34,70 € – 104,09 €
Empagliflozin (Jardiance <sup>®</sup> )	365 FTA	100 St	3,65	180,63 € – 229,49 €	659,30 € – 837,64 €
Summe:					1.109,86 € – 1.773,45 €
<b>Spanne der Summen:</b>					<b>1.109,86 € – 1.773,45 €</b>
<b>ICT + Metformin + Dapagliflozin</b>					
<i>ICT – Gesamtinsulinbedarf 0,5 IE/kg – 1,0 IE/kg pro Tag, aufgeteilt auf 40 % Basal- und 60 % Bolusinsulin</i>					
Humaninsulin [Basalinsulin]	18,91 – 37,81 PEN	10 St	1,89 – 3,78	87,98 €	166,34 € – 332,69 €
Humaninsulin [Bolusinsulin]	28,36 – 56,72 PEN	10 St	2,84 – 5,67	87,98 €	249,52 € – 499,03 €
Metformin	365 – 1.095 FTA	180 St	2,03 – 6,08	17,11 €	34,70 € – 104,09 €
Dapagliflozin (Forxiga <sup>®</sup> )	365 FTA	98 St	3,72	235,65 €	877,68 €
Summe:					1.328,24 € – 1.813,49 €
<i>ICT – Gesamtinsulinbedarf 0,5 IE/kg – 1,0 IE/kg pro Tag, aufgeteilt auf 60 % Basal- und 40 % Bolusinsulin</i>					
Humaninsulin [Basalinsulin]	28,36 – 56,72 PEN	10 St	2,84 – 5,67	87,98 €	249,52 € – 499,03 €
Humaninsulin [Bolusinsulin]	18,91 – 37,81 PEN	10 St	1,89 – 3,78	87,98 €	166,34 € – 332,69 €
Metformin	365 – 1.095 FTA	180 St	2,03 – 6,08	17,11 €	34,70 € – 104,09 €
Dapagliflozin (Forxiga <sup>®</sup> )	365 FTA	98 St	3,72	235,65 €	877,68 €
Summe:					1.328,24 € – 1.813,49 €
<b>Spanne der Summen:</b>					<b>1.328,24 € – 1.813,49 €</b>
<b>ICT + Metformin + Liraglutid</b>					
<i>ICT – Gesamtinsulinbedarf 0,5 IE/kg – 1,0 IE/kg pro Tag, aufgeteilt auf 40 % Basal- und 60 % Bolusinsulin</i>					
Humaninsulin [Basalinsulin]	18,91 – 37,81 PEN	10 St	1,89 – 3,78	87,98 €	166,34 € – 332,69 €
Humaninsulin [Bolusinsulin]	28,36 – 56,72 PEN	10 St	2,84 – 5,67	87,98 €	249,52 € – 499,03 €

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Jahresdurchschnittsverbrauch	Packungsinhalt	Benötigte Packungen pro Jahr <sup>a</sup>	GKV-Preis pro Packung	GKV-relevante Arzneimittelkosten pro Jahr
Metformin	365 – 1.095 FTA	180 St	2,03 – 6,08	17,11 €	34,70 € – 104,09 €
Liraglutid (Victoza <sup>®</sup> )	24,3 – 36,5 PEN	10 St	2,43 – 3,65	659,07 €	1.603,74 € – 2.405,61 €
Summe:					2.054,30 € – 3.341,42 €
<i>ICT – Gesamtinsulinbedarf 0,5 IE/kg – 1,0 IE/kg pro Tag, aufgeteilt auf 60 % Basal- und 40 % Bolusinsulin</i>					
Humaninsulin [Basalinsulin]	28,36 – 56,72 PEN	10 St	2,84 – 5,67	87,98 €	249,52 € – 499,03 €
Humaninsulin [Bolusinsulin]	18,91 – 37,81 PEN	10 St	1,89 – 3,78	87,98 €	166,34 € – 332,69 €
Metformin	365 – 1.095 FTA	180 St	2,03 – 6,08	17,11 €	34,70 € – 104,09 €
Liraglutid (Victoza <sup>®</sup> )	24,3 – 36,5 PEN	10 St	2,43 – 3,65	659,07 €	1.603,74 € – 2.405,61 €
Summe:					2.054,30 € – 3.341,42 €
<b>Spanne der Summen:</b>					<b>2.054,30 € – 3.341,42 €</b>
<p>a: Dargestellt ist jeweils die auf 2 Nachkommastellen gerundete Anzahl an Packungen. Die Berechnung der Arzneimittelkosten erfolgt jedoch mit der ungerundeten Anzahl an Packungen.</p> <p>b: Beispielhaft für die Kombinationstherapie aus Insulin icodec mit Humaninsulin [Bolusinsulin] und ggf. einem bisher angewendeten NIAD im Rahmen der Eskalation der Insulintherapie ist die Kombinationstherapie aus Insulin icodec mit Humaninsulin [Bolusinsulin] aufgeführt.</p> <p>c: Beispielhaft für die Kombinations-therapie aus Insulin icodec mit Humaninsulin [Bolusinsulin], Metformin und einem SGLT2-Inhibitor oder GLP-1-RA im Rahmen der Eskalation der Insulintherapie ist die Kombinations-therapie aus Insulin icodec mit Humaninsulin [Bolusinsulin], Metformin und Empagliflozin aufgeführt.</p> <p>d: Der Jahresverbrauch von Insulin icodec wird in der unteren (oberen) Dosierungsspanne durch Fertipens mit einer Wirkstärke von 1.050 E (2.100 E) abgebildet.</p> <p>FTA: Filmtabletten; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GLP-1-RA: Glucagon-like Peptide 1 Rezeptor-agonist; ICT: Intensivierte konventionelle Insulintherapie (Intensified Conventional Therapy); NIAD: Nicht-Insulin-Antidiabetika; PEN: Fertipens; SGLT2: Natrium-Glucose-Cotransporter-2 (Sodium Glucose Cotransporter-2); St: Stück; T2DM: Typ 2 Diabetes mellitus</p>					

### Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Die Jahrestherapiekosten für die GKV ergeben sich sodann durch Addition der Arzneimittelkosten für die GKV pro Jahr aus Tabelle 3-13 und den Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr aus Tabelle 3-12.

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

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. Patienten-gruppe	Arzneimittel -kosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapie kosten pro Patient in Euro
<b>Teilpopulation b1: Insulin-erfahrene Erwachsene mit T2DM ohne kardiovaskuläre Erkrankung</b>					
<b>Zu bewertendes Arzneimittel: Insulin icodec + Humaninsulin [Bolusinsulin]<sup>a</sup></b>					
Insulin icodec + Humaninsulin [Bolusinsulin]					
Insulin icodec (Awiqli <sup>®</sup> )	Teilpopulation b1	343,15 € – 991,76 €	59,39 €	-	402,54 € – 1.051,15 €
Humaninsulin [Bolusinsulin]	Teilpopulation b1	249,52 € – 332,69 €	558,46 €	-	807,98 € – 891,15 €
<b>Summe:</b>					<b>1.210,52 € – 1.942,30 €</b>
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie: Eskalation der Insulintherapie (ICT oder ICT + Metformin oder ICT + Dulaglutid)</b>					
ICT					
Humaninsulin [Basalinsulin + Bolusinsulin] <sup>c</sup>	Teilpopulation b1	415,86 € – 831,72 €	792,07 € – 1.069,47 €	-	1.207,93 € – 1.901,19 €
<b>Summe:</b>					<b>1.207,93 € – 1.901,19 €</b>
ICT + Metformin					
Humaninsulin [Basalinsulin + Bolusinsulin] <sup>c</sup>	Teilpopulation b1	415,86 € – 831,72 €	792,07 € – 1.069,47 €	-	1.207,93 € – 1.901,19 €
Metformin	Teilpopulation b1	34,70 € – 104,09 €	-	-	34,70 € – 104,09 €
<b>Summe:</b>					<b>1.242,63 € – 2.005,28 €</b>
ICT + Dulaglutid					
Humaninsulin [Basalinsulin + Bolusinsulin] <sup>c</sup>	Teilpopulation b1	415,86 € – 831,72 €	792,07 € – 1.069,47 €	-	1.207,93 € – 1.901,19 €
Dulaglutid (Trulicity <sup>®</sup> )	Teilpopulation b1	1.174,20 €	-	-	1.174,20 €
<b>Summe:</b>					<b>2.382,13 € – 3.075,39 €</b>

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe	Arzneimittel-kosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapie kosten pro Patient in Euro
<b>Teilpopulation b2: Insulin-erfahrene Erwachsene mit T2DM mit kardiovaskulärer Erkrankung</b>					
<b>Zu bewertendes Arzneimittel: Insulin icodec + Humaninsulin [Bolusinsulin] + Metformin + Empagliflozin<sup>b</sup></b>					
Insulin icodec + Humaninsulin [Bolusinsulin] + Metformin + Empagliflozin					
Insulin icodec (Awiqli <sup>®</sup> )	Teilpopulation b2	343,15 € – 991,76 €	59,39 €	-	402,54 € – 1.051,15 €
Humaninsulin [Bolusinsulin]	Teilpopulation b2	249,52 € – 332,69 €	558,46 €	-	807,98 € – 891,15 €
Metformin	Teilpopulation b2	34,70 € – 104,09 €	-	-	34,70 € – 104,09 €
Empagliflozin (Jardiance <sup>®</sup> )	Teilpopulation b2	659,30 € – 837,64 €	-	-	659,30 € – 837,64 €
<b>Summe:</b>					<b>1.904,52 € – 2.884,03 €</b>
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie: Eskalation der Insulintherapie (ICT + Metformin + Empagliflozin oder ICT + Metformin + Dapagliflozin oder ICT + Metformin + Liraglutid)</b>					
ICT + Metformin + Empagliflozin					
Humaninsulin [Basalinsulin + Bolusinsulin] <sup>c</sup>	Teilpopulation b2	415,86 € – 831,72 €	792,07 € – 1.069,47 €	-	1.207,93 € – 1.901,19 €
Metformin	Teilpopulation b2	34,70 € – 104,09 €	-	-	34,70 € – 104,09 €
Empagliflozin (Jardiance <sup>®</sup> )	Teilpopulation b2	659,30 € – 837,64 €	-	-	659,30 € – 837,64 €
<b>Summe:</b>					<b>1.901,93 € – 2.842,92 €</b>
ICT + Metformin + Dapagliflozin					
Humaninsulin [Basalinsulin + Bolusinsulin] <sup>c</sup>	Teilpopulation b2	415,86 € – 831,72 €	792,07 € – 1.069,47 €	-	1.207,93 € – 1.901,19 €
Metformin	Teilpopulation b2	34,70 € – 104,09 €	-	-	34,70 € – 104,09 €
Dapagliflozin (Forxiga <sup>®</sup> )	Teilpopulation b2	877,68 €	-	-	877,68 €
<b>Summe:</b>					<b>2.120,31 € – 2.882,96 €</b>

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe	Arzneimittel-kosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapie kosten pro Patient in Euro
ICT + Metformin + Liraglutid					
Humaninsulin [Basalinsulin + Bolusinsulin] <sup>c</sup>	Teilpopulation b2	415,86 € – 831,72 €	792,07 € – 1.069,47 €	-	1.207,93 € – 1.901,19 €
Metformin	Teilpopulation b2	34,70 € – 104,09 €	-	-	34,70 € – 104,09 €
Liraglutid (Victoza <sup>®</sup> )	Teilpopulation b2	1.603,74 € – 2.405,61 €	47,45 €	-	1.651,19 € – 2.453,06 €
<b>Summe:</b>					<b>2.893,82 € – 4.458,34 €</b>
<p>a: Beispielhaft für die Kombinationstherapie aus Insulin icodec mit Humaninsulin [Bolusinsulin] und ggf. einem bisher angewendeten NIAD im Rahmen der Eskalation der Insulintherapie ist die Kombinationstherapie aus Insulin icodec mit Humaninsulin [Bolusinsulin] aufgeführt.</p> <p>b: Beispielhaft für die Kombinations-therapie aus Insulin icodec mit Humaninsulin [Bolusinsulin], Metformin und einem SGLT2-Inhibitor oder GLP-1-RA im Rahmen der Eskalation der Insulintherapie ist die Kombinationstherapie aus Insulin icodec mit Humaninsulin [Bolusinsulin], Metformin und Empagliflozin aufgeführt.</p> <p>c: Aufgrund der angenommenen Aufteilung des Gesamtinsulinbedarfs aus Basal- und Bolusinsulin, identischen Festbeträgen für Basal- und Bolusinsulin und zur besseren Lesbarkeit werden die Humaninsulintherapieregime zusammenfasst dargestellt.</p> <p>GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GLP-1-RA: Glucagon-like Peptide 1 Rezeptoragonist;  ICT: Intensivierte konventionelle Insulintherapie (Intensified Conventional Therapy); NIAD: Nicht-Insulin-Antidiabetika; SGLT2: Natrium-Glucose-Cotransporter-2 (Sodium Glucose Cotransporter-2); T2DM: Typ 2 Diabetes mellitus</p>					

### 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.*

Daten zu den Versorgungsanteilen in den beiden Zielpopulationen b1 und b2 von Insulin icodec (Insulin-erfahrene Erwachsenen mit T2DM ohne oder mit kardiovaskulärer Erkrankung) liegen bisher nicht vor. Der Versorgungsanteil kann aber anhand der folgenden Kriterien, die anschließend näher ausgeführt werden, abgeschätzt werden:

- Patientenzahlen in den Zielpopulationen von Insulin icodec,
- Aktuelle Versorgungssituation der Patienten in den Zielpopulationen von Insulin icodec,
- Anteile der Patienten mit Kontraindikation,
- Anteile der Therapieabbrüche mit Insulin icodec,
- Patientenpräferenzen und
- Versorgungsbereich.

### **Patientenzahlen in den Zielpopulationen von Insulin icodec**

Die Anzahl der Insulin-erfahrenen Erwachsenen mit T2DM ohne kardiovaskuläre Erkrankung in der GKV beträgt 344.468; die derer mit kardiovaskulärer Erkrankung beträgt 317.971 (siehe Tabelle 3-2). Grundsätzlich kommen all diese Patienten für eine Behandlung mit Insulin icodec infrage.

### **Aktuelle Versorgungssituation der Patienten in den Zielpopulationen von Insulin icodec**

Die Versorgung der Patienten in den Zielpopulationen von Insulin icodec orientiert sich idealerweise an den Empfehlungen der NVL [1]. Die Zielpopulationen umfassen Patienten, die mit ihrem bisherigen Insulinregime zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben. Für diese Patienten stellt die Eskalation der Insulintherapie (z. B. ICT) die letzte Stufe der medikamentösen Behandlung dar.

Die Wahl der Insulinart und der Form der Insulintherapie soll sich laut NVL an der Lebenssituation der Patienten orientieren.

Derzeit stehen verschiedene Basalinsuline (NPH-Insulin als Humaninsulin, Insulin glargin, Insulin degludec und Insulin detemir als Analoga) und Bolusinsuline (humane Normalinsuline, Insulin aspart, Insulin glulisin, und Insulin lispro als Analoga) zur Verfügung. Im Vergleich zu den anderen Präparaten ist Insulin icodec das erste zugelassene Basalinsulin, das nur 1 × wöchentlich verabreicht werden muss [5]. Mit einer einzigen subkutanen Injektion deckt Insulin icodec somit den Bedarf an Basalinsulin für eine ganze Woche. Das Therapieregime kann somit vereinfacht werden – zumindest das Basalinsulin muss statt 1 bis 2 × täglich nur noch 1 × wöchentlich (52 gegenüber mindestens 365 Injektionen pro Jahr) injiziert werden. Die Komplexität der Insulintherapie wird somit reduziert. Dadurch hat Insulin icodec das Potenzial, die Therapieadhärenz und -persistenz zu erhöhen und das Risiko von diabetesassoziierten Komplikationen zu reduzieren.

Es ist daher anzunehmen, dass bei einem Teil der Patienten der Zielpopulationen b1 und b2 (Insulin-erfahrene Erwachsene ohne oder mit kardiovaskulärer Erkrankung) Insulin icodec vorzugsweise als Basalinsulin eingesetzt wird, da damit die individuellen Therapieziele bestmöglich erreicht werden können.

### **Anteile der Patienten mit Kontraindikation**

Als einzige Kontraindikation ist die Überempfindlichkeit gegen Insulin icodec oder gegen die weiteren Bestandteile (Zinkacetat, Glycerol, Phenol, Metacresol, Natriumchlorid) des Arzneimittels in der Fachinformation angegeben [5]. In der für das vorliegende Dossier relevanten Zulassungsstudie ONWARDS 4 traten im Studienarm mit Insulin icodec bei 6 und im Studienarm mit Insulin glargin bei 7 Patienten Hypersensitivitäten auf (2,1 bzw. 2,4 %) [17]. Es traten keine schwerwiegenden Fälle auf. Bei den entsprechend der Zielpopulation b1 gefilterten Patienten (Insulin-erfahrene Erwachsenen mit T2DM ohne kardiovaskuläre Erkrankung) trat in beiden Studienarmen nur bei jeweils einem Patienten eine nicht-schwere Hypersensitivität auf (jeweils ca. 2 %; siehe Modul 4 B). Daher wird der Anteil der Patienten mit Kontraindikationen für Insulin icodec insgesamt als sehr gering und vernachlässigbar eingeschätzt.

### **Anteile der Therapieabbrüche mit Insulin icodec**

In ONWARDS 4 wurden 17 Therapieabbrüche (5,8 % der Patienten) mit Insulin icodec und 22 Therapieabbrüche (7,6 % der Patienten) mit Insulin glargin 100E/ml berichtet [17]. Bei den entsprechend der Zielpopulation b1 gefilterten Patienten (Insulin-erfahrene Erwachsenen mit T2DM ohne kardiovaskuläre Erkrankung) gab es 5 bzw. 5 Therapieabbrüche mit Insulin icodec bzw. Insulin glargin (9 % vs. 10 %). Wie bei den Kontraindikationen wird der zu erwartende Anteil an Therapieabbrüchen in der Praxis insgesamt als gering und vergleichbar mit anderen Basalinsulinen eingeschätzt.

### **Patientenpräferenzen**

Patientenpräferenzen zu Insulin icodec wurden bislang nicht erhoben. Aus anderen Untersuchungen kann aber geschlossen werden, dass Patienten Insulin icodec aufgrund des geringeren Therapieaufwands hinsichtlich des Basalinsulins durch die selteneren Injektionen präferieren (52 Injektionen Insulin icodec pro Jahr gegenüber mindestens 365 Injektionen bei täglich verabreichten Basalinsulinen).

Seltener Injektionen wirken sich neben dem geringeren Behandlungsaufwand auch ökologisch positiv aus. Im Gegensatz zu täglich anzuwendenden Basalinsulinen kann der CO<sub>2</sub>-Fußabdruck durch das wöchentlich anzuwendende Insulin icodec um mehr als ein Viertel reduziert werden. So könnten bei der Verwendung von Insulin icodec durch 1.000 Patienten im Jahr bis zu 540 kg Plastik, bzw. pro Patient je nach Insulinverbrauch pro Jahr 13 bis 48 Fertigungs eingespant werden (6 bis 9 Fertigungs mit Insulin icodec statt 19 bis 57 Fertigungs bei täglich anzuwendendem Basalinsulin, auf ganze Fertigungs aufgerundet entsprechend Tabelle 3-13). Insulin icodec hat somit einen kleineren ökologischen Fußabdruck als andere Basalinsuline. Es ist zu erwarten, dass das Umweltbewusstsein in der Bevölkerung und somit auch bei Patienten

mit T2DM wächst. Entsprechend könnten Patienten mit Insulin icodec bevorzugt auf die „umweltbewusste Variante“ eines Basalinsulins zurückgreifen wollen.

### **Versorgungsbereich**

Insulin icodec wird voraussichtlich ganz überwiegend im ambulanten Bereich für Insulin-erfahrene Erwachsene eingesetzt und nur in Ausnahmefällen stationär. Die Insulintherapie bei T2DM wird zumeist vom Hausarzt oder Diabetologen betreut. Die Patienten injizieren sich die Insuline entsprechend Aufklärung und Schulung selbst bzw. werden von Hilfspersonen (Angehörigen oder Pflegekräften) unterstützt. Bei den Patienten, die auf Hilfspersonen angewiesen sind, würde sich der therapeutische und pflegerische Aufwand durch die nur 1 × wöchentliche Injektion des Basalinsulins Insulin icodec reduzieren, da die tägliche Gabe des Basalinsulins entfällt.

### **Fazit zu den Versorgungsanteilen**

Grundsätzlich kommt für alle Insulin-erfahrenen Erwachsenen mit T2DM ohne oder mit kardiovaskulärer Erkrankung (Zielpopulationen b1 und b2 für Insulin icodec) eine Behandlung mit Insulin icodec infrage. Das einzusetzende Insulin wird von Patient und Arzt gemeinsam ausgewählt. Es ist anzunehmen, dass Insulin icodec für einen Teil der Patienten in den Zielpopulationen das vorzugsweise einzusetzende Basalinsulin ist, da durch den verminderten Behandlungsaufwand die individuellen Therapieziele voraussichtlich bestmöglich erreicht werden können. Außerdem könnten sich insbesondere umweltbewusste Patienten und Ärzte für die Insulintherapie mit Insulin icodec entscheiden. Der Anteil der Patienten mit Kontraindikation oder Therapieabbrüchen ist insgesamt als sehr gering und vernachlässigbar einzuschätzen.

Es wird daher davon ausgegangen, dass Insulin icodec eine relevante Stellung in der Versorgung der beiden Zielpopulationen einnehmen wird. Der Anteil ist derzeit aber nicht quantifizierbar.

*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.*

Eine Quantifizierung des Versorgungsanteils von Insulin icodec ist zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht möglich. Es ergibt sich somit keine Änderung der Jahrestherapiekosten.

### **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.*

Die relevanten Informationen zu Dosierung und Therapieschema wurden den Fachinformationen des zu bewertenden Arzneimittels, der Kombinationspartner und der zVT entnommen, um die Behandlungsdauer und den Verbrauch zu bestimmen.

Die Angabe zum durchschnittlichen Körpergewicht wurde der amtlichen Repräsentationsstatistik „Mikrozensus 2021 – Körpermaße der Bevölkerung“ entnommen, um die Berechnung von körpergewichtsabhängigen Dosierungen durchzuführen.

Kosten und relevante Preisinformationen des zu bewertenden Arzneimittels, der Kombinationspartner und der zVT wurden der Lauer-Taxe entnommen. Unter Berücksichtigung der Vorgaben aus § 130 SGB V und § 130a SGB V wurden die Jahrestherapiekosten nach Abzug gesetzlicher Rabatte dargestellt.

Die Preisinformationen als Grundlage für die Berechnung der Kosten zusätzlicher GKV-Leistungen stammen ebenfalls aus der Lauer-Taxe.

Darüber hinaus wurden Informationen aus Dokumenten des G-BA zur frühen Nutzenbewertung herangezogen.

Die Angaben im Abschnitt Jahrestherapiekosten (Abschnitt 3.3.5) resultieren aus der Zusammenführung der Informationen aus den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4.

Die Angaben zu den Versorgungsanteilen basieren auf Markteinschätzungen, der Fachinformation von Insulin icodec sowie dem Studienbericht der Studie ONWARDS 4 und Modul 4 B.

### **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 3.3.6 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. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften

- (AWMF) (2023): Nationale VersorgungsLeitlinie Typ-2-Diabetes Langfassung, Version 3.0. [Zugriff: 02.06.2024]. URL: <https://www.leitlinien.de/themen/diabetes/pdf/diabetes-vers3-0.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2024): 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) und Anlage XIIa – Kombinationen von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Tirzepatid (Diabetes mellitus Typ 2) [Zugriff: 07.06.2024]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6581/2024-05-02\\_AM-RL-XII-XIIa\\_Tirzepatid\\_D-987.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6581/2024-05-02_AM-RL-XII-XIIa_Tirzepatid_D-987.pdf).
  3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2022): Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV; Beratungsanforderung 2022-B-142 - VERTRAULICH.
  4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2019): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Insulin degludec (Neubewertung aufgrund neuer Wissenschaftlicher Erkenntnisse). [Zugriff: 18.10.2023]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3786/2019-05-16\\_AM-RL-XII\\_Insulin-degludec\\_D-405\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3786/2019-05-16_AM-RL-XII_Insulin-degludec_D-405_BAnz.pdf).
  5. Novo Nordisk A/S (2024): Awiqli<sup>®</sup> 700 Einheiten/ml Injektionslösung im Fertigpen; Fachinformation. Stand: 05/2024 [Zugriff: 01.09.2024]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
  6. AstraZeneca AB (2012): Forxiga<sup>®</sup> 5 mg Filmtabletten, Forxiga<sup>®</sup> 10 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: 01/2024 [Zugriff: 03.06.2024]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
  7. Boehringer Ingelheim International GmbH (2014): Jardiance<sup>®</sup> Filmtabletten; Fachinformation. Stand: 12/2023 [Zugriff: 03.06.2024]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
  8. Lilly Deutschland GmbH (2015): Huminsulin<sup>®</sup>; Fachinformation. Stand: 11/2023 [Zugriff: 03.06.2024]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
  9. Novo Nordisk A/S (2009): Victoza<sup>®</sup> 6 mg/ml Injektionslösung in einem Fertigpen; Fachinformation. Stand: 07/2023 [Zugriff: 03.06.2024]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
  10. Eli Lilly Nederland B.V. (2014): Trulicity<sup>®</sup>; Fachinformation. Stand: 06/2024 [Zugriff: 12.08.2024]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
  11. STADAPHARM GmbH (2004): Metformin STADA<sup>®</sup> 1000 mg; Fachinformation. Stand 04/2023. [Zugriff: 03.06.2024]. URL: [https://www.stada.de/media/w4lmdekz/metformin-stada-1000-mg\\_202304\\_vero-ff20230822.pdf](https://www.stada.de/media/w4lmdekz/metformin-stada-1000-mg_202304_vero-ff20230822.pdf).
  12. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2019): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Insulin degludec (Neubewertung aufgrund neuer Wissenschaftlicher Erkenntnisse). [Zugriff: 16.10.2023]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5746/2019-05-16\\_AM-RL-XII\\_Insulin-degludec\\_D-405\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5746/2019-05-16_AM-RL-XII_Insulin-degludec_D-405_TrG.pdf).
  13. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2024): 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) und Anlage XIIa – Kombinationen von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Tirzepatid (Diabetes mellitus

- Typ 2). [Zugriff: 24.05.2024]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10453/2024-05-02\\_AM-RL-XII-XIIa Tirzepatid D-987 TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10453/2024-05-02_AM-RL-XII-XIIa_Tirzepatid_D-987_TrG.pdf).
14. Statistisches Bundesamt (2021): Körpermaße der Bevölkerung nach Altersgruppen 2021. [Zugriff: 16.10.2023]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/koerpermasse-insgesamt.html>.
  15. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2021): 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) Semaglutid (Diabetes mellitus Typ 2). [Zugriff: 03.09.2023]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7455/2021-04-15\\_AM-RL-XII Semaglutid D-597 TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7455/2021-04-15_AM-RL-XII_Semaglutid_D-597_TrG.pdf).
  16. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2023): Anlage III, Übersicht über Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse in der Arzneimittelversorgung durch die Arzneimittel-Richtlinie und aufgrund anderer Vorschriften (§ 34 Absatz 1 Satz 6 und Absatz 3 SGB V), Hinweise zur wirtschaftlichen Ordnungsweise von nicht verschreibungspflichtigen Arzneimitteln für Kinder bis zum vollendeten 12. Lebensjahr und für Jugendliche mit Entwicklungsstörungen bis zum vollendeten 18. Lebensjahr sowie Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse von sonstigen Produkten. [Zugriff: 20.06.2024]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/83-691-855/AM-RL-III-Verordnungserschraenkungen\\_2023-11-11.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/83-691-855/AM-RL-III-Verordnungserschraenkungen_2023-11-11.pdf).
  17. Novo Nordisk A/S (2022): Clinical Trial Report, Trial ID: NN1436-4480, A 26-week Trial Comparing The Effect and Safety of Once Weekly Insulin Icodec and Once Daily Insulin Glargine 100 units/mL, Both in Combination With Bolus Insulin With or Without Non-insulin Anti-diabetic Drugs, in Subjects With Type 2 Diabetes on a Basal-bolus Regimen. ONWARDS 4 - VERTRAULICH.

### 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 Fachinformation von Insulin icodec führt Anforderungen zur qualitätsgesicherten Anwendung für das zugelassene Anwendungsgebiet (Behandlung des Diabetes mellitus bei Erwachsenen) auf. Entsprechende Abschnitte der Fachinformation sind im Folgenden dargestellt [1].

#### **Dosierung**

Dieses Arzneimittel ist ein Basalinsulin zur 1 × wöchentlichen subkutanen Verabreichung. Die Verabreichung sollte immer am gleichen Wochentag erfolgen.

Die Wirkstärke von Insulinanaloga, einschließlich Insulin icodec, wird in Einheiten (E) ausgedrückt. Eine (1) E Insulin icodec entspricht 1 E Insulin glargin (100 E/ml), 1 E Insulin detemir, 1 E Insulin degludec oder 1 IE Humaninsulin.

Insulin icodec ist in einer Stärke, 700 E/ml, erhältlich. Die benötigte Dosis wird in Einheiten eingestellt. Es kann pro Injektion eine Dosis von 10 bis 700 E gegeben werden, einstellbar in Schritten von 10 E.

Bei Patienten mit T1DM muss dieses Arzneimittel mit Bolusinsulin kombiniert werden, um den Insulinbedarf zu den Mahlzeiten zu decken.

Bei Patienten mit T2DM kann dieses Arzneimittel sowohl allein als auch in jeder Kombination mit oralen Antidiabetika, GLP-1-Rezeptoragonisten und Bolusinsulin angewendet werden. Wenn Insulin icodec zusätzlich zu Sulfonylharnstoffen angewendet wird, sollte eine Beendigung der Therapie mit Sulfonylharnstoffen oder eine Reduktion der Sulfonylharnstoff-Dosis in Betracht gezogen werden. Siehe Abschnitte 4.5 und 5.1 der Fachinformation.

Insulin icodec muss entsprechend des Bedarfs des einzelnen Patienten dosiert werden. Es wird empfohlen, die Blutzuckereinstellung über eine Dosisanpassung basierend auf der Nüchternplasmaglukose zu optimieren.

Aufgrund der langen Halbwertszeit von Insulin icodec wird eine Anpassung der Dosis weder während einer akuten Erkrankung noch bei kurzfristigen Veränderungen des körperlichen Aktivitätsniveaus oder der üblichen Ernährung der Patienten empfohlen.

In diesen Situationen sollten die Patienten angewiesen werden, zur weiteren Orientierungshilfe in Bezug auf andere anwendbare Anpassungen, z. B. Glucoseaufnahme oder Änderungen bei anderen glucosesenkenden Medikamenten, ihren Arzt zu konsultieren.

### ***Initiierung einer Therapie mit Insulin icodec***

#### ***Patienten mit T2DM (insulinnaiv)***

Die empfohlene wöchentliche Anfangsdosis liegt bei 70 E. Anschließend sollte die Dosis 1 × wöchentlich individuell angepasst werden.

#### ***Patienten mit neu diagnostiziertem T1DM***

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Insulin icodec bei Insulin-naiven Patienten mit neu diagnostiziertem T1DM sind nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor. Siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation.

### ***Umstellung von 1 oder 2 × täglich verabreichten Basalinsulin-Arzneimitteln auf Insulin icodec bei T2DM und T1DM***

Die erste 1 × wöchentlich verabreichte Dosis Insulin icodec sollte am Tag nach der letzten 1 oder 2 × täglich verabreichten Dosis Basalinsulin gegeben werden.

Bei der Umstellung von Patienten von 1 oder 2 × täglich verabreichtem Basalinsulin entspricht die empfohlene Dosis Insulin icodec der täglichen Basalinsulin-Gesamtdosis multipliziert mit 7. Lediglich für die erste Injektion (Dosis in Woche 1) wird eine zusätzliche einmalige Aufsättigungsdosis von 50 % Insulin icodec empfohlen, falls ein schnelleres Erreichen der Blutzuckerkontrolle bei Patienten mit T2DM angestrebt wird.

Für Patienten mit T1DM wird diese Dosis immer empfohlen (nur für die erste Injektion). Falls die einmalige Aufsättigungsdosis von 50 % Insulin icodec angewendet wird, sollte die Dosis in Woche 1 die 7 × vorherige Basalinsulin-Gesamtdosis multipliziert mit 1,5 betragen, gerundet auf die nächsten 10 E (siehe Tabelle 1 der Fachinformation).

Die einmalige Aufsättigungsdosis darf ab der zweiten Injektion nicht mehr gegeben werden (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation). Die zweite 1 × wöchentlich verabreichte Dosis Insulin icodec entspricht der täglichen Basalinsulin-Gesamtdosis multipliziert mit 7.

Die dritte 1 × wöchentlich verabreichte Dosis sowie die nachfolgenden Dosen sollten auf den Stoffwechselbedürfnissen des Patienten, den Ergebnissen der Blutzuckermessung und dem Ziel der Blutzuckereinstellung basieren, bis der gewünschte Nüchternplasmaglucosespiegel erreicht ist.

Anpassungen der Dosis sollten basierend auf den selbst gemessenen Nüchternplasmaglucosewerten am Tag der Titration und den beiden vorherigen Tagen vorgenommen werden.

Während der Umstellung und in den darauf folgenden Wochen wird eine engmaschige Überwachung des Blutzuckers empfohlen. Dosis und Zeitpunkt der Gabe gleichzeitig angewandeter Bolusinsulinpräparate oder einer anderen antidiabetischen Begleittherapie müssen eventuell angepasst werden.

### ***Versäumte Dosis***

Falls eine Dosis versäumt wurde, wird empfohlen, dass sie so bald wie möglich verabreicht wird.

### ***Patienten mit T1DM***

Patienten mit T1DM müssen angewiesen werden, mit ihrer 1 × wöchentlichen Dosierung fortzufahren. Das 1 × wöchentliche Dosierungsschema wird dann auf den Wochentag verlegt, an dem die versäumte Dosis gegeben wurde.

Die Überwachung der Nüchternplasmaglucose wird empfohlen.

Falls der ursprüngliche Tag der 1 × wöchentlichen Verabreichung bestehen bleiben soll, kann die Zeit zwischen den aufeinanderfolgenden Dosen sukzessiv ausgedehnt werden, bis schließlich derselbe Verabreichungstag erreicht ist.

### ***Patienten mit T2DM***

Falls nicht mehr als 3 Tage seit der versäumten Dosis vergangen sind, kann der Patient mit T2DM sein ursprüngliches 1 × wöchentliches Dosierungsschema wieder aufnehmen. Die Überwachung der Nüchternplasmaglucose wird empfohlen.

Falls mehr als 3 Tage vergangen sind, sollte die versäumte Dosis dennoch so bald wie möglich verabreicht werden. Das 1 × wöchentliche Dosierungsschema wird dann auf den Wochentag verlegt, an dem die versäumte Dosis gegeben wurde. Falls der ursprüngliche Tag der 1 × wöchentlichen Verabreichung bestehen bleiben soll, kann die Zeit zwischen den aufeinanderfolgenden Dosen sukzessiv ausgedehnt werden, bis schließlich derselbe Verabreichungstag erreicht ist.

### ***Besondere Patientengruppen***

#### ***Ältere Patienten***

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

#### ***Nierenfunktionsstörungen***

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen wird eine häufigere Überwachung des Blutzuckerspiegels empfohlen (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

### *Leberfunktionsstörungen*

Bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen wird eine häufigere Überwachung des Blutzuckerspiegels empfohlen (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

### *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Insulin icodec bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren sind bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

### **Art der Anwendung**

Nur zur subkutanen Anwendung.

Insulin icodec darf nicht intravenös angewendet werden, da dies zu schweren Hypoglykämien führen kann.

Dieses Arzneimittel darf nicht intramuskulär angewendet werden, da sich dadurch die Resorption verändern kann.

Dieses Arzneimittel darf nicht in Insulininfusionspumpen angewendet werden.

Insulin icodec wird subkutan durch Injektion in den Oberschenkel, den Oberarm oder die Bauchdecke appliziert. Die Injektionsstellen sollten stets innerhalb einer Körperregion gewechselt werden, um das Risiko einer Lipodystrophie und kutanen Amyloidose zu reduzieren (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Die Patienten sollten angewiesen werden, immer eine neue Nadel zu verwenden. Die Wiederverwendung von Fertipen-Nadeln erhöht das Risiko für ein Verstopfen der Nadel, was zu einer Unter- oder Überdosierung führen kann. Im Falle einer verstopften Nadel müssen die Patienten die Anweisungen in der Bedienungsanleitung der Gebrauchsinformation befolgen.

Insulin icodec ist in einem Fertipen erhältlich. Das Dosisfenster zeigt die Anzahl der zu injizierenden Einheiten Insulin icodec an. Es ist keine Neuberechnung der Dosis erforderlich. Der Fertipen gibt 10 bis 700 E in Schritten von 10 E ab.

Insulin icodec darf nicht aus der Patrone des Fertipens in eine Spritze aufgezogen werden (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Weitere Informationen zur Vorbereitung der Anwendung siehe Abschnitt 6.6 der Fachinformation.

### **Gegenanzeigen**

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

## **Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

### ***Rückverfolgbarkeit***

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

### ***Hypoglykämie***

Eine Hypoglykämie kann auftreten, wenn die Insulindosis im Verhältnis zum Insulinbedarf zu hoch ist (siehe Abschnitte 4.5, 4.8 und 4.9 der Fachinformation).

Das Auslassen einer Mahlzeit oder außerplanmäßige anstrengende körperliche Aktivität kann eine Hypoglykämie zur Folge haben.

Schwere Hypoglykämien können zu Bewusstlosigkeit und/oder Krampfanfällen führen und mit einer vorübergehenden oder dauerhaften Störung der Gehirnfunktion oder sogar dem Tod enden. Die Symptome einer Hypoglykämie treten in der Regel plötzlich auf. Dazu können kalter Schweiß, kalte blasse Haut, Ermüdung, Nervosität oder Tremor, Angstgefühle, ungewöhnliche Müdigkeit oder Schwäche, Verwirrtheit, Konzentrationsstörungen, Benommenheit, Heißhunger, Sehstörungen, Kopfschmerzen, Übelkeit und Palpitationen gehören.

Patienten, deren Blutzuckereinstellung sich (z. B. durch eine intensivierete Insulintherapie) deutlich verbessert hat, nehmen die Warnsymptome einer Hypoglykämie möglicherweise verändert wahr und müssen dementsprechend beraten werden. Bei Patienten mit schon lange bestehendem Diabetes treten die üblichen Warnsymptome unter Umständen nicht mehr auf. Die Möglichkeit rezidivierender, nicht erkannter (insbesondere nächtlicher) Hypoglykämie-episoden muss in Betracht gezogen werden.

Die Einhaltung der Dosis und des Ernährungsregimes seitens des Patienten, die korrekte Insulinverabreichung und die Wahrnehmung von Hypoglykämiesymptomen sind unerlässlich, um das Risiko einer Hypoglykämie zu reduzieren. Faktoren, welche die Anfälligkeit für eine Hypoglykämie erhöhen, erfordern eine besonders engmaschige Überwachung. Dazu gehören:

- Wechsel des Injektionsbereichs
- verbesserte Insulinsensitivität (z. B. durch Beseitigung von Stressfaktoren)
- ungewohnte, verstärkte oder längere körperliche Aktivität
- zwischenzeitlich auftretende Erkrankung (z. B. Erbrechen, Diarrhö, Fieber)
- unzureichende Nahrungsaufnahme und versäumte Mahlzeiten
- Alkoholkonsum

- bestimmte nicht kompensierte endokrine Erkrankungen (z. B. Hypothyreose und Hypophysenvorderlappen- oder Nebennierenrindeninsuffizienz)
- Begleitbehandlung mit bestimmten anderen Arzneimitteln (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

Die länger anhaltende Wirkung von Insulin icodec kann die Erholung von einer Hypoglykämie verzögern.

Dem Patienten wird empfohlen, mit Beginn einer hypoglykämischen Episode seinen Blutzucker engmaschig bis zur Erholung zu messen.

#### *Patienten mit T1DM*

Bei Patienten mit T1DM, die mit Insulin icodec behandelt wurden, gab es ein erhöhtes Hypoglykämierisiko verglichen mit Insulin degludec (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1 der Fachinformation). Patienten mit T1DM sollten nur mit Insulin icodec behandelt werden, wenn ein eindeutiger Nutzen von einer 1 × wöchentlich Dosierung erwartet wird.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Insulin icodec bei neu diagnostizierten Insulin-naiven Patienten mit T1DM ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

#### *Hyperglykämie*

Bei schweren Hyperglykämien wird die Anwendung von schnell wirkendem Insulin empfohlen. Eine unzureichende Dosierung und/oder eine Unterbrechung der Therapie kann bei Patienten, die Insulin benötigen, zu Hyperglykämie und möglicherweise diabetischer Ketoazidose führen. Darüber hinaus können auch Begleiterkrankungen, insbesondere Infektionen, zu Hyperglykämie führen und dadurch einen erhöhten Insulinbedarf bewirken.

Die ersten Symptome einer Hyperglykämie entwickeln sich in der Regel allmählich über einen Zeitraum von Stunden bzw. Tagen. Dazu gehören Durstgefühl, verstärkter Harndrang, Übelkeit, Erbrechen, Benommenheit, gerötete trockene Haut, Mundtrockenheit, Appetitlosigkeit sowie nach Aceton riechender Atem. Unbehandelt kann eine Hyperglykämie schließlich zu diabetischer Ketoazidose führen, die potenziell tödlich verlaufen kann.

#### *Umstellung von anderen Insulinen auf Insulin icodec*

Die Umstellung eines Patienten von einem anderen Insulinpräparat auf Insulin icodec sollte unter ärztlicher Aufsicht erfolgen und kann eine Dosisänderung erforderlich machen (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Während der Umstellung von täglichem Basalinsulin auf das 1 × wöchentliche Insulin icodec können Medikationsfehler auftreten. Es kann z. B. zu einer Überdosierung oder Dosierungsfehlern kommen oder der Patient vergisst, die empfohlene einmalige Aufsättigungsdosis nach der ersten Injektion wegzulassen. Diese Fehler können eine Hypoglykämie oder Hyperglykämie und/oder andere klinische Konsequenzen zur Folge haben. Daher müssen die Patienten angewiesen werden, zu überprüfen, ob sie die richtige Dosis injizieren, insbesondere bei der ersten und zweiten Injektion (siehe Abschnitte 4.2 und 4.9 der Fachinformation).

Patienten, die sich hinsichtlich der richtigen Dosis unsicher sind, sollte geraten werden, für nähere Informationen ihren Arzt zu konsultieren.

### ***Lipodystrophie und kutane Amyloidose***

Die Patienten müssen angewiesen werden, die Injektionsstelle kontinuierlich zu wechseln, um das Risiko für die Entwicklung einer Lipodystrophie und kutanen Amyloidose zu reduzieren. Es besteht ein potenzielles Risiko für eine verzögerte Insulinresorption und eine Verschlechterung der Blutzuckereinstellung nach Insulininjektionen an Stellen mit diesen Reaktionen. Bei einem plötzlichen Wechsel der Injektionsstelle zu einem nicht betroffenen Bereich wurde darüber berichtet, dass dies zu Hypoglykämie führte. Nach einem Wechsel der Injektionsstelle von einem betroffenen zu einem nicht betroffenen Bereich wird eine Überwachung des Blutzuckerspiegels empfohlen und eine Dosisanpassung der Antidiabetika kann in Erwägung gezogen werden.

### ***Augenerkrankung***

Eine Intensivierung der Insulintherapie mit einer schnellen Verbesserung der Blutzuckereinstellung kann mit einer vorübergehenden Verschlechterung einer diabetischen Retinopathie einhergehen, während eine langfristige Verbesserung der Blutzuckereinstellung das Risiko für ein Fortschreiten einer diabetischen Retinopathie mindert.

### ***Vermeidung von Medikationsfehlern***

Die Patienten müssen angewiesen werden, vor jeder Injektion immer das Etikett auf dem Insulin-Fertigpen zu überprüfen, um versehentliche Verwechslungen zwischen dem 1 × wöchentlich verabreichten Insulin icodec und anderen Insulinarzneimitteln zu vermeiden. Die Patienten müssen die eingestellten Einheiten auf der Dosisanzeige des Fertigpens visuell überprüfen. Blinde oder sehbehinderte Patienten müssen aufgefordert werden, sich stets von einer gut sehenden Person, die im Umgang mit dem Fertigpen geschult ist, helfen zu lassen.

Um Dosierungsfehler und eine potenzielle Überdosierung zu vermeiden, dürfen Patienten und das medizinische Fachpersonal niemals eine Spritze zum Aufziehen des Arzneimittels aus der Patrone im Fertigpen verwenden.

Im Falle von verstopften Nadeln müssen Patienten den Anweisungen in der Bedienungsanleitung, die der Gebrauchsinformation angehängt ist, folgen.

***Immunogenität***

Die Anwendung von Insulin kann zur Bildung von Insulinantikörpern führen. In seltenen Fällen kann das Vorhandensein solcher Insulinantikörper eine Anpassung der Insulindosis zur Korrektur der Entwicklung von Hyper- oder Hypoglykämien erforderlich machen (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2 der Fachinformation).

***Kombination von Pioglitazon und Insulinpräparaten***

Es gibt Spontanmeldungen von Herzinsuffizienz, wenn Pioglitazon in Kombination mit Insulin insbesondere Patienten mit Risikofaktoren für die Entwicklung von Herzinsuffizienz gegeben wurde.

Dies sollte beachtet werden, falls eine Behandlung mit einer Kombination von Pioglitazon und Insulin icodec erwogen wird. Falls die Kombination angewendet wird, müssen die Patienten hinsichtlich Anzeichen und Symptomen von Herzinsuffizienz, Gewichtszunahme und Ödemen beobachtet werden.

Pioglitazon muss beim Auftreten jeder Verschlechterung kardialer Symptome abgesetzt werden.

***Natrium***

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

**Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Von etlichen Arzneimitteln ist bekannt, dass sie den Glucosestoffwechsel beeinflussen.

***Arzneimittel, die den Insulinbedarf senken können***

Antidiabetika, GLP-1-Rezeptoragonisten, Sulfonylharnstoffe, Monoaminoxidasehemmer (MAO-Hemmer), Betarezeptorenblocker, Angiotensin-Converting-Enzyme (ACE)-Hemmer, Salicylate, anabole Steroide und Sulfonamide.

***Die folgenden Substanzen können den Insulinbedarf erhöhen***

Orale Kontrazeptiva, Thiazide, Glukokortikoide, Schilddrüsenhormone, Sympathomimetika, Wachstumshormone und Danazol.

Octreotid/Lanreotid kann den Insulinbedarf sowohl erhöhen als auch senken.

Alkohol kann die blutzuckersenkende Wirkung von Insulin verstärken oder verringern.

Betarezeptorenblocker können die Symptome einer Hypoglykämie verschleiern.

## **Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

### ***Schwangerschaft***

Es liegen keine klinischen Erfahrungen bezüglich der Anwendung von Insulin icodec bei Schwangeren vor.

Tierexperimentelle Reproduktionsstudien mit Insulin icodec haben keine Wirkungen bezüglich Embryotoxizität und Teratogenität ergeben.

Aufgrund fehlender Erfahrungen während der Schwangerschaft muss Frauen im gebärfähigen Alter geraten werden, Insulin icodec abzusetzen, wenn sie schwanger werden oder schwanger werden möchten.

### ***Stillzeit***

Es ist nicht bekannt, ob Insulin icodec in die Muttermilch übergeht. Die zur Verfügung stehenden pharmakodynamischen/toxikologischen Daten bei Ratten zeigten, dass Insulin icodec in die Milch übergeht. Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden.

Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob auf das Stillen verzichtet wird oder ob die Behandlung mit Insulin icodec beendet wird. Dabei soll sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau berücksichtigt werden.

### ***Fertilität***

Tierexperimentelle Reproduktionsstudien haben bei Insulin icodec keine negativen Auswirkungen auf die Fertilität ergeben.

## **Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Insulin icodec hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Die Konzentrations- und Reaktionsfähigkeit des Patienten kann durch eine Hypoglykämie oder Hyperglykämie oder beispielsweise infolge einer Sehstörung herabgesetzt sein. Dies kann in Situationen, in denen diese Fähigkeiten von besonderer Bedeutung sind (z. B. beim Führen eines Fahrzeugs oder beim Bedienen von Maschinen), ein Risiko darstellen.

Die Patienten müssen angewiesen werden, Vorsichtsmaßnahmen zur Vermeidung von Hypoglykämien beim Führen eines Fahrzeugs zu treffen. Dies ist bei Patienten mit verringerter bzw. fehlender Wahrnehmung von Hypoglykämie-Warnzeichen oder häufigen hypoglykämischen Episoden besonders wichtig. In diesen Fällen sollte überlegt werden, ob das Führen eines Fahrzeugs ratsam ist.

## **Überdosierung**

Für Insulin kann keine spezifische Überdosierung angegeben werden. Eine Hypoglykämie kann sich jedoch stufenweise entwickeln, wenn, verglichen mit dem Bedarf des Patienten, zu hohe Dosen gegeben werden:

- Leichte hypoglykämische Episoden können durch orale Gabe von Glucose bzw. anderen zuckerhaltigen Lebensmitteln behandelt werden. Der Patient sollte deshalb immer zuckerhaltige Lebensmittel bei sich haben.
- Schwere hypoglykämische Episoden, bei denen sich der Patient nicht selbst helfen kann, können mit intramuskulärer, subkutaner oder intranasaler Verabreichung von Glucagon, die von einer geschulten Person vorgenommen wird, oder durch intravenöse Gabe von Glucose durch einen Arzt behandelt werden. Spricht der Patient nicht innerhalb von 10 bis 15 Minuten auf das Glucagon an, ist intravenös Glucose zu verabreichen. Sobald der Patient wieder bei Bewusstsein ist, empfiehlt sich die orale Gabe von Kohlehydraten, um einen Rückfall zu vermeiden.

Während der Umstellung von 1 oder 2 × täglich verabreichtem Basalinsulin auf Insulin icodec kann es, insbesondere bei fortgesetzter Verabreichung der einmaligen Aufsättigungsdosis nach der ersten Injektion entgegen der Empfehlung, zu einer Überdosierung kommen (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

## **Inkompatibilitäten**

Dieses Arzneimittel darf nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

Insulin icodec darf keiner Infusionsflüssigkeit zugesetzt werden.

## **Dauer der Haltbarkeit**

30 Monate.

### ***Haltbarkeit nach Anbruch des Pens***

Nach Anbruch oder bei Verwendung als Ersatz darf das Arzneimittel maximal 12 Wochen gelagert werden. Nicht über 30 °C lagern. Kann im Kühlschrank (2 °C bis 8 °C) gelagert werden. Die Kappe auf dem Pen aufgesetzt lassen, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

## **Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

### ***Vor dem ersten Gebrauch***

Im Kühlschrank lagern (2 °C bis 8 °C).

Nicht einfrieren. Vom Kühlaggregat fernhalten.

Die Kappe auf dem Pen aufgesetzt lassen, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

***Nach Anbruch oder bei Verwendung als Ersatz***

Aufbewahrungsbedingungen nach Anbruch des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3 der Fachinformation.

**Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Dieses Arzneimittel ist nur für die Anwendung durch eine Person bestimmt.

Insulin icodec darf nicht verwendet werden, wenn die Lösung nicht klar und farblos aussieht.

Einmal gefrorenes Insulin icodec darf nicht mehr verwendet werden.

Vor der Injektion muss jeweils eine neue Nadel aufgesetzt werden. Die Nadeln dürfen nicht wiederverwendet werden. Die Nadeln müssen sofort nach der Verwendung entsorgt werden.

Im Falle einer verstopften Nadel müssen die Patienten die Anweisungen in der Bedienungsanleitung der Gebrauchsinformation befolgen.

Eine genaue Bedienungsanleitung findet sich in der Gebrauchsinformation.

Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für Patienten mit einem therapeutisch bedeutsamen 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.*

Insulin icodec unterliegt der Verschreibungspflicht [1, 2].

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für Patienten mit einem therapeutisch bedeutsamen 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 Insulin icodec liegt kein Annex IV des EPAR vor.

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

Nicht zutreffend

### **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.*

Im Risk-Management-Plan des EPAR sind folgende Maßnahmen zur Risikominimierung aufgeführt [2].

Tabelle 3-15: Maßnahmen zur Risikominimierung aus dem EPAR

Sicherheitsbedenken	Routine-Risikominimierungsmaßnahmen	Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen
<b>Wichtige identifizierte Risiken</b>		
Keine.		
<b>Wichtige potenzielle Risiken</b>		
Medikationsfehler durch Verwechslung	Fachinformation, Abschnitt 4.4 und 6.6 Packungsbeilage, Abschnitt 2, 3 und 6	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Strategie zur Unterscheidung (Handelsnamen, Etikett, Farbe, Branding des Kartons, Etikett des Behälters, und des Kartuschenhalters</li> <li>• Verschreibungspflicht</li> <li>• Verteilung von Aufklärungsmaterial für Angehörige von Gesundheitsberufen und für Patienten in den ersten 2 Jahren nach Launch von Insulin icodec</li> </ul>
Medikationsfehler während der Umstellung von täglichem Basalinsulin	Fachinformation, Abschnitt 4.2, 4.4, und 4.9 Packungsbeilage, Abschnitt 2	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Verschreibungspflicht</li> </ul>
<b>Missing information</b>		
Schwangerschaft und Stillzeit	Fachinformation, Abschnitt 4.6 Packungsbeilage, Abschnitt 2	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Verschreibungspflicht</li> </ul>

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für Patienten mit einem therapeutisch bedeutsamen 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 Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Entsprechend den Vorgaben der EMA sollen langdauernde Hypoglykämien als potenzielles Risiko in zukünftigen regelmäßig aktualisierten Berichten über die Unbedenklichkeit des Arzneimittels (Periodic Safety Update Report; PSUR) überwacht werden [2].

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für Patienten mit einem therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen.

### **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.*

Es wurden die Fachinformation von Insulin icodec, sowie der EPAR einschließlich dessen relevanter Anhänge für die Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung verwendet.

### **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. Novo Nordisk A/S (2024): Awiqli<sup>®</sup> 700 Einheiten/ml Injektionslösung im Fertigpen; Fachinformation. Stand: 05/2024 [Zugriff: 01.09.2024]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. European Medicines Agency (EMA) (2024): Assessment report - Awiqli, International non-proprietary name: Insulin icodec. [Zugriff: 04.06.2024]. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/awiqli-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/awiqli-epar-public-assessment-report_en.pdf).

### **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 3-16 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 3-16 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 3-16: 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)
1	Anleitung der Patienten / Schulung / medizinische Begleitung inkl. individuelle Dosisanpassungen, Blutzuckermessung und/oder -monitoring	<p>„Dieses Arzneimittel ist ein Basalinsulin zur einmal wöchentlichen subkutanen Verabreichung. Die Verabreichung sollte immer am gleichen Wochentag erfolgen. [...] Bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 muss dieses Arzneimittel mit Bolusinsulin kombiniert werden, um den Insulinbedarf zu den Mahlzeiten zu decken. Bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 kann dieses Arzneimittel sowohl allein als auch in jeder Kombination mit oralen Antidiabetika, GLP-1-Rezeptoragonisten und Bolusinsulin angewendet werden. Wenn Insulin icodec zusätzlich zu Sulfonylharnstoffen angewendet wird, sollte eine Beendigung der Therapie mit Sulfonylharnstoffen oder eine Reduktion der Sulfonylharnstoff-Dosis in Betracht gezogen werden. Siehe Abschnitte 4.5 und 5.1. Awiqli® muss entsprechend des Bedarfs des einzelnen Patienten dosiert werden. Es wird empfohlen, die Blutzuckereinstellung über eine Dosisanpassung basierend auf der Nüchternplasmagucose zu optimieren. Aufgrund der langen Halbwertszeit von Insulin icodec wird eine Anpassung der Dosis weder während einer akuten Erkrankung noch bei kurzfristigen Veränderungen des körperlichen Aktivitätsniveaus oder der üblichen Ernährung der Patienten empfohlen. In diesen Situationen sollten die Patienten angewiesen werden, zur weiteren Orientierungshilfe in Bezug auf andere anwendbare Anpassungen, z. B. Glucoseaufnahme oder Änderungen bei anderen glucosesenkenden Medikamenten, ihren Arzt zu konsultieren.“ (Seite 1, Dosierung)</p> <p>„Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 (insulinnaiv) Die empfohlene wöchentliche Anfangsdosis liegt bei 70 Einheiten. Anschließend sollte die Dosis einmal wöchentlich individuell angepasst werden.“ (Seite 1, Initiierung)</p>	ja

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)
1	Anleitung der Patienten / Schulung / medizinische Begleitung inkl. individuelle Dosisanpassungen, Blutzuckermessung und/oder -monitoring	<p>„Die erste einmal wöchentlich verabreichte Dosis Awiqli® sollte am Tag nach der letzten ein- oder zweimal täglich verabreichten Dosis Basalinsulin gegeben werden.</p> <p>Bei der Umstellung von Patienten von ein- oder zweimal täglich verabreichtem Basalinsulin entspricht die empfohlene Dosis Awiqli® der täglichen Basalinsulin-Gesamtdosis multipliziert mit 7. Lediglich für die erste Injektion (Dosis in Woche 1) wird eine zusätzliche einmalige Aufsättigungsdosis von 50 % Awiqli® empfohlen, falls ein schnelleres Erreichen der Blutzuckerkontrolle bei Patienten mit Typ 2 Diabetes angestrebt wird.</p> <p>Für Patienten mit Typ 1 Diabetes wird diese Dosis immer empfohlen (nur für die erste Injektion).</p> <p>Falls die einmalige Aufsättigungsdosis von 50 % Awiqli® angewendet wird, sollte die Dosis in Woche 1 die 7 × vorherige Basalinsulin-Gesamtdosis multipliziert mit 1,5 betragen, gerundet auf die nächsten 10 Einheiten (siehe Tabelle 1).</p> <p>Die einmalige Aufsättigungsdosis darf ab der zweiten Injektion nicht mehr gegeben werden (siehe Abschnitt 4.4). Die zweite einmal wöchentlich verabreichte Dosis Awiqli® entspricht der täglichen Basalinsulin-Gesamtdosis multipliziert mit 7.</p> <p>Die dritte einmal wöchentlich verabreichte Dosis sowie die nachfolgenden Dosen sollten auf den Stoffwechselbedürfnissen des Patienten, den Ergebnissen der Blutzuckermessung und dem Ziel der Blutzuckereinstellung basieren, bis der gewünschte Nüchternplasmaglucoosespiegel erreicht ist. Anpassungen der Dosis sollten basierend auf den selbst gemessenen Nüchternplasmaglucooswerten am Tag der Titration und den beiden vorherigen Tagen vorgenommen werden. Während der Umstellung und in den darauf folgenden Wochen wird eine engmaschige Überwachung des Blutzuckers empfohlen.</p> <p>Dosis und Zeitpunkt der Gabe gleichzeitig angewendeter Bolusinsulinpräparate oder einer anderen antidiabetischen Begleittherapie müssen eventuell angepasst werden.“</p> <p>(Seite 1, Umstellung)</p>	ja

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)
1	Anleitung der Patienten / Schulung / medizinische Begleitung inkl. individuelle Dosisanpassungen, Blutzuckermessung und/oder -monitoring	<p>„Falls eine Dosis versäumt wurde, wird empfohlen, dass sie so bald wie möglich verabreicht wird.“</p> <p><i>Patienten mit Typ 1 Diabetes</i></p> <p>Patienten mit Typ 1 Diabetes müssen angewiesen werden, mit ihrer einmal wöchentlichen Dosierung fortzufahren. Das einmal wöchentliche Dosierungsschema wird dann auf den Wochentag verlegt, an dem die versäumte Dosis gegeben wurde.</p> <p>Die Überwachung der Nüchternplasmaglukose wird empfohlen.</p> <p>Falls der ursprüngliche Tag der einmal wöchentlichen Verabreichung bestehen bleiben soll, kann die Zeit zwischen den aufeinanderfolgenden Dosen sukzessiv ausgedehnt werden, bis schließlich derselbe Verabreichungstag erreicht ist.</p> <p><i>Patienten mit Typ 2 Diabetes</i></p> <p>Falls nicht mehr als 3 Tage seit der versäumten Dosis vergangen sind, kann der Patient mit Typ 2 Diabetes sein ursprüngliches einmal wöchentliches Dosierungsschema wieder aufnehmen. Die Überwachung der Nüchternplasmaglukose wird empfohlen.</p> <p>Falls mehr als 3 Tage vergangen sind, sollte die versäumte Dosis dennoch so bald wie möglich verabreicht werden. Das einmal wöchentliche Dosierungsschema wird dann auf den Wochentag verlegt, an dem die versäumte Dosis gegeben wurde. Falls der ursprüngliche Tag der einmal wöchentlichen Verabreichung bestehen bleiben soll, kann die Zeit zwischen den aufeinanderfolgenden Dosen sukzessiv ausgedehnt werden, bis schließlich derselbe Verabreichungstag erreicht ist.“</p> <p>(Seite 1, Versäumte Dosis)</p> <hr/> <p><i>„Nierenfunktionsstörungen</i></p> <p>Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen wird eine häufigere Überwachung des Blutzuckerspiegels empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).</p> <p><i>Leberfunktionsstörungen</i></p> <p>Bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen wird eine häufigere Überwachung des Blutzuckerspiegels empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).“</p> <p>(Seite 1, besondere Patientengruppen)</p>	ja

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)
1	Anleitung der Patienten / Schulung / medizinische Begleitung inkl. individuelle Dosisanpassungen, Blutzuckermessung und/oder -monitoring	<p>„Die Injektionsstellen sollten stets innerhalb einer Körperregion gewechselt werden, um das Risiko einer Lipodystrophie und kutanen Amyloidose zu reduzieren (siehe Abschnitt 4.4). Die Patienten sollten angewiesen werden, immer eine neue Nadel zu verwenden. Die Wiederverwendung von Fertigen-Nadeln erhöht das Risiko für ein Verstopfen der Nadel, was zu einer Unter- oder Überdosierung führen kann. Im Falle einer verstopften Nadel müssen die Patienten die Anweisungen in der Bedienungsanleitung der Gebrauchsinformation befolgen.“ (Seite 2, Art der Anwendung)</p> <p>„Patienten, deren Blutzuckereinstellung sich (z. B. durch eine intensivierete Insulintherapie) deutlich verbessert hat, nehmen die Warnsymptome einer Hypoglykämie möglicherweise verändert wahr und müssen dementsprechend beraten werden. Bei Patienten mit schon lange bestehendem Diabetes treten die üblichen Warnsymptome unter Umständen nicht mehr auf. Die Möglichkeit rezidivierender, nicht erkannter (insbesondere nächtlicher) Hypoglykämieepisoden muss in Betracht gezogen werden. [...] Die länger anhaltende Wirkung von Awiqli® kann die Erholung von einer Hypoglykämie verzögern. Dem Patienten wird empfohlen, mit Beginn einer hypoglykämischen Episode seinen Blutzucker engmaschig bis zur Erholung zu messen“ (Seite 2 bis 3, Hypoglykämie)</p> <p>„Bei schweren Hyperglykämien wird die Anwendung von schnell wirkendem Insulin empfohlen.“ (Seite 3, Hyperglykämie)</p>	ja

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)
1	Anleitung der Patienten / Schulung / medizinische Begleitung inkl. individuelle Dosisanpassungen, Blutzuckermessung und/oder -monitoring	<p>„Die Umstellung eines Patienten von einem anderen Insulinpräparat auf Insulin icodec sollte unter ärztlicher Aufsicht erfolgen und kann eine Dosisänderung erforderlich machen (siehe Abschnitt 4.2).</p> <p>Während der Umstellung von täglichem Basalinsulin auf das Wocheninsulin icodec können Medikationsfehler auftreten. Es kann z. B. zu einer Überdosierung oder Dosierungsfehlern kommen oder der Patient vergisst, die empfohlene einmalige Auf sättigungsdosis nach der ersten Injektion wegzulassen. Diese Fehler können eine Hypoglykämie oder Hyperglykämie und/oder andere klinische Konsequenzen zur Folge haben. Daher müssen die Patienten angewiesen werden, zu überprüfen, ob sie die richtige Dosis injizieren, insbesondere bei der ersten und zweiten Injektion (siehe Abschnitte 4.2 und 4.9).</p> <p>Patienten, die sich hinsichtlich der richtigen Dosis unsicher sind, sollte geraten werden, für nähere Informationen ihren Arzt zu konsultieren.“ (Seite 3, Umstellung)</p> <p>„Die Patienten müssen angewiesen werden, die Injektionsstelle kontinuierlich zu wechseln, um das Risiko für die Entwicklung einer Lipodystrophie und kutanen Amyloidose zu reduzieren. [...]</p> <p>Nach einem Wechsel der Injektionsstelle von einem betroffenen zu einem nicht betroffenen Bereich wird eine Überwachung des Blutzuckerspiegels empfohlen und eine Dosisanpassung der Antidiabetika kann in Erwägung gezogen werden.“ (Seite 3, Lipodystrophie und kutane Amyloidose)</p> <p>„Die Patienten müssen angewiesen werden, vor jeder Injektion immer das Etikett auf dem Insulin-Fertigpen zu überprüfen, um versehentliche Verwechslungen zwischen dem einmal wöchentlich verabreichten Insulin icodec und anderen Insulinarzneimitteln zu vermeiden. Die Patienten müssen die eingestellten Einheiten auf der Dosisanzeige des Fertigpens visuell überprüfen. Blinde oder sehbehinderte Patienten müssen aufgefordert werden, sich stets von einer gut sehenden Person, die im Umgang mit dem Fertigpen geschult ist, helfen zu lassen. Um Dosierungsfehler und eine potenzielle Überdosierung zu vermeiden, dürfen Patienten und das medizinische Fachpersonal niemals eine Spritze zum Aufziehen des Arzneimittels aus der Patrone im Fertigpen verwenden.</p> <p>Im Falle von verstopften Nadeln müssen Patienten den Anweisungen in der Bedienungsanleitung, die der Gebrauchsinformation angehängt ist, folgen.“ (Seite 3, Vermeidung von Medikationsfehlern)</p>	ja

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)
1	Anleitung der Patienten / Schulung / medizinische Begleitung inkl. individuelle Dosisanpassungen, Blutzuckermessung und/oder -monitoring	<p>„Es gibt Spontanmeldungen von Herzinsuffizienz, wenn Pioglitazon in Kombination mit Insulin insbesondere Patienten mit Risikofaktoren für die Entwicklung von Herzinsuffizienz gegeben wurde. Dies sollte beachtet werden, falls eine Behandlung mit einer Kombination von Pioglitazon und Insulin icodec erwogen wird. Falls die Kombination angewendet wird, müssen die Patienten hinsichtlich Anzeichen und Symptomen von Herzinsuffizienz, Gewichtszunahme und Ödemen beobachtet werden. Pioglitazon muss beim Auftreten jeder Verschlechterung kardialer Symptome abgesetzt werden.“ (Seite 3, Kombination von Pioglitazon und Insulinpräparaten)</p> <p>„Aufgrund fehlender Erfahrungen während der Schwangerschaft muss Frauen im gebärfähigen Alter geraten werden, Awiqli® abzusetzen, wenn sie schwanger werden oder schwanger werden möchten.“ (Seite 3, Schwangerschaft)</p> <p>„Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob auf das Stillen verzichtet wird oder ob die Behandlung mit Insulin icodec beendet wird. Dabei soll sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau berücksichtigt werden.“ (Seite 3, Stillzeit)</p> <p>„Die Patienten müssen angewiesen werden, Vorsichtsmaßnahmen zur Vermeidung von Hypoglykämien beim Führen eines Fahrzeugs zu treffen. Dies ist bei Patienten mit verringerter bzw. fehlender Wahrnehmung von Hypoglykämie-Warnzeichen oder häufigen hypoglykämischen Episoden besonders wichtig. In diesen Fällen sollte überlegt werden, ob das Führen eines Fahrzeugs ratsam ist.“ (Seite 4, Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen)</p> <p>Leichte hypoglykämische Episoden können durch orale Gabe von Glucose bzw. anderen zuckerhaltigen Lebensmitteln behandelt werden. Der Patient sollte deshalb immer zuckerhaltige Lebensmittel bei sich haben.“ (Seite 5, Überdosierung)</p>	ja

*Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.*

Der Stand der Fachinformation von Insulin icodec ist Mai 2024 [1].

*Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen Tabelle 3-16, 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 3-16 bei.*

Nicht zutreffend, alle Leistungen sind im aktuell gültigen EBM abgebildet.

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

Die verwendete EBM-Version hat den Stand Q3/2024 [2].

*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. Novo Nordisk A/S (2024): Awiqli<sup>®</sup> 700 Einheiten/ml Injektionslösung im Fertigpen; Fachinformation. Stand: 05/2024 [Zugriff: 01.09.2024]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) (2024): Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) - Stand 3. Quartal 2024. [Zugriff: 20.08.2024]. URL: [https://www.kbv.de/media/sp/EBM\\_Gesamt\\_-\\_Stand\\_3.\\_Quartal\\_2024.pdf](https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_3._Quartal_2024.pdf).