

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)
Insulin icodec (Diabetes mellitus Typ 1)

Vom 20. Februar 2025

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage.....	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	2
2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	3
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Insulin icodec (Awiqli) gemäß Fachinformation	3
2.1.2	Zweckmäßige Vergleichstherapie	3
2.1.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	6
2.1.4	Kurzfassung der Bewertung	10
2.2	Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	10
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	11
2.4	Therapiekosten	11
2.5	Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können	18
3.	Bürokratiekostenermittlung	21
4.	Verfahrensablauf	21

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen aller erstattungsfähigen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere die folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt für den Beginn des Nutzenbewertungsverfahrens ist gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Insulin icodec am 1. September 2024 gewesen. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 VerfO am 29. August 2024 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 2. Dezember 2024 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Insulin icodec gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen

Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Verfo festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Insulin icodec nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Insulin icodec (Awiqli) gemäß Fachinformation

Behandlung des Diabetes mellitus bei Erwachsenen.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 20.02.2025):

Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1 bei Erwachsenen.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 1

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Insulin Icodec:

- Humaninsulin oder Insulinanaloga (Insulin detemir, Insulin glargin, Insulin degludec, Insulin aspart, Insulin glulisin, Insulin lispro)

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Absatz 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 Verfo 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 nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

¹ Allgemeine Methoden, Version 7.0 vom 19.09.2023. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde, abzustellen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,
2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder
3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:

- zu 1. Neben Insulin icodec sind zur Behandlung von Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 1 Humaninsulin und Insulinanaloga (Insulin detemir, Insulin glargin, Insulin degludec, Insulin aspart, Insulin glulisin, Insulin lispro) zugelassen.
- zu 2. Im vorliegenden Anwendungsgebiet kommen keine nicht-medikamentösen Maßnahmen als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht.
- zu 3. Im hier betrachteten Anwendungsgebiet liegt der folgende Beschluss des G-BA über die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V (Anlage XII der Arzneimittel-Richtlinie) vor:
 - Insulin degludec (Beschluss vom 16. Oktober 2014)

Darüber hinaus liegt der folgende Beschluss des G-BA über eine Änderung der Richtlinie zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung vor:

- Kontinuierliche interstitielle Glukosemessung mit Real-Time-Messgeräten (rtCGM) zur Therapiesteuerung bei Patientinnen und Patienten mit insulinpflichtigem Diabetes mellitus (Beschluss vom 16. Juni 2016)

zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.

Zur Bestimmung der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt.

Gemäß der S3-Leitlinie Therapie des Typ-1-Diabetes und der gemeinsamen Äußerung der Fachgesellschaften Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM), Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG) und Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie (DGE) gilt die bestmögliche Nachahmung der Insulinausschüttung des gesunden Menschen als Behandlungsstandard in der Therapie des klinisch manifesten Diabetes mellitus Typ 1. Zur Aufrechterhaltung einer normalen Glukosehomöostase sollen zur Therapie von Personen mit Diabetes mellitus Typ 1 Humaninsuline (Normalinsulin oder Humaninsuline mit Verzögerungsprinzip) oder Insulinanaloga (kurzwirksame oder langwirksame) eingesetzt werden.

Gemäß der S3-Leitlinie stellt die intensivierete Insulintherapie (ICT) den Behandlungsstandard bei Personen mit Diabetes mellitus Typ 1 dar. Bei der ICT erfolgt eine Substitution des basalen Insulinbedarfs mit einem langwirksamen Insulin (Basalinsulin) und des prandialen Insulinbedarfs mit einem kurzwirksamen Insulin (Bolusinsulin) zu den Mahlzeiten sowie zur Korrektur erhöhter Glukosewerte. Als weitere Therapieoptionen wird die konventionelle Insulintherapie (CT) genannt. Diese Form der Insulintherapie stellt jedoch gegenüber der ICT eine nachrangige Therapieoption dar und kommt u.a. bei Personen in Betracht, die den Anforderungen an eine ICT aufgrund von kognitiven Einschränkungen bzw. krankheits- oder altersbedingt nicht gerecht werden können.

Zudem kann die Insulinpumpentherapie bei Nichterreichen von individuellen Therapiezielen oder bei häufigen Hypoglykämien bzw. bei rezidivierenden schweren Hypoglykämien unter einer ICT eine weitere Therapieoption darstellen.

Vor dem Hintergrund des belegten Nutzens durch Beeinflussung patientenrelevanter Endpunkte wie diabetesbedingter mikrovaskulärer Komplikationen bei Humaninsulin, und im Hinblick auf das geringere Risiko bei Insulinanaloga für das Auftreten (nächtlicher) Hypoglykämien, werden Humaninsulin und Insulinanaloga als gleichermaßen zweckmäßige Therapieoptionen zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1 angesehen. Bei der Therapie des Diabetes mellitus Typ 1 kommen diese Insuline insbesondere in Form einer ICT zur Anwendung.

In der Gesamtschau stellen somit Humaninsulin oder Insulinanaloga (Insulin detemir, Insulin glargin, Insulin degludec, Insulin aspart, Insulin glulisin, Insulin lispro) die zweckmäßige Vergleichstherapie dar.

Die unveränderte Fortführung einer unzureichenden Therapie des Diabetes mellitus Typ 1, wenn noch die Option einer Optimierung der Insulintherapie besteht, entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Die Zulassungen und Fachinformationen der Arzneimittel der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind zu beachten.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO geknüpften Entscheidung des G-BA.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Insulin icodec wie folgt bewertet:

Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 1

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Insulin icodec zur Behandlung von Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 1 zieht der pharmazeutische Unternehmer die randomisierte, offene, multizentrische Studie ONWARDS 6 heran.

Studie ONWARDS 6

Die randomisierte, offene, multizentrische Studie ONWARDS 6 untersuchte die Gabe von Insulin icodec gegenüber Insulin degludec, jeweils in Kombination mit Insulin aspart bei 582 Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 1. Die Behandlungsphase betrug insgesamt 52 Wochen. In die Studie wurden Erwachsene eingeschlossen, die mindestens ein Jahr vor Studieneinschluss die Diagnose Diabetes mellitus Typ 1 und zudem bereits seit einem Jahr eine Therapie mit mehrfachen, täglichen Insulininjektionen (Regime mit Basal- und Bolusinsulinanaloge) erhalten haben. Insulinnaive Personen wurden nicht untersucht. Der HbA1c-Wert sollte weniger als 10 % aufweisen. Die Patientinnen und Patienten wurden zu Studienbeginn 1:1 auf die beiden Studienarme randomisiert. Gemäß Studienplanung sollten alle Studienteilnehmenden nach einer 26-wöchigen Hauptphase in eine 26-wöchige Extensionsphase übergehen. Die Studie wurde im Zeitraum April 2021 bis Dezember 2022 durchgeführt.

Medikamentöse Therapie und Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

In der Studie ONWARDS 6 erhielten die Studienteilnehmenden zu Studienbeginn eine intensivierete Insulintherapie (ICT) entweder mit dem einmal wöchentlich zu verabreichenden Insulin icodec oder dem einmal täglich zu verabreichenden Insulin degludec, jeweils in Kombination mit Insulin aspart als Bolusinsulin. Die Behandlung mit dem jeweiligen Basalinsulin erfolgte anhand eines festen Titrationsalgorithmus basierend auf drei aufeinanderfolgenden Nüchternplasmaglukosewerten. Die Dosis des Bolusinsulins zu Studienbeginn wurde anhand der Dosis der bestehenden Therapie mit Bolusinsulin zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses bestimmt und sollte in den ersten 8 Wochen der Studie stabil gehalten werden. Aufgrund von Sicherheitsgründen waren Dosisanpassungen innerhalb dieses Zeitraums jedoch erlaubt. Nach den ersten 8 Wochen konnten Anpassungen einmal wöchentlich abhängig vom selbst-gemessenen Plasmaglukosewert nach einem fixem Titrationsalgorithmus mithilfe der Prüffärztin bzw. des Prüfarztes oder, wenn möglich und nach Einschätzung der Prüffärztin bzw. des Prüfarztes, auch basierend auf einer Kohlenhydratzählung erfolgen. Der in der Studie verwendete Titrationsalgorithmus von Insulin icodec sowie Insulin degludec, und die Vorgabe der festen Dosierung von Insulin aspart in den ersten 8 Wochen entsprach dabei nicht den Vorgaben der jeweiligen Fachinformation.

In beiden Studienarmen sollten die Dosierungen von Basal- und Bolusinsulin anhand eines Zielwertkorridors für den Nüchternblutzucker (80 bis 130 mg/dl) titriert werden. Abweichungen vom Titrationsalgorithmus waren dabei nur aufgrund von

Sicherheitsbedenken erlaubt und mussten durch die Prüferin bzw. den Prüfer dokumentiert und begründet werden. Die Blutzuckerwerte wurden durch die Patientinnen und Patienten selbst gemessen und darauf basierend Anpassungen der Insulindosis gemäß beschriebenen Titrationsalgorithmus vorgenommen und ggf. Hypoglykämien erfasst. Zusätzlich wurden die Blutzuckerwerte mittels CGM² System überwacht (Dexcom G6) erhoben. Gemäß Studienplanung sollte bei hypoglykämischen Episoden, die durch das CGM erfasst wurden, eine Selbstmessung durchgeführt werden. Sofern bei der Selbstmessung ein Plasmaglukose (PG)-Wert außerhalb des Zielbereichs (< 70 mg/dl) bestätigt wurde, sollte die Hypoglykämie als Ereignis im elektronischen Tagebuch erfasst werden, und Kohlenhydrate verabreicht und Dosisanpassungen der blutzuckersenkenden Therapie vorgenommen werden.

Insgesamt wird die eingesetzte ICT als adäquate Umsetzung der bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie angesehen. Hinsichtlich der fehlenden Möglichkeit der patientenindividuellen Dosisanpassungen durch den vorgegebenen Titrationsalgorithmus in der Studie ONWARDS 6, die nicht den aktuellen Empfehlungen entsprechen, verbleiben dennoch Unsicherheiten, ob die Ergebnisse der Studie uneingeschränkt auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

In der Studie ONWARDS 6 trat ein Todesfall im Interventions-Arm auf. Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigt sich in der Studie ONWARDS 6 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Morbidität

HbA1c-Wert

Anhand des HbA1c-Werts wird der Anteil des glykierten Hämoglobins im Patientenblut bestimmt. Der HbA1c-Wert wird als ausreichend valides Surrogat für mikrovaskuläre Folgeerkrankungen im Anwendungsgebiet Diabetes mellitus Typ 1 angesehen.

Für die Veränderung des HbA1c-Werts im Vergleich zu Baseline ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Insulin icodec gegenüber Insulin degludec (jeweils in Kombination mit Insulin aspart). Dieser Effekt wird jedoch nicht als relevant eingeschätzt, da das 95 %-Konfidenzintervall des Effekts mit der unteren Grenze von 0,02 % nahe am Nulleffekt liegt.

Für die Beurteilung der Nichtunterlegenheit von Insulin icodec gegenüber Insulin degludec wurde seitens der europäischen Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) eine Schwelle von 0,3 Prozentpunkten für den HbA1c-Wert herangezogen. Die Nichtunterlegenheit konnte zu Woche 26 für Insulin icodec nachgewiesen werden; zu Woche 52 wurde diese nicht nachgewiesen.

Akutes Koronarsyndrom, zerebrovaskuläre Ereignisse, Herzversagen

Für die Endpunkte akutes Koronarsyndrom, zerebrovaskuläre Ereignisse und Herzversagen zeigt sich in der Studie ONWARDS 6 jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

² CGM: Continuous Glucose Monitoring (kontinuierliche Glukosemessung)

Diabetische Retinopathien, Nierenerkrankung im Endstadium

Für die Endpunkte diabetische Retinopathien sowie Nierenerkrankung im Endstadium liegen jeweils keine Auswertungen zu einer geeigneten Operationalisierung vor.

Lebensqualität

In der Studie ONWARDS 6 wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität nicht erhoben.

Nebenwirkungen

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) und Abbruch wegen unerwünschten Ereignissen (UE)

Bei den Endpunkten SUE und Abbruch wegen UE ergeben sich in der Studie ONWARDS 6 keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Hypoglykämien

Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer verschiedene Auswertungen zu Hypoglykämien vor, die zum Teil *post hoc* für das Dossier durchgeführt wurden:

Für die Endpunkte *nicht schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien (PG < 54 mg/dl bzw. PG < 70 mg/dl)* legte der pharmazeutische Unternehmer *post hoc* Auswertungen im Dossier bzw. in der Stellungnahme vor. Nach Angabe des pharmazeutischen Unternehmers wurden die Symptome während der Studie jedoch möglicherweise nicht vollständig von allen Studienteilnehmenden bzw. Prüfärztinnen und Prüfärzten erfasst, obwohl dies gemäß CRF³ vorgesehen war. Da für die Nutzenbewertung allerdings ausschließlich symptomatische Hypoglykämien herangezogen werden, und vorliegend aber keine systematische Erfassung der Symptomatik erfolgte, liegen damit insgesamt keine geeigneten Daten für nicht schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien vor.

Für den Endpunkt *schwere Hypoglykämien* liegen *post hoc* Analysen vor. Schwere Hypoglykämien waren dabei wie folgt operationalisiert: Sie erforderten die Hilfestellung medizinischen Fachpersonals zur Behandlung mit Glukagon oder Glukose i.v.; waren lebensbedrohlich; führten zu einem Krankenhausaufenthalt oder waren durch schwere neuroglykopenische Symptome gekennzeichnet.

In der Studie ONWARDS 6 zeigen sich für den Endpunkt schwere Hypoglykämien keine statistischen signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Hinsichtlich des Endpunktes *schwerwiegende Hypoglykämien (PT⁴ Hypoglykämie)* zeigt sich in der Studie ONWARDS 6 ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Insulin icodec gegenüber Insulin degludec (jeweils in Kombination mit Insulin aspart).

Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier außerdem eine *post hoc* Auswertung zu Hypoglykämien vor, die eine Sammlung von PTs auf Basis von SUEs beinhaltet. Diese Auswertung wird für die Nutzenbewertung nicht herangezogen, da durch die *post hoc* Auswahl der PTs nicht ausgeschlossen werden kann, dass die Zusammenstellung ergebnisgesteuert erfolgte.

³ CRF: case report form

⁴ PT: Preferred Term nach Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA)

Diabetische Ketoacidosen

Für den Endpunkt diabetische Ketoacidosen zeigt sich in der Studie ONWARDS 6 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Gesamtbewertung

Für die Nutzenbewertung von Insulin icodec bei Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 1 liegen die Daten der Studie ONWARDS 6 vor, in der die Gabe von Insulin icodec gegenüber Insulin degludec, jeweils in Kombination mit Insulin aspart im Rahmen einer intensivierten Insulintherapie, untersucht wurde. Es liegen Daten zu verschiedenen Endpunkten aus den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen nach einer Behandlungsdauer von 52 Wochen vor.

Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigt sich in der Studie kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Hinsichtlich der Morbidität ergibt sich für die Veränderung des HbA1c-Werts im Vergleich zu Baseline ein statistisch signifikanter Nachteil unter Insulin icodec gegenüber Insulin degludec (jeweils in Kombination mit Insulin aspart); jedoch ist vorliegend nicht hinreichend sicher von einem relevanten Effekt auszugehen.

Für die übrigen Endpunkte der Kategorie Morbidität zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede (akutes Koronarsyndrom, zerebrovaskuläre Ereignisse und Herzversagen) bzw. liegen keine Auswertungen zu einer geeigneten Operationalisierung vor (diabetische Retinopathien, Nierenerkrankung im Endstadium).

Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in der Studie ONWARDS 6 nicht erhoben.

Bei den Nebenwirkungen zeigen sich in den Gesamtraten der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUE) sowie den Therapieabbrüchen aufgrund von UE keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Im Detail ergibt sich jedoch ein negativer Effekt für das spezifische UE schwerwiegende Hypoglykämien; der Anteil an Patientinnen und Patienten mit schwerwiegenden Hypoglykämien liegt dabei im niedrig einstelligen Prozentbereich. Hinsichtlich der nicht schweren symptomatischen, bestätigten Hypoglykämien (Blutzuckergrenzwert von ≤ 54 mg/dl bzw. ≤ 70 mg/dl) liegen keine Auswertungen zu einer geeigneten Operationalisierung vor. Bei den schweren Hypoglykämien zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Insgesamt wird auf Basis der Daten der Studie ONWARDS 6 in der Kategorie Nebenwirkungen ein Nachteil unter Insulin icodec gegenüber Insulin degludec festgestellt, da der negative Effekt im Endpunkt schwerwiegende Hypoglykämien, die potentiell tödlich verlaufen können, für Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 von besonderer Relevanz ist.

Insgesamt ergeben sich in den Endpunktkategorien Mortalität und Morbidität weder Vor- noch Nachteile für Insulin icodec im Vergleich zu Insulin degludec. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie ONWARDS 6 nicht erhoben. Bei den Nebenwirkungen zeigt sich jedoch ein Nachteil unter Insulin icodec im Detail für das spezifische UE schwerwiegende Hypoglykämien, die potentiell tödlich verlaufen können. In der Gesamtschau der Studienergebnisse erscheint die Ableitung eines geringeren Nutzens von Insulin icodec jedoch nicht gerechtfertigt. Zusammengefasst wird daher festgestellt, dass auf Basis der Ergebnisse der Studie ONWARDS 6 der Zusatznutzen von Insulin icodec gegenüber Insulin degludec, jeweils in Kombination mit Insulin aspart im Rahmen einer intensivierten Insulintherapie, nicht belegt ist.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels „Awiqli“ mit dem Wirkstoff „Insulin icodec“. Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet: Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 1.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurden vom G-BA Humaninsulin oder Insulinanaloga (Insulin detemir, Insulin glargin, Insulin degludec, Insulin aspart, Insulin glulisin, Insulin lispro) bestimmt.

Für die Nutzenbewertung von Insulin icodec legt der pharmazeutische Unternehmer die Daten der Studie ONWARDS 6 vor, in der die Gabe von Insulin icodec gegenüber Insulin degludec, jeweils in Kombination mit Insulin aspart im Rahmen einer intensivierten Insulintherapie, untersucht wurde.

Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigt sich in der Studie kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Hinsichtlich der Kategorie Morbidität zeigen sich in den Endpunkten keine relevanten Unterschiede bzw. liegen keine Auswertungen zu einer geeigneten Operationalisierung vor.

Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in der Studie ONWARDS 6 nicht erhoben.

Bei den Nebenwirkungen zeigen sich in den Gesamtraten der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUE) sowie den Therapieabbrüchen aufgrund von UE keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Im Detail ergibt sich jedoch ein negativer Effekt für das spezifische UE schwerwiegende Hypoglykämien. Für die Endpunktkategorie der Nebenwirkungen wird daher ein Nachteil von Insulin icodec gegenüber Insulin degludec festgestellt, da der negative Effekt im Endpunkt schwerwiegende Hypoglykämien, die potentiell tödlich verlaufen können, für Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 von besonderer Relevanz ist.

Aufgrund der fehlenden patientenindividuellen Dosisanpassungen in der Studie verbleiben insgesamt Unsicherheiten, ob die Ergebnisse der Studie uneingeschränkt auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

In der Gesamtschau der Studienergebnisse wird festgestellt, dass der Zusatznutzen von Insulin icodec gegenüber Insulin degludec, jeweils in Kombination mit Insulin aspart im Rahmen einer intensivierten Insulintherapie, nicht belegt ist.

2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Zur Bestimmung der Anzahl der Patientinnen und Patienten der Zielpopulation in der GKV zieht der pharmazeutische Unternehmer die Daten aus dem Nutzenbewertungsverfahren zu Insulin degludec heran. Diese Daten basieren auf einer Auswertung einer IMS Health Disease-Analyzer-Studie aus dem Zeitraum Oktober 2012 bis Oktober 2013, welche Patientinnen und Patienten ermittelte, die bereits eine Kombinationstherapie aus einem Basalinsulin und einem Bolusinsulin erhalten.

Insgesamt wird die angegebene Patientenzahl als unterschätzt angesehen, da prinzipiell alle Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 1 für eine Insulintherapie infrage kommen und nicht

ausschließlich diejenigen, die bereits eine Kombinationstherapie aus einem Basalinsulin und einem Bolusinsulin erhalten. Zudem ist fraglich, inwieweit die Daten aus den Jahren 2012/2013 noch auf die heutige Versorgungssituation übertragbar sind.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. /Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Awiqli (Wirkstoff: Insulin icodec) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 27. Januar 2025):

https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/awiqli-epar-product-information_de.pdf

Bei Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1, die mit Insulin icodec behandelt wurden, gab es ein erhöhtes Hypoglykämierisiko verglichen mit Insulin degludec (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1 der Fachinformation von Awiqli). Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 sollten nur mit Insulin icodec behandelt werden, wenn ein eindeutiger Nutzen von einer einmal wöchentlichen Dosierung erwartet wird. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Insulin icodec bei neu diagnostizierten insulinnaiven Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Gemäß den Vorgaben der EMA hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial, welches Informationen für medizinisches Fachpersonal und für Patientinnen und Patienten enthält, zur Verfügung zu stellen. Das Schulungsmaterial⁵ enthält insbesondere Informationen zur Anwendung von Insulin icodec bei einer einmal wöchentlichen Gabe sowie Warnhinweise zum Risiko von Verwechslungen mit anderen Insulinen.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Februar 2025).

Hinsichtlich des Verbrauchs wurde der Jahresdurchschnittsverbrauch unter Angabe der Anzahl an Einzeldosen ermittelt. Es wurden die in den Fachinformationen empfohlenen Tagesdosen als Berechnungsgrundlage herangezogen und, falls erforderlich, entsprechende Spannen gebildet. Auf die gesonderte Darstellung der ggf. erforderlichen Titrationsphasen wurde verzichtet, da es sich bei der antidiabetischen Therapie um eine kontinuierliche Dauertherapie handelt und die Titration patientenindividuell erfolgt.

Die Angaben zur Behandlungsdauer und zur Dosierung wurden den entsprechenden Fachinformationen entnommen.

Laut Fachinformation ist Insulin icodec ein Basalinsulin, welches einmal wöchentlich appliziert wird. Zusätzlich muss die Therapie mit Insulin icodec mit einem Bolusinsulin kombiniert werden.

⁵ Aufklärungsmaterial für Angehörige von Gesundheitsberufen und für Patienten, die das Arzneimittel Awiqli gegen Diabetes anwenden: https://www.ema.europa.eu/de/documents/medication-error/awiqli-measures-intended-reduce-risk-confusion-dosing-requirements_de.pdf [abgerufen am 11. Februar 2025].

Die Wirkstärke von Insulinanaloga (Insulin icodec, Insulin glargin, Insulin detemir, Insulin degludec, Insulin aspart, Insulin glulisin, Insulin lispro) wird in Einheiten (E.) ausgedrückt. Eine E. Insulinanaloga entsprechen einer internationalen Einheit (I.E.) Humaninsulin.

Für die Insulintherapie ist eine Vielzahl an verschiedenen Insulindosierschemata möglich. Zudem ist gemäß dem verwendeten Insulindosierschema die Menge an Insulin und die Applikationshäufigkeit individuell entsprechend der körperlichen Aktivität und der Lebensweise der Personen abzustimmen. Um eine Vergleichbarkeit der Kosten zu gewährleisten, sind für die Darstellung der Behandlungsdauer und Dosierung vereinfachte Annahmen getroffen worden. In der Tabelle „Behandlungsdauer“ ist der Behandlungsmodus für die Insulinanaloga sowie Humaninsulin (NPH-Insulin) als „1 - 2 x täglich“ dargestellt, auch wenn die Applikationshäufigkeit bei den einzelnen Personen abweichen kann. Gemäß Fachinformation⁶ liegt der durchschnittliche Insulinbedarf oft bei 0,5 - 1,0 I.E. pro kg Körpergewicht (KG) pro Tag. Der basale Insulin-Tagesbedarf liegt in der Regel bei 40 - 60 % des Insulin-Tagesbedarfs, der restliche Bedarf wird entsprechend über mahlzeitabhängiges Bolusinsulin gedeckt. Bei der Berechnung des Bolusinsulin-Verbrauchs wird von drei Hauptmahlzeiten ausgegangen. Diese Angaben wurden der Berechnung der Dosis Insulin pro Patient bzw. Patientin zugrunde gelegt.

Für die Berechnung des Verbrauchs von gewichtsabhängig zu dosierenden Arzneimitteln legt der G-BA grundsätzlich nicht indikationsspezifische Durchschnittsgewichte zugrunde. Für das Körpergewicht wird deshalb ein durchschnittliches Körpergewicht von 77,7 kg entsprechend der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2021“ angenommen⁷.

Folglich bleiben Gewichtsunterschiede zwischen Frauen und Männern sowie ein ggf. erhöhter BMI der Patientenpopulation für die Kostenberechnung unberücksichtigt.

Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 1

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Insulin icodec	kontinuierlich, 1 x alle 7 Tage	52,1	1	52,1
Kombinationspartner des zu bewertenden Arzneimittels				
Humaninsulin (Bolusinsulin)	kontinuierlich, 3 x täglich	365,0	1	365,0
Zweckmäßige Vergleichstherapie				

⁶ Fachinformation zu Insuman® Basal, Stand: Juli 2020.

⁷ Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (2021, beide Geschlechter, ab 15 Jahren), www.gbe-bund.de

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
<u>Intensivierte Insulintherapie (ICT)</u>				
Humaninsulin (NPH-Insulin)	kontinuierlich, 1 - 2 x täglich	365,0	1	365,0
+ Humaninsulin (Bolusinsulin)	kontinuierlich, 3 x täglich	365,0	1	365,0
Langwirksame Insulinanaloga				
Insulin degludec	kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0
+ Humaninsulin (Bolusinsulin)	kontinuierlich, 3 x täglich	365,0	1	365,0
Insulin detemir	kontinuierlich, 1 - 2 x täglich	365,0	1	365,0
+ Humaninsulin (Bolusinsulin)	kontinuierlich, 3 x täglich	365,0	1	365,0
Insulin glargin	kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0
+ Humaninsulin (Bolusinsulin)	kontinuierlich, 3 x täglich	365,0	1	365,0
Kurzwirksame Insulinanaloga				
Humaninsulin (NPH-Insulin)	kontinuierlich, 1 - 2 x täglich	365,0	1	365,0
+ Insulin aspart	kontinuierlich, 3 x täglich	365,0	1	365,0
Humaninsulin (NPH-Insulin)	kontinuierlich, 1 - 2 x täglich	365,0	1	365,0
+ Insulin glulisin	kontinuierlich, 3 x täglich	365,0	1	365,0
Humaninsulin (NPH-Insulin)	kontinuierlich, 1 - 2 x täglich	365,0	1	365,0
+ Insulin lispro	kontinuierlich, 3 x täglich	365,0	1	365,0

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patientin bzw. Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Insulin icodec	1,4 E.	108,78 E.	1 x 108,78 E. -	52,1	5 667,44 E.
	- 4,2 E./kg KG	- 326,34 E.	1 x 326,34 E.	52,1	- 17 002,31 E.
Kombinationspartner des zu bewertenden Arzneimittels					
Humaninsulin (Bolusinsulin)	0,2 I.E.	15,54 I.E.	1 x 15,54 I.E.	365,0	5 672,10 I.E.
	- 0,6 I.E./kg KG	- 46,62 I.E.	- 1 x 46,62 I.E.	- 365,0	- 17 016,3 I.E.
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
<u>Intensivierte Insulintherapie (ICT)</u>					
Humaninsulin (NPH-Insulin) +	0,2 I.E.	15,54 I.E.	1 x 15,54 I.E.	365,0	5 672,10 I.E.
	- 0,6 I.E./kg KG	- 46,62 I.E.	- 1 x 46,62 I.E.	-	- 17 016,3 I.E.
Humaninsulin (Bolusinsulin)	0,2 I.E.	15,54 I.E.	1 x 15,54 I.E.	365,0	5 672,10 I.E.
	- 0,6 I.E./kg KG	- 46,62 I.E.	- 1 x 46,62 I.E.	-	- 17 016,3 I.E.
Langwirksame Insulinanaloga					
Insulin degludec	0,2 E.	15,54 E.	1 x 15,54 E.	365,0	5 672,10 E.
	- 0,6 E./kg KG	- 46,62 E.	- 1 x 46,62 E.	-	- 17 016,3 E.
+ Humaninsulin (Bolusinsulin)	0,2 E.	15,54 E.	1 x 15,54 E.	365,0	5 672,10 E.
	- 0,6 E./kg KG	- 46,62 E.	- 1 x 46,62 E.	-	- 17 016,3 E.
Insulin detemir	0,2 E.	15,54 E.	1 x 15,54 E.	365,0	5 672,10 E.
	- 0,6 E./kg KG	- 46,62 E.	- 1 x 46,62 E.	-	- 17 016,3 E.
+ Humaninsulin (Bolusinsulin)	0,2 E.	15,54 E.	1 x 15,54 E.	365,0	5 672,10 E.
	- 0,6 E./kg KG	- 46,62 E.	- 1 x 46,62 E.	-	- 17 016,3 E.
Insulin glargin	0,2 E.	15,54 E.	1 x 15,54 E.	365,0	5 672,10 E.
	-	-	-		-

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
+ Humaninsulin (Bolusinsulin)	0,6 E./kg KG	46,62 E.	1 x 46,62 E.	365,0	17 016,3 E.
	0,2 E.	15,54 E.	1 x 15,54 E.		5 672,10 E.
	-	-	-		-
	0,6 E./kg KG	46,62 E.	1 x 46,62 E.		17 016,3 E.
Kurzwirksame Insulinanaloga					
Humaninsulin (NPH-Insulin)	0,2 E.	15,54 E.	1 x 15,54 E.	365,0	5 672,10 E.
	-	-	-		-
	0,6 E./kg KG	46,62 E.	1 x 46,62 E.		17 016,3 E.
+ Insulin aspart	0,2 E.	15,54 E.	1 x 15,54 E.	365,0	5 672,10 E.
	-	-	-		-
	0,6 E./kg KG	46,62 E.	1 x 46,62 E.		17 016,3 E.
Humaninsulin (NPH-Insulin)	0,2 E.	15,54 E.	1 x 15,54 E.	365,0	5 672,10 E.
	-	-	-		-
	0,6 E./kg KG	46,62 E.	1 x 46,62 E.		17 016,3 E.
+ Insulin glulisin	0,2 E.	15,54 E.	1 x 15,54 E.	365,0	5 672,10 E.
	-	-	-		-
	0,6 E./kg KG	46,62 E.	1 x 46,62 E.		17 016,3 E.
Humaninsulin (NPH-Insulin)	0,2 E.	15,54 E.	1 x 15,54 E.	365,0	5 672,10 E.
	-	-	-		-
	0,6 E./kg KG	46,62 E.	1 x 46,62 E.		17 016,3 E.
+ Insulin lispro	0,2 E.	15,54 E.	1 x 15,54 E.	365,0	5 672,10 E.
	-	-	-		-
	0,6 E./kg KG	46,62 E.	1 x 46,62 E.		17 016,3 E.

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Sofern Festbeträge in der Kostendarstellung abgebildet wurden, stellen diese ggf. nicht die günstigste verfügbare Alternative dar.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Insulin icodect 700 E./ml	4 200 E.	260,80 €	1,77 €	13,81 €	245,22 €
Kombinationspartner des zu bewertenden Arzneimittels					
Humaninsulin (Bolusinsulin) ⁸ 100 I.E./ml	3 000 I.E.	89,98 €	1,77 €	6,22 €	81,99 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Humaninsulin (NPH-Insulin) ⁸ 100 I.E./ml	3 000 I.E.	89,98 €	1,77 €	6,22 €	81,99 €
Humaninsulin (Bolusinsulin) ⁸ 100 I.E./ml	3 000 I.E.	89,98 €	1,77 €	6,22 €	81,99 €
Langwirksame Insulinanaloga					
Insulin degludec 100 E./ml	3 000 E.	103,88 €	1,77 €	5,12 €	96,99 €
Insulin detemir 100 E./ml	3 000 E.	175,79 €	1,77 €	9,12 €	164,90 €
Insulin glargin 100 E./ml	3 000 E.	89,98 €	1,77 €	4,35 €	83,86 €
Kurzwirksame Insulinanaloga					
Insulin aspart 100 E./ml	3 000 E.	89,98 €	1,77 €	4,35 €	83,86 €
Insulin glulisin 100 E./ml	3 000 E.	124,34 €	1,77 €	6,26 €	116,31 €
Insulin lispro 100 E./ml	3 000 E.	107,37 €	1,77 €	5,32 €	100,28 €
Abkürzungen: E. = Einheiten; I.E. = Internationale Einheiten					

Stand Lauer-Taxe: 1. Februar 2025

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der 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 bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Es wird davon ausgegangen, dass bei stabiler Stoffwechsellage Blutglukoseselbstkontrollen 1 - 3 Mal täglich durchgeführt werden. Aufgrund der selektivvertraglichen Vereinbarungen zu

⁸ Festbetrag

Blutzuckerteststreifen, Lanzetten und Einmalnadeln werden die entsprechenden Kosten auf Grundlage der jeweils preisgünstigsten Packung erhoben und auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene ausgewiesen.

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung	Kosten/ Packung ⁹	Anzahl	Verbrauch/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Insulin icodect	Blutzucker- teststreifen	17,95 €	1 - 3 x alle 7 Tage	52,1 - 156,3
	Lanzetten	4,20 €	1 - 3 x alle 7 Tage	52,1 - 156,3
Kombinationspartner des zu bewertenden Arzneimittels				
Humaninsulin (Bolusinsulin)	Blutzucker- teststreifen	17,95 €	3 x täglich	1 095
	Lanzetten	4,20 €	3 x täglich	1 095
	Einmalnadeln	13,00 €	3 x täglich	1 095
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Humaninsulin (NPH- Insulin) + Humaninsulin (Bolusinsulin)	Blutzucker- teststreifen	17,95 €	4 - 6 x täglich	1 460 - 2 190
	Lanzetten	4,20 €	4 - 6 x täglich	1 460 - 2 190
	Einmalnadeln	13,00 €	4 - 5 x täglich	1 460 - 1 825
Langwirksame Insulinanaloge				
Insulin degludec + Humaninsulin (Bolusinsulin)	Blutzucker- teststreifen	17,95 €	4 - 6 x täglich	1 460 - 2 190
	Lanzetten	4,20 €	4 - 6 x täglich	1 460 - 2 190
	Einmalnadeln	13,00 €	4 x täglich	1 460
Insulin detemir + Humaninsulin (Bolusinsulin)	Blutzucker- teststreifen	17,95 €	4 - 6 x täglich	1 460 - 2 190
	Lanzetten	4,20 €	4 - 6 x täglich	1 460 - 2 190
	Einmalnadeln	13,00 €	4 - 5 x täglich	1 460 - 1 825
Insulin glargin + Humaninsulin (Bolusinsulin)	Blutzucker- teststreifen	17,95 €	4 - 6 x täglich	1 460 - 2 190
	Lanzetten	4,20 €	4 - 6 x täglich	1 460 - 2 190
	Einmalnadeln	13,00 €	4 x täglich	1 460
Kurzwirksame Insulinanaloge				
Humaninsulin (NPH-Insulin) + Insulin aspart	Blutzucker- teststreifen	17,95 €	4 - 6 x täglich	1 460 - 2 190
	Lanzetten	4,20 €	4 - 6 x täglich	1 460 - 2 190
	Einmalnadeln	13,00 €	4 - 5 x täglich	1 460 - 1 825
Humaninsulin (NPH-Insulin) + Insulin glulisin	Blutzucker- teststreifen	17,95 €	4 - 6 x täglich	1 460 - 2 190
	Lanzetten	4,20 €	4 - 6 x täglich	1 460 - 2 190
	Einmalnadeln	13,00 €	4 - 5 x täglich	1 460 - 1 825

⁹ Anzahl Blutzuckerteststreifen/Packung = 50 St.; Anzahl Lanzetten/Packung = 200 St.; Anzahl Einmalnadeln/Packung = 100 St.; Darstellung der jeweils preisgünstigsten Packung gemäß Lauer-Taxe, Stand: 1. Februar 2025.

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung	Kosten/ Packung ⁹	Anzahl	Verbrauch/Jahr
Humaninsulin (NPH-Insulin) + Insulin lispro	Blutzucker- teststreifen	17,95 €	4 - 6 x täglich	1 460 - 2 190
	Lanzetten	4,20 €	4 - 6 x täglich	1 460 - 2 190
	Einmalnadeln	13,00 €	4 - 5 x täglich	1 460 - 1 825

2.5 Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

Eine Benennung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfordert, dass auf Basis der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel geprüft wird, ob dieses in einer Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann. Die Prüfung erfolgt im ersten Schritt auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation für das bewertete Arzneimittel.

Sofern das bewertete Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Beschlusses (bewertetes Anwendungsgebiet) einen Wirkstoff oder eine fixe Kombination von Wirkstoffen enthält und ausschließlich zum Einsatz in Monotherapie zugelassen ist, kommt eine Kombinationstherapie aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung nicht in Betracht, weshalb keine Benennung erfolgt.

Eine Benennung kommt ebenfalls nicht in Betracht, sofern der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Hat der G-BA eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten. Aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrags des G-BA nach Beschluss über eine Freistellung nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des zu bewertenden Reserveantibiotikums besteht durch die verfahrensrechtliche Privilegierung der pharmazeutischen Unternehmer eine Limitation dahingehend, dass für freigestellte Reserveantibiotika weder der Nachweis eines bestehenden noch eines erwartbaren mindestens beträchtlichen Zusatznutzens in den Verfahren nach § 35a Absatz 1 oder 6 SGB V bzw. § 35a Absatz 1d SGB V möglich ist. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika muss daher, um Wertungswidersprüche zu vermeiden, auch auf der Ebene der Benennung nach § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V berücksichtigt werden.

Hinsichtlich der weiteren Prüfschritte wird zwischen einer „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombination differenziert, die gegebenenfalls auch die Grundlage für eine Benennung darstellt.

Dabei liegt eine „bestimmte Kombination“ vor, wenn konkret ein oder mehrere einzelne

Wirkstoffe genannt werden, die in Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Eine „unbestimmte Kombination“ liegt vor, wenn zwar Angaben zu einer Kombinationstherapie vorhanden sind, jedoch keine konkreten Wirkstoffe genannt werden. Eine unbestimmte Kombination kann vorliegen, wenn in den Angaben zu einer Kombinationstherapie

- eine Wirkstoffklasse oder -gruppe genannt wird, aus welcher einzelne, nicht näher konkretisierte Wirkstoffe in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder
- keine Wirkstoffe, Wirkstoffklassen oder -gruppen genannt werden, jedoch das bewertete Arzneimittel zusätzlich zu einer, in der jeweiligen Fachinformation näher beschriebenen therapeutischen Anwendung, für die jedoch keine Angaben zu Wirkstoffen im Rahmen dieser therapeutischen Anwendung aus der Fachinformation hervorgehen, angewendet wird.

Kombinationspartner

Der Kombinationspartner ist ein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, das in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann.

Damit ein Arzneimittel als Kombinationspartner in Betracht kommen kann, muss es zum Beschlussdatum des vorliegenden Beschlusses als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 2 Absatz 1 AM-NutzenV i.V.m den entsprechenden Regelungen im 5. Kapitel Verfo des G-BA einzuordnen sein. Zudem muss das Arzneimittel in dem bewerteten Anwendungsgebiet zugelassen sein, wobei eine Zulassung nur für ein Teilgebiet des bewerteten Anwendungsgebiets ausreichend ist.

Auf der Grundlage einer „unbestimmten Kombination“ muss der Kombinationspartner den Angaben zu der Wirkstoffklasse oder -gruppe oder der therapeutischen Anwendung laut Fachinformation des bewerteten Arzneimittels im bewerteten Anwendungsgebiet zuzuordnen sein, wobei für die Definition einer Wirkstoffgruppe die entsprechenden Angaben in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels zugrunde gelegt werden.

Zudem dürfen auf Seiten des Kombinationspartners keine Ausschlussgründe für eine Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel vorliegen, insbesondere keine ausschließliche Zulassung als Monotherapie.

Zudem wird auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation des in Betracht kommenden Kombinationspartners geprüft, ob Angaben enthalten sind, nach denen ein Einsatz in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausgeschlossen ist. Entsprechende Angaben können beispielsweise Dosierungsangaben oder Warnhinweise sein. Für den Fall, dass das Arzneimittel im Rahmen einer bestimmten oder unbestimmten Kombination angewendet wird, welche das bewertete Arzneimittel nicht umfasst, so ist eine Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel ausgeschlossen.

Darüber hinaus dürfen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels laut dessen Fachinformation keine spezifischen Angaben enthalten sein, die einen Einsatz in Kombinationstherapie mit dem in Betracht kommenden Kombinationspartner im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausschließen.

Nicht als Kombinationspartner in Betracht kommen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für die der G-BA gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum

beschlossen hat. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika gilt auch für das als Kombinationspartner in Betracht kommende Arzneimittel entsprechend.

Benennung

Die Arzneimittel, welche als Kombinationspartner nach den voranstehenden Prüfungspunkten bestimmt worden sind, werden durch Angabe des jeweiligen Wirkstoffes und des Handelsnamens benannt. Die Benennung kann mehrere Wirkstoffe umfassen, sofern mehrere Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in derselben Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder aber unterschiedliche Kombinationen mit verschiedenen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen der Benennung zugrunde liegen.

Sofern der vorliegende Beschluss zu dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet mehrere Patientengruppen enthält, erfolgt die Benennung von Kombinationspartnern für jede einzelne Patientengruppe gesondert.

Ausnahme von der Benennung

Von der Benennung wurden Kombinationstherapien ausgenommen, für die – patientengruppenbezogen – ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen in einem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V festgestellt worden ist oder nach § 35a Absatz 1d Satz 1 SGB V festgestellt wurde, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Dabei muss die Kombinationstherapie, die von der Benennung ausgenommen wird, in der Regel identisch sein mit der Kombinationstherapie, die den voranstehenden Feststellungen zugrunde lag.

Bei Benennungen auf der Grundlage von unbestimmten Kombinationen werden nur jene Kombinationspartner aufgrund eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V für das bewertete Arzneimittel, in dem ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen festgestellt worden war, von der Benennung ausgenommen, die zum Zeitpunkt dieses Beschlusses zugelassen waren.

Rechtswirkungen der Benennung

Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Mit der Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die Prüfung wurde ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten Anwendungsgebiet auf der Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V nicht Gegenstand der Prüfung.

Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 1

Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Referenzen:

Fachinformation zu Insulin icodec (Awiqli); Awiqli® 700 Einheiten/ml; Stand: Mai 2024

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerFO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 9. August 2022 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Am 29. August 2024 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 VerFO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Insulin icodec beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 30. August 2024 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Insulin icodec beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 28. November 2024 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 2. Dezember 2024 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 23. Dezember 2024.

Die mündliche Anhörung fand am 6. Januar 2025 statt.

Mit Schreiben vom 7. Januar 2025 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 30. Januar 2025 übermittelt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreterinnen und Vertreter der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreterinnen und Vertreter des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 11. Februar 2025 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 20. Februar 2025 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	9. August 2022	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	6. Januar 2025 7. Januar 2025	Information über eingegangene Stellungnahmen, Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	15. Januar 2025 5. Februar 2025	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	11. Februar 2025	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	20. Februar 2025	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 20. Februar 2025

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken