

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 A**

*Behandlung von Insulin-naiven 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>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>3 Modul 3 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>6</b>
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	7
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	8
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1 .....	9
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1 .....	9
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen .....	10
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	10
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung .....	18
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland .....	23
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	25
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	28
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2 .....	29
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	30
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	35
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	36
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie .....	41
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	45
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen .....	48
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten .....	57
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	62
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3 .....	65
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	66
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	69
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation .....	69
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen .....	79
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	80
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan .....	80
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	81
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4 .....	82
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	82
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V .....	83
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	91

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 3-1: Geschätzte Entwicklung der Prävalenz von Erwachsenen mit T2DM .....	25
Tabelle 3-2: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	26
Tabelle 3-3: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel) .....	29
Tabelle 3-4: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	37
Tabelle 3-5: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	40
Tabelle 3-6: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	41
Tabelle 3-7: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	45
Tabelle 3-8: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	49
Tabelle 3-9: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zu der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	53
Tabelle 3-10: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit .....	55
Tabelle 3-11: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient) ....	56
Tabelle 3-12: Berechnung der jährlichen Arzneimittelkosten für die GKV .....	57
Tabelle 3-13: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	60
Tabelle 3-14: Maßnahmen zur Risikominimierung aus dem EPAR.....	81
Tabelle 3-15: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind .....	84

## 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
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
FTA	Filmtabletten
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GLP-1	Glucagon-like Peptide 1
HbA <sub>1c</sub>	Glykiertes Hämoglobin A1c
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
ICT	Intensivierte Insulintherapie (Intensified Insulin Therapy)
IDF	International Diabetes Federation
IE	Internationale Einheiten
InGef	Instituts für angewandte Gesundheitsforschung Berlin
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
NIAD	Nicht-Insulin-Antidiabetika
NPH	Neutral-Protamin-Hagedorn
NVL	Nationale VersorgungsLeitlinie

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
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
UVP	unverbindliche Preisempfehlung
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 A und 4 A) wird der Zusatznutzen von Insulin icodec für Insulin-naive Erwachsene mit Typ 2 Diabetes mellitus (T2DM) ohne oder mit kardiovaskulärer Erkrankung dargestellt. Die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) wurde vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) mit den entsprechenden Teilpopulationen wie folgt festgelegt [1]:

a1) Insulin-naive Erwachsene mit T2DM ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus mindestens 2 blutzuckersenkenden Arzneimitteln zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, und für die eine Indikation für eine Insulintherapie besteht.

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Insulin icodec:

- Humaninsulin + Metformin.

a2) Insulin-naive Erwachsene mit T2DM mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus mindestens 2 blutzuckersenkenden Arzneimitteln zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, und für die eine Indikation für eine Insulintherapie besteht.

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Insulin icodec:

- Humaninsulin + Metformin + Empagliflozin oder
- Humaninsulin + Metformin + Dapagliflozin oder
- Humaninsulin + Metformin + Liraglutid.

Die Novo Nordisk Pharma GmbH (im Folgenden Novo Nordisk) folgt der Festlegung der zVT durch den G-BA.

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

- a1) Insulin-naive Erwachsene mit T2DM ohne kardiovaskuläre Erkrankung,
- a2) Insulin-naive Erwachsene mit T2DM mit kardiovaskulärer Erkrankung.

### 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) [1]. Für Insulin icodec hat der G-BA die in Abschnitt 3.1.1 genannten Therapien als zVT für die beiden Teilpopulationen bestimmt. Novo Nordisk folgt der Festlegung der zVT durch den G-BA.

*Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 4. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Nicht zutreffend

### 3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

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

Für die Bestimmung der zVT wurde die Niederschrift zum Beratungsgespräch mit dem G-BA 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. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2022): Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV; Beratungsanforderung 2022-B-142 - 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, 3]. 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 Glukagon, 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 [3]. 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) [3]. 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]. Das vorliegende Dossier bezieht sich ausschließlich auf Erwachsene mit T2DM.

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

Voraussetzung für die Einleitung der Diagnostik ist laut Nationaler VersorgungsLeitlinie (NVL) ein konkreter klinischer oder laborchemischer Verdacht auf T2DM (Auftreten von diabetesassoziierten Komplikationen, diabetestypischen Symptomen oder auffälliges Ergebnis einer Plasmaglucomessung z. B. im Rahmen einer Gesundheitsuntersuchung) [3]. 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 Nüchternplasmaglucomessung, glykiertes Hämoglobin A1c ( $HbA_{1c}$ ) oder ggf. Gelegenheitsplasmaglucomessung benötigt. Die Diagnose Diabetes mellitus erfolgt, sofern 2 Ergebnisse im pathologischen Bereich liegen. Der pathologische Bereich ist für Nüchternplasmaglucomessung definiert als  $> 7,0$  mmol/l ( $> 126$  mg/dl), für  $HbA_{1c}$  als  $\geq 6,5$  % (48 mmol/mol) und für Gelegenheitsplasmaglucomessung als  $\geq 11,1$  mmol/l ( $\geq 200$  mg/dl) [3]. 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 [11], 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 [11, 12]. Die genannten Mechanismen erhöhen die Bildung und verstärken die Freisetzung von Zytokinen, Chemokinen, freien Sauerstoffradikalen, Adhäsionsmolekülen und aktivierten Gerinnungsfaktoren [11].

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 [4-6, 13]. 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 [3]. Die NVL empfiehlt zur Reduktion von diabetesassoziierten Komplikationen eine effektive Blutzuckerkontrolle [3].

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 [14]. 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 [14].

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 [3].

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 [3].

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<sup>1</sup> ohne und Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung [15]. 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 [15]. 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 [16]. 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 A 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 [3]. 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 Menschen. 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 Menschen mit T2DM zur Prävention von diabetesassozierten Komplikationen ein individueller HbA<sub>1c</sub>-Zielkorridor von 6,5 bis 8,5 % angestrebt werden [3]. Dabei sind folgende Aspekte bei der Wahl des individuellen HbA<sub>1c</sub>-Zielwertes zu berücksichtigen:

---

<sup>1</sup> Sofern nicht explizit konkretisiert, wird die maskuline Bezeichnung im gesamten Modul geschlechtsübergreifend verwendet.

- 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 [17]. In Abhängigkeit von Multimorbiditäten, Alter und Lebenserwartung kann er jedoch auch bis 8,5 % angepasst werden.

### ***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 [3]. 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 [3].

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 gewährleistet werden, wird die Therapie mit Insulin oder Insulinanaloga initiiert (im Folgenden wird die Bezeichnung Insulin gleichbedeutend für Insulin und Insulinanaloga verwendet) [3]. 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 [3].

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 [15]. Novo Nordisk folgt diesen Bezeichnungen. Das vorliegende Modul 3 A sowie das Modul 4 A beziehen sich auf Insulin-naive Erwachsene, die Module 3 B und 4 B auf Insulin-erfahrene 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 [3].

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.



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 [18]. Die 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 [3]. 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.

Die weitere Intensivierung der Insulintherapie – für Insulin-erfahrene Patienten – umfasst die beiden grundlegenden Ansätze der konventionellen Therapie (Conventional Therapy, CT) und der intensivierten konventionellen Insulintherapie (Intensified Conventional Therapy) (siehe Modul 3 B).

#### ***Aspekte zur Wirkstoffauswahl, Nebenwirkungen***

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 ab [3]. 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. Die Auswahl der Wirkstoffe orientiert sich dabei an deren Wirkungen und Nebenwirkungen.

Die Hauptwirkung der Wirkstoffe ist stets die verbesserte Blutzuckerkontrolle. Des Weiteren haben z. B. SGLT2-Inhibitoren und GLP-1-RA speziell positive Effekte auf das kardiovaskuläre Risiko und/oder die Gesamtmortalität.

Nebenwirkungen antidiabetischer Wirkstoffe sind u. a. Hypoglykämien (Unterzuckerungen) [3]. Insbesondere bei Sulfonylharnstoffen und Insulinen besteht ein erhöhtes Risiko. Gemäß des RKI-Gesundheitssurveys erlitten im Jahr 2014 2,5 % der Patienten mit Diabetes eine schwere Hypoglykämie mit notwendiger ambulanter oder stationärer Versorgung [2].

Eine weitere, meist unerwünschte (Neben-)Wirkung von Insulinen ist die Gewichtszunahme. SGLT2-Inhibitoren und GLP-1-RA führen eher zu Gewichtsreduktion. Dies ist bei übergewichtigen Patienten eine gewünschte Wirkung, bei gebrechlichen Patienten aber eher als unerwünschte Nebenwirkung zu verstehen.

Sonstige Nebenwirkungen der NIAD sind z. B. Laktatazidosen durch Metformin, Infektionen, atypische Ketoazidosen und Fournier-Gangrän für SGLT2-Inhibitoren, gastrointestinale Nebenwirkungen und Gallensteine für GLP-1-RA sowie Pankreatitis und entzündliche Darmerkrankungen für Dipeptidyl-Peptidase-4-Inhibitoren.

Bei der Auswahl der Antidiabetika ist auch die Darreichungsform und die Häufigkeit der Anwendung relevant. So besteht bei vielen Patienten eine Angst vor bzw. Zurückhaltung gegenüber Injektionen. Außerdem erfordern Arzneimittel zur Injektion einen höheren Schulungsaufwand. Dies betrifft in Deutschland GLP-1-RA und Insuline.

Die Sorge vor Hypoglykämien, Gewichtszunahme und/oder Injektionen kann so z. B. die zeit- und leitliniengerechte Initiation einer Insulin-Therapie verhindern und/oder die Therapieadhärenz und -persistenz beeinträchtigen (siehe Abschnitte zur therapeutischen Trägheit und Therapieadhärenz und -persistenz unter 3.2.2).

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

Die Festlegung der Zielpopulation folgt der Festlegung der Teilpopulationen des G-BA für die zVT [15].

#### ***Zielpopulation a1***

Die Zielpopulation a1 für das vorliegende Dossier entspricht der vom G-BA mit der zVT benannten Teilpopulation a1: Insulin-naive Erwachsene mit T2DM ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus mindestens 2 blutzuckersenkenden Arzneimitteln zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, und für die eine Indikation für eine Insulintherapie besteht.

Zur einfacheren Lesbarkeit wird die Zielpopulation a1 wie folgt abgekürzt: **Insulin-naive Erwachsene mit T2DM ohne kardiovaskuläre Erkrankung bzw. a1.**

#### ***Zielpopulation a2***

Die Zielpopulation a2 für das vorliegende Dossier entspricht der vom G-BA mit der zVT benannten Teilpopulation a2: Insulin-naive Erwachsene mit T2DM mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus mindestens 2 blutzuckersenkenden Arzneimitteln zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, und für die eine Indikation für eine Insulintherapie besteht.

Zur einfacheren Lesbarkeit wird die Zielpopulation a2 wie folgt abgekürzt: **Insulin-naive Erwachsene mit T2DM mit kardiovaskulärer Erkrankung bzw. a2.**

#### ***Gemeinsame Nennung der beiden Zielpopulationen a1 und a2***

Für die gemeinsame Nennung der beiden Zielpopulationen a1 und a2 wird im vorliegenden Dossier zur einfacheren Lesbarkeit die abgekürzte Bezeichnung **Insulin-naive 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-naiven 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 13) können nur bei einem Teil der Menschen mit T2DM die gewünschten Blutzuckerwerte und so die Reduktion von diabetesassoziierten Komplikationen erreicht werden [1, 19-22]. Die Gründe hierfür sind multifaktoriell.

Die Patienten der Zielpopulationen – Insulin-naive Erwachsene mit T2DM ohne bzw. mit kardiovaskulärer Erkrankung (a1 und a2) – können entsprechend dem Abschnitt zur Charakterisierung der Zielpopulation (Seite 17) mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie, bestehend aus mindestens 2 blutzuckersenkenden Arzneimitteln zusätzlich zu Diät und Bewegung, keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreichen und haben eine Indikation für eine Insulintherapie.

Der therapeutische Bedarf besteht für beide Zielpopulationen gleichermaßen und ergibt sich hauptsächlich aus folgenden 4 Aspekten:

- Vereinfachung der komplexen Behandlung und Reduktion der Belastung bedingt durch tägliche Insulininjektionen und Blutzuckermessungen,
- Überwindung der therapeutischen Trägheit hinsichtlich der Initiation einer zeit- und leitliniengerechten Insulintherapie,
- Verbesserung der Therapieadhärenz und -persistenz der Insulinbehandlung,
- Erreichen einer adäquaten Blutzuckerkontrolle zur Vermeidung von diabetesassoziierten 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 Insulininjektionen und Blutzuckermessungen***

Die Insulinbehandlung ist durch tägliche Injektionen und Blutzuckermessungen komplex und stellt eine hohe Belastung für die Patienten dar. Daher wird die dauerhafte Insulintherapie erst nach Ausschöpfen anderer Therapieoptionen empfohlen [3].

Seitens des Arztes besteht durch die Komplexität ein hoher Schulungsaufwand. Entsprechend bestehen bei Patienten und Ärzten Hürden für die Initiation der Insulintherapie und die Therapieadhärenz und -persistenz sind eingeschränkt (siehe auch die folgenden Abschnitte) [17, 23, 24].

Die nur 1 × wöchentliche Gabe von Insulin icodec reduziert die Komplexität der Behandlung. Statt 7 bis 14 × wöchentlich muss Insulin icodec nur 1 × wöchentlich injiziert werden. Außerdem müssen statt 7 bis 21 Blutzuckermessungen bei täglichem Insulin mit Insulin icodec nur 3 Messungen – d. h. bis zu 18 Messungen weniger pro Woche – durchgeführt werden [25]. Somit wird die Belastung durch die Behandlung und auch die gefühlte Krankheitslast reduziert.

Patienten, die bei der Insulininjektion und Blutzuckermessung auf die Unterstützung durch Hilfspersonen angewiesen sind, sind durch die nur 1 × wöchentliche Gabe von Insulin icodec weniger abhängig und können selbstbestimmter leben. Auch dies verringert die Krankheitslast. Die Hilfspersonen (Angehörige und/oder Pflegekräfte) müssen weniger häufig injizieren und der Pflegeaufwand reduziert sich. Eine zeit- und leitliniengerechte Initiation der Insulintherapie sowie eine gute Therapieadhärenz und -persistenz werden somit wahrscheinlicher (siehe entsprechend die folgenden Abschnitte).

***Überwindung der therapeutischen Trägheit hinsichtlich der Initiation einer zeit- und leitliniengerechten Insulintherapie***

Die Therapie des T2DM folgt gemäß NVL einem stufenweisen Vorgehen [3] (siehe auch Abschnitt zur Therapie des T2DM, Seite 13). Jede Therapiestufe zielt dabei auf die Verbesserung der Blutzuckerkontrolle und die Reduktion von diabetesassoziierten Komplikationen (wie z. B. des kardiovaskulären Risikos) ab. Erreichen die Patienten ihre Therapieziele nicht, wird die Therapie angepasst oder eskaliert. Wird die Therapie nicht zeitgerecht initialisiert oder eskaliert, spricht man von therapeutischer Trägheit [23]. Durch das Ausbleiben der Therapieeskalation werden die oben genannten Therapieziele verfehlt und das Risiko für diabetesassoziierte Komplikationen steigt. Das Phänomen der therapeutischen Trägheit bezieht sich für Insulin-naive Erwachsene mit T2DM auf die verspätete Initiation einer leitliniengerechten Insulintherapie. Die therapeutische Trägheit bei der Eskalation der blutzuckersenkenden Therapie führt häufig dazu, dass Patienten mit T2DM jahrelang keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erzielen. Aus Daten einer prospektiven, populationsbasierten Studie wurde hochgerechnet, dass Patienten vor Beginn der Insulintherapie über 5 Jahre einen HbA<sub>1c</sub>-Wert von > 8,0 % und über 10 Jahre einen HbA<sub>1c</sub>-Wert von > 7,0 % aufweisen [26]. Daten aus Großbritannien zeigen einen durchschnittlichen Abstand von 7,7 Jahren von Beginn der Anwendung des letzten oralen Antidiabetikums bis zur Initiierung der Insulintherapie [27].

Bei der Initiierung der Insulintherapie hatten die in dieser Studie betrachteten Patienten bereits einen durchschnittlichen HbA<sub>1c</sub>-Wert von ca. 10 %. Die Bevorzugung von unzureichend wirksamen oralen Antidiabetika gegenüber wirksameren, aber komplexeren injizierbaren Therapieoptionen kann demnach dazu führen, dass der Blutzucker der Patienten trotz oraler Kombinationstherapie für längere Zeiträume nicht ausreichend kontrolliert ist.

Die Gründe für die verspätete Initiierung der Insulintherapie sind vielfältig. Eine große Hürde ist die Einführung der Insulininjektionen an sich und die Häufigkeit der Insulin-Injektionen [23, 28]. So ergaben Umfrageergebnisse den Wunsch nach seltener zu injizierenden Insulinen bei über 90 % der befragten Patienten und Ärzte [29]. Insulin wird außerdem als Endstadium der Erkrankung wahrgenommen [23, 30] und die täglichen Injektionen erhöhen das Krankheitsgefühl. Eine weitere Hürde ist die Angst vor Hypoglykämien. Laut Umfrage würden > 70 % der Ärzte intensiver mit Insulin behandeln, wenn Hypoglykämien keine Gefahr wären [23, 29].

Außerdem befürchten Ärzte und Patienten eine Gewichtszunahme durch die Insulintherapie [23, 29, 30]. Da viele Patienten mit T2DM bereits übergewichtig (BMI  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup>; BMI: Body-Mass-Index) oder adipös (BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>) sind, und Übergewicht bzw. Adipositas Risikofaktoren für diabetesassoziierte Komplikationen darstellen, würde eine weitere Gewichtszunahme eine weitere Erhöhung des Risikos bedeuten [3].

Durch die nur 1  $\times$  wöchentliche Gabe statt der üblichen 1 bis 2  $\times$  täglichen Gaben von Basalinsulin (d. h. 7 bis 14 Gaben wöchentlich) reduziert Insulin icodec die Komplexität und die Belastung durch die Therapie, den therapeutischen und pflegerischen Aufwand und somit auch die gefühlte Krankheitslast der Patienten (siehe vorheriger Abschnitt). Entsprechend können Bedenken zur Insulintherapie bei Insulin-naiven Patienten mit T2DM verringert werden. Dies vereinfacht auch die Beratung der Patienten zur Initiation einer Insulinbehandlung für die behandelnden Ärzte und unterstützt die partizipative Entscheidungsfindung. Bei Patienten der im vorliegenden Modul relevanten Teilpopulation a1 (Insulin-naive Erwachsene mit T2DM ohne kardiovaskuläre Erkrankung) zeigten sich keine erhöhten Raten an Hypoglykämien oder eine übermäßige Gewichtszunahme (siehe Modul 4 A), sodass auch diese Gründe der Initiierung der Insulintherapie nicht entgegenstehen.

Entsprechend der vorgenannten Aspekte kann Insulin icodec der therapeutischen Trägheit hinsichtlich der Initiation einer leitliniengerechten Insulintherapie bei Insulin-naiven Erwachsenen mit T2DM entgegenwirken und so diesen therapeutischen Bedarf decken. Durch die somit verbesserte Blutzuckerkontrolle kann auch diabetesassoziierten Komplikationen vorgebeugt werden (siehe auch Abschnitt zur Vermeidung diabetesassoziierten Komplikationen, Seite 22).

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

Die Häufigkeit der Insulininjektionen ist nicht nur eine Hürde für die Initiation der Insulintherapie, Patienten geben diese auch als Grund für eine geringe oder fehlende Therapieadhärenz und -persistenz der Insulinbehandlung an [23, 29]. Die Therapieadhärenz beschreibt, in welchem Maß das Verhalten des Patienten und das mit dem Arzt vereinbarte Therapieregime übereinstimmen. Die Therapiepersistenz beschreibt die langfristige Therapietreue [24]. Geringe oder fehlende Therapieadhärenz und/oder -persistenz verhindern eine anhaltende und adäquate Blutzuckerkontrolle, wodurch das Risiko für diabetesassoziierte Komplikationen steigt [24, 31]. Die NVL identifiziert die Therapieadhärenz als eine zentrale Herausforderung und ein zentrales Versorgungsproblem [3].

Aufgrund der 1 × wöchentlichen Gabe (statt der üblichen 1 bis 2 × täglichen Gabe, d. h. 7 bis 14 Gaben wöchentlich) kann Insulin icodec die Therapieadhärenz und -persistenz der Insulinbehandlung verbessern. Studien zu GLP-1-RA belegen eine Verbesserung der Therapieadhärenz und -persistenz bei einer 1 × wöchentlichen im Vergleich zu einer 1 × täglichen Gabe [32, 33]. Auch andere Studien für verschiedenste Indikationen, z. B. Asthma, Multiples Myelom und Hämophilie B, zeigen Vorteile einer selteneren Medikamentengabe in Bezug auf die Therapieadhärenz, Patientenzufriedenheit und/oder Lebensqualität [34-36]. Dies lässt vermuten, dass auch eine verringerte Injektionshäufigkeit von Basalinsulinen die Therapieadhärenz und -persistenz der Patienten mit T2DM erhöht.

Die 1 × wöchentliche Gabe von Insulin icodec erfüllt nicht nur den direkten Wunsch der Patienten nach selteneren Injektionen im Sinne der partizipativen Entscheidungsfindung bei der Auswahl des geeigneten Wirkstoffs, sondern kann auch weiteren psychologischen Barrieren, die als Gründe für das Auslassen von Insulininjektionen angegeben werden, entgegenwirken (z. B. „zu beschäftigt“, „auf Reisen“, „Angst, in der Öffentlichkeit zu spritzen“ und „vergessen“) [29]. So kann die initiale Gabe von Insulin icodec am gewünschten Wochentag erfolgen und falls nötig angepasst werden [25]. Da Insulin icodec an 6 Tagen der Woche nicht injiziert werden muss, besteht in dieser Zeit Freiheit vom Spritzen, d. h. der Patient braucht sich z. B. bei Ausflügen keine Sorgen zu machen, das Medikament zu vergessen oder in der Öffentlichkeit spritzen zu müssen. Bei Patienten der im vorliegenden Modul relevanten Teilpopulation a1 (Insulin-naive Erwachsene mit T2DM ohne kardiovaskuläre Erkrankung) zeigten sich keine erhöhten Raten an Hypoglykämien oder eine übermäßige Gewichtszunahme (siehe Modul 4 A). 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 [4-6]. Die adäquate Blutzuckerkontrolle – im Rahmen der partizipativen Entscheidungsfindung – stellt daher das Haupttherapieziel bei Patienten mit T2DM dar [3]. Der Blutzuckerspiegel der Zielpopulationen Insulin-naiver Erwachsener mit T2DM ohne bzw. mit kardiovaskulärer Erkrankung kann durch bisherige Therapien (2 blutzuckersenkende Arzneimittel zusätzlich zu Diät und Bewegung) nicht adäquat kontrolliert werden.

Als nächste Stufe der Therapieeskalation ermöglicht nur die Insulintherapie bei diesen Patienten die adäquate Blutzuckerkontrolle. Zur Initiation der Insulintherapie stehen verschiedene Basalinsuline zur Verfügung. Jedoch müssen diese 1 bis 2 × täglich injiziert werden und es bestehen verschiedenste Vorbehalte gegen die Insulintherapie auf Seiten der Patienten und Ärzte (entsprechend den Ausführungen in den vorangegangenen Abschnitten).

Bei 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 [37]. Dadurch ist nur eine Injektion pro Woche erforderlich. So ermöglicht Insulin icodec eine rechtzeitige Therapieinitiation (Überwindung der therapeutischen Trägheit) und eine verbesserte Therapieadhärenz und -persistenz.

Daher kann bei einer mit anderen Insulinen 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. Der therapeutische Bedarf nach einer Insulintherapie für Patienten, die mit ihrer bisherigen Therapie (2 blutzuckersenkende Arzneimittel zusätzlich zu Diät und Bewegung) keine adäquate Blutzuckerkontrolle erreicht haben, kann somit durch Insulin icodec gedeckt 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 späte Stufe der Therapie mit Insulinen, üblicherweise zunächst ein Basalinsulin, wird jedoch häufig nicht zeitgerecht begonnen oder intensiviert. Dies ist unter anderem auf die hohe Belastung durch tägliche Insulininjektionen und Blutzuckermessungen zurückzuführen. Die therapeutische Trägheit und fehlende Therapieadhärenz und -persistenz erhöhen das Risiko von Begleit- und Folgekomplikationen.

Entsprechend besteht für die beiden Zielpopulationen Insulin-naiver Erwachsener mit T2DM ohne bzw. mit kardiovaskulärer Erkrankung gleichermaßen ein therapeutischer Bedarf nach einem einfach anwendbaren Insulin, durch das die Belastung durch die Behandlung reduziert, die therapeutische Trägheit überwunden, die Therapieadhärenz und -persistenz gefördert und eine adäquate Blutzuckerkontrolle gewährleistet wird.

Insulin icodec ist wirksam und sicher. Im Vergleich zu herkömmlichen, täglich zu verabreichenden Basalinsulinen erfordert Insulin icodec durch seine besonderen pharmakologischen und pharmakokinetischen Eigenschaften wesentlich weniger Injektionen (52 gegenüber mindestens 365 pro Jahr). Insulin icodec kann somit die therapeutische Trägheit überwinden, indem es durch die vereinfachte Anwendung die Initiierung einer zeit- und leitliniengerechten Insulintherapie ermöglicht. Seltener Injektionen fördern außerdem die Therapieadhärenz und -persistenz, wie bereits aus der Entwicklung von GLP-1-RA bekannt ist. 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) [15]. Die Teilpopulationen a1 und a2 stellen im vorliegenden Dossier (Module 3 A und 4 A) 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, 38]. Angaben zur Therapie oder der Indikation für eine Therapieeskalation, die der in den Zielpopulationen von Insulin icodec entsprechen würden, 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 2023 berichtet [38]. 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-naive 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 [39, 40]. 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, 41] und andere von einer Zunahme [1, 42]. 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 [38], 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, 39-42]

### 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 a1: Insulin-naive Erwachsene mit T2DM ohne kardiovaskuläre Erkrankung <sup>1</sup>	- <sup>2</sup>	185.903
Teilpopulation a2: Insulin-naive Erwachsene mit T2DM mit kardiovaskulärer Erkrankung <sup>1</sup>	- <sup>2</sup>	171.602
<p>1: Auf Grundlage der zVT-Festlegung des G-BA [15] wird die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation im vorliegenden Modul für die 2 Teilpopulationen Insulin-naiver Patienten mit T2DM (a1, a2) 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 Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) in den Zielpopulationen von Insulin icodec auf Angaben aus früheren Nutzenbewertungen zurückgegriffen. Konkret werden nachfolgend Patientenzahlen aus dem Addendum des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zur Bewertung von Ertugliflozin (im Folgenden Addendum für Ertugliflozin) und dem Arbeitspapier des IQWiG zur Bestimmung der GKV-Zielpopulation für die Indikation T2DM mittels GKV-Routinedaten (im Folgenden IQWiG-Arbeitspapier) herangezogen [16, 43]. Dieses Vorgehen ist sachgerecht, da auch der G-BA in vorangegangenen Verfahren die Größe der Zielpopulationen bei Arzneimitteln zur Behandlung des T2DM auf dieser Grundlage bestimmt hat [40, 44-46]. Nachfolgend werden die beiden Zielpopulationen von Insulin icodec in 2 Schritten hergeleitet: in Schritt 1 wird die Anzahl Insulin-naiver Erwachsener mit T2DM in der GKV dargelegt, in Schritt 2 wird nach Patienten ohne bzw. mit kardiovaskulärer Erkrankung differenziert.

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

Aus den Angaben im Addendum für Ertugliflozin und im IQWiG-Arbeitspapier [16, 43] ergibt sich für Insulin-naive Erwachsene mit T2DM unabhängig von einer kardiovaskulären Erkrankung eine Patientenzahl von **357.505** in der GKV. Diese Angabe stellt trotz möglicher Einschränkungen die bestmögliche Datengrundlage dar und wird im vorliegenden Modul verwendet.

Die Angaben im IQWiG-Arbeitspapier, auf das das Addendum für Ertugliflozin referenziert, 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 [43]. 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 [16, 40]. Die Daten werden daher als valide angesehen und im vorliegenden Modul verwendet. Die Angaben der Patientenzahlen nach Medikation beziehen sich auf Erwachsene (Menschen, die 18 Jahre und älter sind). Die Anzahl Insulin-naiver Erwachsener wird anhand der Anzahl der Patienten in der nächsthöheren Therapiestufe berechnet. D. h., es wird angenommen, dass diese Patienten vor der jeweiligen Therapie(-eskalation) Insulin-naiv waren und eine Insulintherapie gerade initiiert wurde. So werden die Anzahlen von Patienten mit Insulin-Monotherapie oder Insulin in Mehrfachkombination mit NIAD (Zwei-, Drei-, Vier- oder Mehrfachkombination) addiert.

## **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 [16, 47].

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 %** [48]. 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, asymptotische kardiale Ischämie, Herzinsuffizienz, Revaskularisierung und chronische Nierenerkrankheit) [48]. Entsprechend resultiert ein Anteil von Erwachsenen mit T2DM ohne kardiovaskuläre Erkrankung von **52 %**.

Um die Einteilung nach kardiovaskulärer Erkrankung für Insulin-naive Erwachsene mit T2DM in der GKV vorzunehmen, wird die Patientenzahl aus Schritt 1 (357.505 Patienten) mit den Anteilen der Patienten ohne (52 %) bzw. mit (48 %) kardiovaskulärer Erkrankung aus Schritt 2 multipliziert. Es ergibt sich für die Zielpopulation a1 eine Patientenzahl von **185.903** Insulin-naiven Erwachsenen mit T2DM ohne kardiovaskuläre Erkrankung ( $357.505 \times 52 \%$ ). Für die Zielpopulation a2 Insulin-naive Erwachsene mit T2DM mit kardiovaskulärer Erkrankung beträgt die Patientenzahl **171.602** ( $357.505 \times 48 \%$ ).

### **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 a1 (Insulin-naive Erwachsene mit T2DM ohne kardiovaskuläre Erkrankung)	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen	185.903
	Patientengruppe entsprechend Zielpopulation a2 (Insulin-naive Erwachsene mit T2DM mit kardiovaskulärer Erkrankung)	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen	171.602

1: Bezeichnung der 2 Zielpopulationen Insulin-naiver Erwachsener mit T2DM (a1, a2) auf Grundlage der Festlegung der zVT des G-BA [15], 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 A. 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. 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>.
4. 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.

5. Duncan BB, Schmidt MI (2023): Many years of life lost to young-onset type 2 diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol*; 11(10):709-10.
6. 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.
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. Mulac K (2005): Pathomechanismen der Atherosklerose bei Diabetes mellitus. *Journal für Kardiologie*; 12(1-2):9-14.
12. Dokken BB (2008): The pathophysiology of cardiovascular disease and diabetes: beyond blood pressure and lipids. *Diabetes Spectrum*; 21(3):160-5.
13. 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.
14. Janka HU (2011): Allgemeiner Überblick über Gefäßkrankheiten bei Diabetes mellitus. In: *Diabetologie in Klinik und Praxis*. 354-64.
15. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2022): Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV; Beratungsanforderung 2022-B-142 - VERTRAULICH.
16. 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).
17. 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.
18. 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).
19. 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.
20. 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.
21. 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.



22. 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.
23. Aberle J (2023): "Unmet needs" in der Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 : Wie können Barrieren gegen die Insulintherapie überwunden werden? *MMW Fortschr Med*; 165(Suppl 4):3-11.
24. 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.
25. 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>.
26. Brown JB, Nichols GA, Perry A (2004): The burden of treatment failure in type 2 diabetes. *Diabetes Care*; 27(7):1535-40.
27. Calvert MJ, McManus RJ, Freemantle N (2007): Management of type 2 diabetes with multiple oral hypoglycaemic agents or insulin in primary care: retrospective cohort study. *Br J Gen Pract*; 57(539):455-60.
28. Kellerer M (2023): Insulin icodec: neues Basalinsulin mit einmal wöchentlicher Injektion. *Diabetes aktuell*; 21(03):136-41.
29. 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.
30. Landgraf R, Aberle J (2021): Hundert Jahre – Insulin bleibt aktuell und notwendig. *Diabetologie und Stoffwechsel*; 16(02):149-61.
31. 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.
32. Polonsky WH, Arora R, Faurby M, Fernandes J, Liebl A (2022): Higher Rates of Persistence and Adherence in Patients with Type 2 Diabetes Initiating Once-Weekly vs Daily Injectable Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists in US Clinical Practice (STAY Study). *Diabetes Ther*; 13(1):175-87.
33. Weeda ER, Muraoka AK, Brock MD, Cannon JM (2021): Medication adherence to injectable glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists dosed once weekly vs once daily in patients with type 2 diabetes: A meta-analysis. *Int J Clin Pract*; 75(9):e14060.
34. Ar MC, Balkan C, Kavakli K (2019): Extended Half-Life Coagulation Factors: A New Era in the Management of Hemophilia Patients. *Turk J Haematol*; 36(3):141-54.
35. Moreau P, Kumar S, Boccia R, Iida S, Goldschmidt H, Cocks K, et al. (2019): Convenience, satisfaction, health-related quality of life of once-weekly 70 mg/m<sup>2</sup> vs. twice-weekly 27 mg/m<sup>2</sup> carfilzomib (randomized A.R.R.O.W. study). *Leukemia*; 33(12):2934-46.
36. Price D, Robertson A, Bullen K, Rand C, Horne R, Staudinger H (2010): Improved adherence with once-daily versus twice-daily dosing of mometasone furoate administered via a dry powder inhaler: a randomized open-label study. *BMC Pulm Med*; 10(1):1.
37. 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.

38. 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).
39. 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).
40. 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).
41. 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>.
42. 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.
43. 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).
44. 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).
45. 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).
46. 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/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).

- [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).
47. 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).
48. 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 3-13 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 Tabelle 3-4 bis Tabelle 3-13 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

#### Vorbemerkung

Wie bereits in Abschnitt 3.1 dieses Moduls dargelegt, wurde die zVT für Insulin icodec vom G-BA für die in Modul 3 A zu betrachtenden Teilpopulationen wie folgt festgelegt [1]:

- a1) Insulin-naive Erwachsene mit T2DM ohne kardiovaskuläre Erkrankung
  - Humaninsulin + Metformin.
- a2) Insulin-naive Erwachsene mit T2DM mit kardiovaskulärer Erkrankung
  - Humaninsulin + Metformin + Empagliflozin oder
  - Humaninsulin + Metformin + Dapagliflozin oder
  - Humaninsulin + Metformin + Liraglutid.

Novo Nordisk folgt der Festlegung der zVT durch den G-BA und stellt die Kosten der Therapien für die GKV entsprechend dar.

Die NVL empfiehlt bei Indikation einer Insulintherapie die Gabe von Basalinsulin in Kombination mit Metformin, sofern die Patienten initial Metformin als Monotherapie erhalten haben und die Kombination mit Metformin und einem SGLT2-Inhibitor oder GLP-1-RA, wenn die Patienten initial diese Arzneimittelkombination erhalten haben [2].

Auf Seiten des zu bewertenden Arzneimittels Insulin icodec, als langwirksames Insulin-analogen, wird für die Teilpopulation a1 eine Kombinationstherapie aus Insulin icodec mit Metformin dargestellt. Für die Teilpopulation a2 wird eine Kombinationstherapie aus Insulin icodec mit Metformin und Empagliflozin – beispielhaft für die Kombinationstherapie aus Insulin icodec mit Metformin und einem SGLT2-Inhibitor oder GLP-1-RA – dargestellt. Dieses Vorgehen erfolgt analog zu der Darstellungsweise des G-BA in dem Beschluss über die Nutzenbewertung zu dem Wirkstoff Insulin degludec D-405 [3].

### 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.

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 a1: Insulin-naive Erwachsene mit T2DM ohne kardiovaskuläre Erkrankung</b>				
<b>Zu bewertendes Arzneimittel: Kombinationstherapie Insulin icodec + Metformin</b>				
Insulin icodec (Awiqli®)	Teilpopulation a1	kontinuierlich, 1 × wöchentlich	52,1	1
Metformin	Teilpopulation a1	kontinuierlich, 2 – 3 × täglich	730 – 1.095	0,33 – 0,5
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie: Humaninsulin + Metformin</b>				
Humaninsulin [Basalinsulin]	Teilpopulation a1	kontinuierlich, 2 × täglich	730	0,5
Metformin	Teilpopulation a1	kontinuierlich, 2 – 3 × täglich	730 – 1.095	0,33 – 0,5
<b>Teilpopulation a2: Insulin-naive Erwachsene mit T2DM mit kardiovaskulärer Erkrankung</b>				
<b>Zu bewertendes Arzneimittel: Kombinationstherapie Insulin icodec + Metformin + Empagliflozin<sup>a</sup></b>				
Insulin icodec (Awiqli®)	Teilpopulation a2	kontinuierlich, 1 × wöchentlich	52,1	1
Metformin	Teilpopulation a2	kontinuierlich, 2 – 3 × täglich	730 – 1.095	0,33 – 0,5
Empagliflozin (Jardiance®)	Teilpopulation a2	kontinuierlich, 1 × täglich	365	1
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie: Humaninsulin + Metformin + Empagliflozin oder Humaninsulin + Metformin + Dapagliflozin oder Humaninsulin + Metformin + Liraglutid</b>				
Humaninsulin [Basalinsulin]	Teilpopulation a2	kontinuierlich, 2 × täglich	730	0,5
Metformin	Teilpopulation a2	kontinuierlich, 2 – 3 × täglich	730 – 1.095	0,33 – 0,5
Empagliflozin (Jardiance®)	Teilpopulation a2	kontinuierlich, 1 × täglich	365	1
Dapagliflozin (Forxiga®)	Teilpopulation a2	kontinuierlich, 1 × täglich	365	1
Liraglutid (Victoza®)	Teilpopulation a2	kontinuierlich, 1 × täglich	365	1
<p>a: Beispielhaft für die Kombinationstherapie aus Insulin icodec mit Metformin und einem weiteren SGLT2-Inhibitor oder GLP-1-RA ist die Kombinationstherapie aus Insulin icodec mit Metformin und Empagliflozin aufgeführt.</p> <p>GLP-1-RA: Glucagon-like Peptide 1 Rezeptoragonist; 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</p>				

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)
<i>angegeben werden.</i>				

*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 [4] sowie für die in Abschnitt 3.1.1 dargelegte zVT je Teilpopulation abgebildet [5-9].

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 [3]. 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. Für Teilpopulation a1 wird Insulin icodec in Kombination mit Metformin der vom G-BA benannten zVT – Humaninsulin [Basalinsulin] in Kombination mit Metformin – gegenübergestellt. Für Teilpopulation a2 wird Insulin icodec mit den exemplarischen Kombinationspartnern Metformin und Empagliflozin der vom G-BA benannten zVT, Humaninsulin [Basalinsulin] in Kombination mit Metformin und Empagliflozin oder Humaninsulin [Basalinsulin] in Kombination mit Metformin und Dapagliflozin oder Humaninsulin [Basalinsulin] in Kombination mit Metformin und Liraglutid, gegenübergestellt.

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 Bolusinsulin angewendet werden [4].

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

Im Rahmen einer Behandlung mit Humaninsulin [Basalinsulin] in Kombination mit einem NIAD wird eine 2 × tägliche Applikation von Humaninsulin [Basalinsulin] als Behandlungsmodus angenommen, auch wenn die Applikationshäufigkeit bei den einzelnen Patienten abweichen kann [2].

***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 [9].

***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 [6].

***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 [5].

***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 [7].

*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 a1: Insulin-naive Erwachsene mit T2DM ohne kardiovaskuläre Erkrankung</b>			
<b>Zu bewertendes Arzneimittel: Kombinationstherapie Insulin icodec + Metformin</b>			
Insulin icodec (Awiqli®)	Teilpopulation a1	kontinuierlich, 1 × wöchentlich	52,1
Metformin	Teilpopulation a1	kontinuierlich, 2 – 3 × täglich	365
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie: Humaninsulin + Metformin</b>			
Humaninsulin [Basalinsulin]	Teilpopulation a1	kontinuierlich, 2 × täglich	365
Metformin	Teilpopulation a1	kontinuierlich, 2 – 3 × täglich	365
<b>Teilpopulation a2: Insulin-naive Erwachsene mit T2DM mit kardiovaskulärer Erkrankung</b>			
<b>Zu bewertendes Arzneimittel: Kombinationstherapie Insulin icodec + Metformin + Empagliflozin<sup>a</sup></b>			
Insulin icodec (Awiqli®)	Teilpopulation a2	kontinuierlich, 1 × wöchentlich	52,1
Metformin	Teilpopulation a2	kontinuierlich, 2 – 3 × täglich	365
Empagliflozin (Jardiance®)	Teilpopulation a2	kontinuierlich, 1 × täglich	365
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie: Humaninsulin + Metformin + Empagliflozin oder Humaninsulin + Metformin + Dapagliflozin oder Humaninsulin + Metformin + Liraglutid</b>			
Humaninsulin [Basalinsulin]	Teilpopulation a2	kontinuierlich, 2 × täglich	365
Metformin	Teilpopulation a2	kontinuierlich, 2 – 3 × täglich	365
Empagliflozin (Jardiance®)	Teilpopulation a2	kontinuierlich, 1 × täglich	365
Dapagliflozin (Forxiga®)	Teilpopulation a2	kontinuierlich, 1 × täglich	365
Liraglutid (Victoza®)	Teilpopulation a2	kontinuierlich, 1 × täglich	365
a: Beispielhaft für die Kombinationstherapie aus Insulin icodec mit Metformin und einem weiteren SGLT2-Inhibitor oder GLP-1-RA ist die Kombinationstherapie aus Insulin icodec mit Metformin und Empagliflozin aufgeführt.			
GLP-1-RA: Glucagon-like Peptide 1 Rezeptoragonist; SGLT2: Natrium-Glucose-Cotransporter-2 (Sodium Glucose Cotransporter-2); T2DM: Typ 2 Diabetes mellitus			

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)
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>			

### 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 a1: Insulin-naive Erwachsene mit T2DM ohne kardiovaskuläre Erkrankung</b>				
<b>Zu bewertendes Arzneimittel: Kombinationstherapie Insulin icodec + Metformin</b>				
Insulin icodec (Awiqli®)	Teilpopulation a1	52,1	3,5 E/kg – 7,0 E/kg <sup>a</sup>	14.168,60 E – 28.337,19 E <sup>a</sup> (6,7 – 13,5 PEN)
Metformin	Teilpopulation a1	365	1.000 mg – 3.000 mg	365.000 mg – 1.095.000 mg (365 – 1.095 FTA)
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie: Humaninsulin + Metformin</b>				
Humaninsulin [Basalinsulin]	Teilpopulation a1	365	0,5 IE/kg – 1,0 IE/kg	14.180,25 IE – 28.360,50 IE (47,3 – 94,5 PEN)
Metformin	Teilpopulation a1	365	1.000 mg – 3.000 mg	365.000 mg – 1.095.000 mg (365 – 1.095 FTA)

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 a2: Insulin-naive Erwachsene mit T2DM mit kardiovaskulärer Erkrankung</b>				
<b>Zu bewertendes Arzneimittel: Kombinationstherapie Insulin icodec + Metformin + Empagliflozin<sup>b</sup></b>				
Insulin icodec (Awiqli <sup>®</sup> )	Teilpopulation a2	52,1	3,5 E/kg – 7,0 E/kg <sup>a</sup>	14.168,60 E – 28.337,19 E (6,7 – 13,5 PEN) <sup>a</sup>
Metformin	Teilpopulation a2	365	1.000 mg – 3.000 mg	365.000 mg – 1.095.000 mg (365 – 1.095 FTA)
Empagliflozin (Jardiance <sup>®</sup> )	Teilpopulation a2	365	10 mg – 25 mg	3.650 mg – 9.125 mg (365 FTA)
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie: Humaninsulin + Metformin + Empagliflozin oder Humaninsulin + Metformin + Dapagliflozin oder Humaninsulin + Metformin + Liraglutid</b>				
Humaninsulin [Basalinsulin]	Teilpopulation a2	365	0,5 IE/kg – 1,0 IE/kg	14.180,25 IE – 28.360,50 IE (47,3 – 94,5 PEN)
Metformin	Teilpopulation a2	365	1.000 mg – 3.000 mg	365.000 mg – 1.095.000 mg (365 – 1.095 FTA)
Empagliflozin (Jardiance <sup>®</sup> )	Teilpopulation a2	365	10 mg – 25 mg	3.650 mg – 9.125 mg (365 FTA)
Dapagliflozin (Forxiga <sup>®</sup> )	Teilpopulation a2	365	10 mg	3.650 mg (365 FTA)
Liraglutid (Victoza <sup>®</sup> )	Teilpopulation a2	365	1,2 mg – 1,8 mg	438 mg – 657 mg (24,3 – 36,5 PEN)
<p>a: Eine E Insulin icodec entspricht einer Wirkstärke von einer IE Humaninsulin.</p> <p>b: Beispielhaft für die Kombinationstherapie aus Insulin icodec mit Metformin und einem weiteren SGLT2-Inhibitor oder GLP-1-RA ist die Kombinationstherapie aus Insulin icodec mit Metformin und Empagliflozin aufgeführt.</p> <p>E: Einheiten; FTA: Filmtabletten; GLP-1-RA: Glucagon-like Peptide 1 Rezeptoragonist; IE: Internationale Einheiten; PEN: Fertigpen; 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 Behandlungstage 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.

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 [10].

Für die nachfolgende Kostenbetrachtung wird sich an dieser Durchschnittsangabe orientiert, die ebenfalls der bisherigen Vorgehensweise des G-BA in der Indikation T2DM entspricht [10].

Im Zusammenhang mit der Berechnung der körperlsgewichtsabhängigen 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 [11].

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

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

Der Jahresverbrauch von Insulin icodec ist auf Basis des durchschnittlichen Gesamttagessverbrauchs an Insulin und des durchschnittlichen Körpergewichts eines Patienten zu berechnen. Bezugnehmend auf die Angabe in der Fachinformation gilt, dass eine E Insulin icodec einer IE Humaninsulin entspricht [4]. Der durchschnittliche Insulin-Tagesbedarf 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 [11]. Der Insulin-Gesamtbedarf 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.

Ausgehend von der 1 × wöchentlichen Verabreichung von Insulin icodec ergibt sich ein Jahresverbrauch pro Patient von 14.168,60 E bis 28.337,19 E, entsprechend 6,7 bis 13,5 Fertigpens.

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

Der durchschnittliche Insulin-Tagesbedarf beträgt zwischen 0,5 bis 1,0 IE/kg Körpergewicht [10]. Dem Mikrozensus 2021 ist ein durchschnittliches Körpergewicht in Höhe von 77,7 kg für einen Erwachsenen zu entnehmen [11]. 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.

Aus der Hochrechnung resultiert ein Jahresverbrauch von 14.180,25 IE bis 28.360,50 IE, entsprechend 47,3 bis 94,5 Fertigpens Humaninsulin [Basalinsulin].

***Jahresverbrauch 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 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 [9, 12].

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 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 [6].

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®)***

Gemäß Fachinformation beträgt die empfohlene Dosis 10 mg Dapagliflozin 1 × täglich [5].

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 [7].

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 Fertigpens 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 3-7 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 3-7: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
<b>Zu bewertendes Arzneimittel: Insulin icodec</b>		
Insulin icodec (Awiqli®)	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> ]
<b>Kombinationspartner des zu bewertenden Arzneimittels</b>		
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> ]

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
<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> ]
Metformin	METFORMIN STADA 1.000 mg Filmdoubletten 180 St   1.000 mg PZN: 8999322 Festbetrag: 19,11 €	17,11 € [2,00 € <sup>a</sup> ]
Empagliflozin (Jardiance <sup>®</sup> )	JARDIANCE 10 mg Filmdoubletten 100 St   10 mg PZN: 10262072 AVP: 244,39 €	229,49 € [2,00 € <sup>a</sup> ; 12,90 € <sup>b</sup> ]
	JARDIANCE 25 mg Filmdoubletten 100 St   25 mg PZN: 10262132 AVP: 192,67 €	180,63 € [2,00 € <sup>a</sup> ; 10,04 € <sup>b</sup> ]
Dapagliflozin (Forxiga <sup>®</sup> )	FORXIGA 10 mg Filmdoubletten 98 St   10 mg PZN: 10330201 AVP: 237,65 €	235,65 € [2,00 € <sup>a</sup> ]
Liraglutid (Victoza <sup>®</sup> )	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> ]
Stand Lauer-Taxe: 01.08.2024 a: Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1a SGB V b: Summe der Herstellerabschläge nach § 130a SGB V AVP: Apothekenverkaufspreis; E: Einheiten; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; IE: Internationale Einheiten; NPH: Neutral-Protamin-Hagedorn; PZN: Pharmazentralnummer; St: Stück		

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 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>2</sup>. Der ApU für eine Packung Insulin icodec mit 2 Fertipens à 2.100 E beträgt 197,32 €. Nach Berechnung des Apotheken- und Großhandelszuschlags beträgt der Apothekenverkaufspreis (AVP) inkl. 19 % Mehrwertsteuer auf Basis der derzeit gültigen Arzneimittelpreisverordnung (AMPreisV) für eine 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 festbetragsgeregelte Arzneimittel).

Somit ergeben sich die in Tabelle 3-7 angegebenen Kosten für die GKV in Höhe von 244,99 € (260,80 € abzüglich 2,00 € Apothekenabschlag und 13,81 € Herstellerabschlag) je Packung.

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

Die Preisinformationen und die jeweiligen gesetzlichen Abschläge der in Tabelle 3-7 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),
- 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),

---

<sup>2</sup> Zum Zeitpunkt der Markteinführung (01.09.2024) ist die Packung mit der Pharmazentralnummer (PZN) 19281208 verfügbar. Die Packung mit der PZN 19281177 wird voraussichtlich ab dem 01.10.2024 verfügbar sein.



- 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 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] und Metformin aufgrund der historisch festbetragsbedingten Preissenkungen bei lediglich 1 Pharmazentralnummer (PZN) ein Generikarabatt an. Daher wird es als sachgerecht angesehen, für das festbetragsgeregelte Humaninsulin [Basalinsulin] 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] wurde analog zu der Vorgehensweise des G-BA im Anwendungsgebiet T2DM eine Packung mit 10 Fertipens à 300 IE herangezogen [10]. Mit den in Tabelle 3-7 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 3-8 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung*

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

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 3-8: 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 a1: Insulin-naive Erwachsene mit T2DM ohne kardiovaskuläre Erkrankung</b>				
<b>Zu bewertendes Arzneimittel: Kombinationstherapie Insulin icodec + Metformin</b>				
Insulin icodec (Awiqli®)	Teilpopulation a1	Blutzuckerteststreifen	3 St pro Woche	156,3
		Lanzetten	3 St pro Woche	156,3
Metformin	Teilpopulation a1	Es fallen keine zGKV-Leistungen an.	-	-
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie: Humaninsulin + Metformin</b>				
Humaninsulin [Basalinsulin]	Teilpopulation a1	Blutzuckerteststreifen	7 – 21 St pro Woche	365 – 1.095
		Lanzetten	7 – 21 St pro Woche	365 – 1.095
		Einmalnadeln	14 St pro Woche	730
Metformin	Teilpopulation a1	Es fallen keine zGKV-Leistungen an.	-	-
<b>Teilpopulation a2: Insulin-naive Erwachsene mit T2DM mit kardiovaskulärer Erkrankung</b>				
<b>Zu bewertendes Arzneimittel: Kombinationstherapie Insulin icodec + Metformin + Empagliflozin<sup>a</sup></b>				
Insulin icodec (Awiqli®)	Teilpopulation a2	Blutzuckerteststreifen	3 St pro Woche	156,3
		Lanzetten	3 St pro Woche	156,3
Metformin	Teilpopulation a2	Es fallen keine zGKV-Leistungen an.	-	-
Empagliflozin (Jardiance®)	Teilpopulation a2	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>Zweckmäßige Vergleichstherapie: Humaninsulin + Metformin + Empagliflozin oder Humaninsulin + Metformin + Dapagliflozin oder Humaninsulin + Metformin + Liraglutid</b>				
Humaninsulin [Basalinsulin] + Metformin + Empagliflozin				
Humaninsulin [Basalinsulin]	Teilpopulation a2	Blutzuckerteststreifen	7 – 21 St pro Woche	365 – 1.095
		Lanzetten	7 – 21 St pro Woche	365 – 1.095
		Einmalnadeln	14 St pro Woche	730
Metformin	Teilpopulation a2	Es fallen keine zGKV-Leistungen an.	-	-
Empagliflozin (Jardiance®)	Teilpopulation a2	Es fallen keine zGKV-Leistungen an.	-	-
Humaninsulin [Basalinsulin] + Metformin + Dapagliflozin				
Humaninsulin [Basalinsulin]	Teilpopulation a2	Blutzuckerteststreifen	7 – 21 St pro Woche	365 – 1.095
		Lanzetten	7 – 21 St pro Woche	365 – 1.095
		Einmalnadeln	14 St pro Woche	730
Metformin	Teilpopulation a2	Es fallen keine zGKV-Leistungen an.	-	-
Dapagliflozin (Forxiga®)	Teilpopulation a2	Es fallen keine zGKV-Leistungen an.	-	-
Humaninsulin [Basalinsulin] + Metformin + Liraglutid				
Humaninsulin [Basalinsulin]	Teilpopulation a2	Blutzuckerteststreifen	7 – 21 St pro Woche	365 – 1.095
		Lanzetten	7 – 21 St pro Woche	365 – 1.095
		Einmalnadeln	14 St pro Woche	730
Metformin	Teilpopulation a2	Es fallen keine zGKV-Leistungen an.	-	-
Liraglutid (Victoza®)	Teilpopulation a2	Einmalnadeln	7 St pro Woche	365
<p>a: Beispielhaft für die Kombinationstherapie aus Insulin icodec mit Metformin und einem weiteren SGLT2-Inhibitor oder GLP-1-RA ist die Kombinationstherapie aus Insulin icodec mit Metformin und Empagliflozin aufgeführt.</p> <p>GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GLP-1-RA: Glucagon-like Peptide 1 Rezeptoragonist; 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 3-8 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. regelmäßige 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 Kombinationspartnern und den Präparaten der zVT fallen regelmäßig unterschiedlich an. Entsprechend sind diese zusätzlichen GKV-Leistungen in Tabelle 3-8 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 [13]. 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. Die Anzahl an Blutzuckerteststreifen, Lanzetten sowie Einmalnadeln orientieren sich entsprechend an den notwendigen Blutzuckerselbsttestungen und den Applikationshäufigkeiten von Insulin icodec (Awiqli®) und Humaninsulin [Basalinsulin].

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®)**

Die 1 × wöchentliche Applikation, einhergehend mit einer 3 × wöchentlichen Blutzuckertestung, des basalen Insulinanalogons Insulin icodec wird 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 [4]. 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 [4]. Einmalnadeln für den Gebrauch des Insulin icodec Fertigpens sind im Packungsumfang integriert. Kosten für Einmalnadeln entstehen der GKV somit nicht. Daher fallen für Insulin icodec als zusätzlich notwendige GKV-Leistungen insgesamt lediglich je 3 Blutzuckerteststreifen und Lanzetten pro Woche an.

**Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen der zVT für das Präparat  
Humaninsulin [Basalinsulin]**

Angenommen wird, dass eine Insulintherapie, die charakterisiert ist durch die Gabe von Humaninsulin [Basalinsulin], eine 2 × tägliche Applikation erfordert. Zudem ist eine 1 bis 3 × tägliche Kontrolle des Blutzuckerspiegels notwendig.

Es ergeben sich hieraus täglich 1 bis 3 verordnungsfähige Blutzuckerteststreifen und Lanzetten, entsprechend einer Anzahl von 7 bis 21 Stück pro Woche. Angelehnt an die Applikationshäufigkeit sind pro Tag 2 bzw. pro Woche 14 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, Empagliflozin und Dapagliflozin sind laut Fachinformation keine Leistungen erforderlich, die über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf einer diabetologischen Behandlung hinausgehen [5, 6, 9]. 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 jedoch keine Kontrolle des Blutzuckerspiegels notwendig [7]. 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.

Basierend auf den Angaben in Tabelle 3-8 wird die Differenz zwischen den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen auf Seiten des zu bewertenden Arzneimittels und auf Seiten der zVT in Tabelle 3-9 dargestellt.

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

Tabelle 3-9: 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 a1: Insulin-naive Erwachsene mit T2DM ohne kardiovaskuläre Erkrankung</b>							
Zu bewertendes Arzneimittel + Kombinations- partner	Insulin icodec	3 St	3 St	3 St	3 St	0 St	0 St
	Metformin	0 St	0 St	0 St	0 St	0 St	0 St
	<b>Summe</b>	<b>3 St</b>	<b>3 St</b>	<b>3 St</b>	<b>3 St</b>	<b>0 St</b>	<b>0 St</b>
Zweckmäßige Vergleichs- therapie	Humaninsulin [Basalinsulin]	7 St	21 St	7 St	21 St	14 St	14 St
	Metformin	0 St	0 St	0 St	0 St	0 St	0 St
	<b>Summe</b>	<b>7 St</b>	<b>21 St</b>	<b>7 St</b>	<b>21 St</b>	<b>14 St</b>	<b>14 St</b>
<b>Differenz der zGKV-Leistungen</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>
<b>Teilpopulation a2: Insulin-naive Erwachsene mit T2DM mit kardiovaskulärer Erkrankung</b>							
Zu bewertendes Arzneimittel + Kombinations- partner <sup>c</sup>	Insulin icodec	3 St	3 St	3 St	3 St	0 St	0 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>3 St</b>	<b>3 St</b>	<b>3 St</b>	<b>3 St</b>	<b>0 St</b>	<b>0 St</b>
Zweckmäßige Vergleichs- therapie	Humaninsulin [Basalinsulin]	7 St	21 St	7 St	21 St	14 St	14 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>7 St</b>	<b>21 St</b>	<b>7 St</b>	<b>21 St</b>	<b>14 St</b>	<b>14 St</b>
	Humaninsulin [Basalinsulin]	7 St	21 St	7 St	21 St	14 St	14 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>7 St</b>	<b>21 St</b>	<b>7 St</b>	<b>21 St</b>	<b>14 St</b>	<b>14 St</b>
	Humaninsulin [Basalinsulin]	7 St	21 St	7 St	21 St	14 St	14 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>7 St</b>	<b>21 St</b>	<b>7 St</b>	<b>21 St</b>	<b>21 St</b>	<b>21 St</b>	
<b>Differenz der zGKV-Leistungen<sup>d</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>

a: Aus Gründen der Übersichtlichkeit wurde auf die Nennung der Handelsnamen in dieser Tabelle verzichtet.

b: Die Angaben beziehen sich auf eine Woche.

c: Beispielhaft für die Kombinationstherapie aus Insulin icodec mit Metformin und einem weiteren SGLT2-Inhibitor oder GLP 1 RA ist die Kombinationstherapie aus Insulin icodec mit Metformin und Empagliflozin aufgeführt.

d: Die Differenz der zGKV-Leistungen ergibt sich aus der jeweiligen Gegenüberstellung der Summe an zGKV-Leistungen auf Seiten der Kombinationstherapien aus Insulin icodec mit Metformin und einem weiteren SGLT2-Inhibitor oder GLP-1-RA sowie der Summe an zGKV-Leistungen auf Seiten der Kombinationstherapien aus Humaninsulin [Basalinsulin] mit Metformin und einem weiteren SGLT2-Inhibitor oder GLP 1 RA.

e: 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.

GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GLP-1-RA: Glucagon-like Peptide 1 Rezeptoragonist;  
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

Tabelle 3-9 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 a1, Insulin-naive Erwachsene mit T2DM ohne kardiovaskuläre Erkrankung, sowie für Teilpopulation a2, Insulin-naive 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 3-10 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-8 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 3-10: 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 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Tabelle 3-10 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 [12]. 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 3-11 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-8 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-10 (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.*



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

Tabelle 3-11: 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 a1: Insulin-naive Erwachsene mit T2DM ohne kardiovaskuläre Erkrankung</b>			
<b>Zu bewertendes Arzneimittel: Kombinationstherapie Insulin icodec + Metformin</b>			
Insulin icodec (Awiqli®) + Metformin	Teilpopulation a1	Blutzuckerteststreifen	56,11 €
		Lanzetten	3,28 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie: Humaninsulin + Metformin</b>			
Humaninsulin [Basalinsulin] + Metformin	Teilpopulation a1	Blutzuckerteststreifen	131,04 € – 393,11 €
		Lanzetten	7,67 € – 23,00 €
		Einmalnadeln	94,90 €
<b>Teilpopulation a2: Insulin-naive Erwachsene mit T2DM mit kardiovaskulärer Erkrankung</b>			
<b>Zu bewertendes Arzneimittel: Kombinationstherapie Insulin icodec + Metformin + Empagliflozin<sup>a</sup></b>			
Insulin icodec (Awiqli®) + Metformin + Empagliflozin (Jardiance®)	Teilpopulation a2	Blutzuckerteststreifen	56,11 €
		Lanzetten	3,28 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie: Humaninsulin + Metformin + Empagliflozin oder Humaninsulin + Metformin + Dapagliflozin oder Humaninsulin + Metformin + Liraglutid</b>			
Humaninsulin [Basalinsulin] + Metformin + Empagliflozin (Jardiance®)	Teilpopulation a2	Blutzuckerteststreifen	131,04 € – 393,11 €
		Lanzetten	7,67 € – 23,00 €
		Einmalnadeln	94,90 €
Humaninsulin [Basalinsulin] + Metformin + Dapagliflozin (Forxiga®)	Teilpopulation a2	Blutzuckerteststreifen	131,04 € – 393,11 €
		Lanzetten	7,67 € – 23,00 €
		Einmalnadeln	94,90 €
Humaninsulin [Basalinsulin] + Metformin + Liraglutid (Victoza®)	Teilpopulation a2	Blutzuckerteststreifen	131,04 € – 393,11
		Lanzetten	7,67 € – 23,00 €
		Einmalnadeln	142,35 €
a: Beispielhaft für die Kombinationstherapie aus Insulin icodec mit Metformin und einem weiteren SGLT2-Inhibitor oder GLP-1-RA ist die Kombinationstherapie aus Insulin icodec mit Metformin und Empagliflozin aufgeführt. GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GLP-1-RA: Glucagon-like Peptide 1 Rezeptoragonist; SGLT2: Natrium-Glucose-Cotransporter-2 (Sodium Glucose Cotransporter-2); T2DM: Typ 2 Diabetes mellitus			

### 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-13 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 3-13 werden in diesem Abschnitt vorab in Tabelle 3-12 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 3-7 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>3</sup> Die Anzahl der benötigten Packungen ergibt sich aus dem Jahresverbrauch dividiert durch die Anzahl an Einheiten (z. B. Fertipens, Filmtabletten) pro Packung. Bei dieser Kalkulation wurden jeweils die Packungen verwendet, welche den Verbrauch aus Sicht der GKV am wirtschaftlichsten realisieren.

Tabelle 3-12: Berechnung der jährlichen Arzneimittelkosten für die GKV

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Jahresdurchschnittsverbrauch	Packungsinhalt	Benötigte Packungen pro Jahr <sup>b</sup>	GKV-Preis pro Packung	GKV-relevante Arzneimittelkosten pro Jahr
<b>Teilpopulation a1: Insulin-naive Erwachsene mit T2DM ohne kardiovaskuläre Erkrankung</b>					
<b>Zu bewertendes Arzneimittel: Kombinationstherapie Insulin icodec + Metformin</b>					
Insulin icodec (Awiqli®)	6,7 – 13,5 PEN	2 St	3,37 – 6,75	244,99 €	826,47 € – 1.652,94 €
Metformin	365 – 1.095 FTA	180 St	2,03 – 6,08	17,11 €	34,70 € – 104,09 €
Summe:					861,17 € – 1.757,03 €

<sup>3</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.

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Jahresdurchschnittsverbrauch	Packungsinhalt	Benötigte Packungen pro Jahr <sup>b</sup>	GKV-Preis pro Packung	GKV-relevante Arzneimittelkosten pro Jahr
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie: Humaninsulin + Metformin</b>					
Humaninsulin [Basalinsulin]	47,3 – 94,5 PEN	10 St	4,73 – 9,45	87,98 €	415,86 € – 831,72 €
Metformin	365 – 1.095 FTA	180 St	2,03 – 6,08	17,11 €	34,70 € – 104,09 €
				Summe:	450,56 € – 935,81 €
<b>Teilpopulation a2: Insulin-naive Erwachsene mit T2DM mit kardiovaskulärer Erkrankung</b>					
<b>Zu bewertendes Arzneimittel: Kombinationstherapie Insulin icodec + Metformin + Empagliflozin<sup>a</sup></b>					
Insulin icodec (Awiqli <sup>®</sup> )	6,7 – 13,5 PEN	2 St	3,37 – 6,75	244,99 €	826,47 € – 1.652,94 €
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:	1.520,47 € – 2.594,67 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie: Humaninsulin + Metformin + Empagliflozin oder Humaninsulin + Metformin + Dapagliflozin oder Humaninsulin + Metformin + Liraglutid</b>					
<b>Humaninsulin [Basalinsulin] + Metformin + Empagliflozin</b>					
Humaninsulin [Basalinsulin]	47,3 – 94,5 PEN	10 St	4,73 – 9,45	87,98 €	415,86 € – 831,72 €
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>Humaninsulin [Basalinsulin] + Metformin + Dapagliflozin</b>					
Humaninsulin [Basalinsulin]	47,3 – 94,5 PEN	10 St	4,73 – 9,45	87,98 €	415,86 € – 831,72 €
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 €

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Jahresdurchschnittsverbrauch	Packungsinhalt	Benötigte Packungen pro Jahr <sup>b</sup>	GKV-Preis pro Packung	GKV-relevante Arzneimittelkosten pro Jahr
Humaninsulin [Basalinsulin] + Metformin + Liraglutid					
Humaninsulin [Basalinsulin]	47,3 – 94,5 PEN	10 St	4,73 – 9,45	87,98 €	415,86 € – 831,72 €
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 €
<p>a: Beispielhaft für die Kombinationstherapie aus Insulin icodec mit Metformin und einem weiteren SGLT2-Inhibitor oder GLP-1-RA ist die Kombinationstherapie aus Insulin icodec mit Metformin und Empagliflozin aufgeführt.</p> <p>b: Dargestellt sind jeweils die auf zwei Nachkommastellen gerundete Anzahl an Packungen. Die Berechnung der Arzneimittelkosten erfolgt jedoch mit der ungerundeten Anzahl an Packungen.</p> <p>FTA: Filmtabletten; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GLP-1-RA: Glucagon-like Peptide 1 Rezeptoragonist; PEN: Fertigpen; St: Stück; SGLT2: Natrium-Glucose-Cotransporter-2 (Sodium Glucose Cotransporter-2); 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 3-12 und den Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr aus Tabelle 3-11.

Tabelle 3-13: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
<b>Teilpopulation a1: Insulin-naive Erwachsene mit T2DM ohne kardiovaskuläre Erkrankung</b>					
<b>Zu bewertendes Arzneimittel: Kombinationstherapie Insulin icodec + Metformin</b>					
Insulin icodec (Awiqli®)	Teilpopulation a1	826,47 € – 1.652,94 €	59,39 €	-	885,86 € – 1.712,33 €
Metformin	Teilpopulation a1	34,70 € – 104,09 €	-	-	34,70 € – 104,09 €
<b>Summe:</b>					<b>920,56 € – 1.816,42 €</b>
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie: Humaninsulin + Metformin</b>					
Humaninsulin [Basalinsulin]	Teilpopulation a1	415,86 € – 831,72 €	233,61 € – 511,01 €	-	649,47 € – 1.342,73 €
Metformin	Teilpopulation a1	34,70 € – 104,09 €	-	-	34,70 € – 104,09 €
<b>Summe:</b>					<b>684,17 € – 1.446,82 €</b>
<b>Teilpopulation a2: Insulin-naive Erwachsene mit T2DM mit kardiovaskulärer Erkrankung</b>					
<b>Zu bewertendes Arzneimittel: Kombinationstherapie Insulin icodec + Metformin + Empagliflozin<sup>a</sup></b>					
Insulin icodec (Awiqli®)	Teilpopulation a2	826,47 € – 1.652,94 €	59,39 €	-	885,86 € – 1.712,33 €
Metformin	Teilpopulation a2	34,70 € – 104,09 €	-	-	34,70 € – 104,09 €
Empagliflozin (Jardiance®)	Teilpopulation a2	659,30 € – 837,64 €	-	-	659,30 € – 837,64 €
<b>Summe:</b>					<b>1.579,86 € – 2.654,06 €</b>

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie: Humaninsulin + Metformin + Empagliflozin oder Humaninsulin + Metformin + Dapagliflozin oder Humaninsulin + Metformin + Liraglutid</b>					
Humaninsulin [Basalinsulin] + Metformin + Empagliflozin					
Humaninsulin [Basalinsulin]	Teilpopulation a2	415,86 € – 831,72 €	233,61 € – 511,01 €	-	649,47 € – 1.342,73 €
Metformin	Teilpopulation a2	34,70 € – 104,09 €	-	-	34,70 € – 104,09 €
Empagliflozin (Jardiance®)	Teilpopulation a2	659,30 € – 837,64 €	-	-	659,30 € – 837,64 €
<b>Summe:</b>					<b>1.343,47 € – 2.284,46 €</b>
Humaninsulin [Basalinsulin] + Metformin + Dapagliflozin					
Humaninsulin [Basalinsulin]	Teilpopulation a2	415,86 € – 831,72 €	233,61 € – 511,01 €	-	649,47 € – 1.342,73 €
Metformin	Teilpopulation a2	34,70 € – 104,09 €	-	-	34,70 € – 104,09 €
Dapagliflozin (Forxiga®)	Teilpopulation a2	877,68 €	-	-	877,68 €
<b>Summe:</b>					<b>1.561,85 € – 2.324,50 €</b>
Humaninsulin [Basalinsulin] + Metformin + Liraglutid					
Humaninsulin [Basalinsulin]	Teilpopulation a2	415,86 € – 831,72 €	233,61 € – 511,01 €	-	649,47 € – 1.342,73 €
Metformin	Teilpopulation a2	34,70 € – 104,09 €	-	-	34,70 € – 104,09 €
Liraglutid (Victoza®)	Teilpopulation a2	1.603,74 € – 2.405,61 €	47,45 €	-	1.651,19 € – 2.453,06 €
<b>Summe:</b>					<b>2.335,36 € – 3.899,88 €</b>
<p>a: Beispielhaft für die Kombinationstherapie aus Insulin icodec mit Metformin und einem weiteren SGLT2-Inhibitor oder GLP-1-RA ist die Kombinationstherapie aus Insulin icodec mit Metformin und Empagliflozin aufgeführt.</p> <p>GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GLP-1-RA: Glucagon-like Peptide 1 Rezeptoragonist; 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 a1 und a2 von Insulin icodec (Insulin-naive 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,
- Versorgungsbereich.

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

Die Anzahl der Insulin-naiven Erwachsenen mit T2DM ohne kardiovaskuläre Erkrankung in der GKV beträgt 185.903; die derer mit kardiovaskulärer Erkrankung beträgt 171.602 (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 [2]. Die Zielpopulationen umfassen Insulin-naive Patienten mit T2DM, bei denen mit mindestens 2 blutzuckersenkenden Arzneimitteln zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht wird, und die eine Indikation zur Insulintherapie haben. Grundsätzlich gelten langwirksame Basalinsuline als geeignet, um eine Insulintherapie zu beginnen. Die Basalinsuline werden in Kombination mit Metformin und/oder anderen NIAD als BOT eingesetzt und können für viele Patienten auch als langfristige Therapie ausreichen [2].

Die Wahl der Insulinart und des Insulinschemas soll sich laut NVL an der Lebenssituation der Patienten orientieren.

Derzeit stehen verschiedene Basalinsuline zur Verfügung: Basalinsulin als Humaninsulin und Insulinanaloga wie Insulin glargin, Insulin degludec und Insulin detemir. Im Vergleich zu den anderen Präparaten ist Insulin icodec das erste zugelassene Basalinsulin, das nur 1 × wöchentlich verabreicht werden muss [4]. Mit einer einzigen subkutanen Injektion deckt Insulin icodec somit den Bedarf an Basalinsulin für eine ganze Woche. Die Zahl der erforderlichen Injektionen mit Insulin icodec ist im Vergleich zu täglich verabreichten Basalinsulinen erheblich geringer (52 gegenüber mindestens 365 Injektionen pro Jahr). So kann Insulin icodec bei geringerem Therapieaufwand den Blutzucker effizient und sicher senken. Dadurch hat Insulin icodec das Potenzial, der therapeutischen Trägheit entgegenzuwirken, die Therapieadhärenz und -persistenz zu erhöhen und das Risiko von diabetesassoziierten Komplikationen zu reduzieren. Es ist daher anzunehmen, dass bei vielen Patienten der Zielpopulationen (Insulin-naive 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 [4]. In der für das vorliegende Dossier relevanten Zulassungsstudie ONWARDS 1 traten in beiden Studienarmen jeweils bei < 10 % der Patienten Hypersensitivitäten auf [14]. Nur in einem Fall im Kontrollarm war das Ereignis schwerwiegend. Bei den entsprechend der Zielpopulation a1 gefilterten Patienten (Insulin-naive Erwachsenen mit T2DM ohne kardiovaskuläre Erkrankung) trat unter Insulin icodec nur bei einem Patienten eine nicht-schwere Hypersensitivität auf (siehe Modul 4 A). 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 der Studie ONWARDS 1 wurden 26 Therapieabbrüche (5,3 % der Patienten) mit Insulin icodec berichtet [14]. Dies ist vergleichbar mit den 20 Therapieabbrüchen (4,1 %) im Kontrollarm. Bei den entsprechend der Zielpopulation a1 gefilterten Patienten (Insulin-naive Erwachsenen mit T2DM ohne kardiovaskuläre Erkrankung) gab es keine Therapieabbrüche mit Insulin icodec. 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. Es kann aber angenommen werden, dass Patienten Insulin icodec aufgrund des geringeren Therapieaufwands durch die selteneren Injektionen präferieren (52 Injektionen Insulin icodec pro Jahr gegenüber mindestens 365 Injektionen bei 1 × täglich verabreichten Basalinsulinen). Studien zu GLP-1-RA belegen eine Verbesserung der Therapieadhärenz und -persistenz bei einer 1 × wöchentlichen im Vergleich zu einer 1 × täglichen Gabe [15, 16] und auch für verschiedenste andere Indikationen, wurden Vorteile einer selteneren Medikamentengabe in Bezug auf die Therapieadhärenz, Patientenzufriedenheit und/oder Lebensqualität gezeigt [17-19].

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 die Hälfte reduziert werden. So könnten bei der Verwendung von Insulin icodec durch 1.000 Patienten im Jahr 900 kg Plastik, bzw. pro Patient je nach Insulinverbrauch pro Jahr durchschnittlich 40 bis 81 Fertigpens eingespart werden (7 bis 14 Fertigpens mit Insulin icodec statt 48 bis 95 Fertigpens mit täglich anzuwendendem Basalinsulin, aufgerundet entsprechend Tabelle 3-12). 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-naive Erwachsene eingesetzt und nur in Ausnahmefällen stationär. Die Initiation einer Insulintherapie bei T2DM wird zumeist beim Hausarzt oder Diabetologen veranlasst. Die Patienten injizieren sich das Insulin nach der Aufklärung und Schulung selbst bzw. werden von Hilfspersonen (Angehörigen oder Pflegekräfte) unterstützt. Bei den Patienten, die auf Hilfspersonen angewiesen sind, würde sich der therapeutische und pflegerische Aufwand durch die nur 1 × wöchentliche Injektion von Insulin icodec und die selteneren Blutzuckermessungen reduzieren. Entsprechend könnten in diesem Bereich personelle und materielle Ressourcen eingespart werden (z. B. weniger Anfahrten der Hilfspersonen inkl. Zeitersparnis und geringerer Kraftstoffverbrauch, weniger Verbrauchsmaterialien).

### **Fazit zu den Versorgungsanteilen**

Grundsätzlich kommt für alle Insulin-naiven Erwachsenen mit T2DM ohne oder mit kardiovaskulärer Erkrankung (Zielpopulationen a1 und a2 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 viele Patienten in den Zielpopulationen das vorzugsweise einzusetzende Insulin ist, da durch den verminderten Behandlungsaufwand die individuellen Therapieziele voraussichtlich bestmöglich erreicht werden können. Außerdem könnten sich insbesondere umweltbewusste Patienten und Ärzte für die Initiation einer 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 1 und Modul 4 A.

### **3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3**

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

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2022): Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV; Beratungsanforderung 2022-B-142 - VERTRAULICH.
2. 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>.
3. 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).

4. 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>.
5. 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>.
6. Boehringer Ingelheim International GmbH (2014): Jardiance<sup>®</sup> Filmtabletten; Fachinformation. Stand: 12/2023 [Zugriff: 03.06.2024]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
7. 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>.
8. Lilly Deutschland GmbH (2015): Huminsulin<sup>®</sup>; Fachinformation. Stand: 11/2023 [Zugriff: 03.06.2024]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
9. 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).
10. 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).
11. 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>.
12. 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).
13. 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 Verordnungsweise 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-Verordnungs-einschraenkungen\\_2023-11-11.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/83-691-855/AM-RL-III-Verordnungs-einschraenkungen_2023-11-11.pdf).
14. Novo Nordisk A/S (2023): Clinical Trial Report, Trial ID: NN1436-4477, A 78-week Trial Comparing the Effect and Safety of Once Weekly Insulin Icodec and Once Daily Insulin Glargine 100 units/mL, Both in Combination With Non-insulin Anti-diabetic Treatment, in Insulin Naïve Subjects With Type 2 Diabetes; ONWARDS 1 - Results from the complete trial - VERTRAULICH.
15. Polonsky WH, Arora R, Faurby M, Fernandes J, Liebl A (2022): Higher Rates of Persistence and Adherence in Patients with Type 2 Diabetes Initiating Once-Weekly vs

- Daily Injectable Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists in US Clinical Practice (STAY Study). *Diabetes Ther*; 13(1):175-87.
16. Weeda ER, Muraoka AK, Brock MD, Cannon JM (2021): Medication adherence to injectable glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists dosed once weekly vs once daily in patients with type 2 diabetes: A meta-analysis. *Int J Clin Pract*; 75(9):e14060.
  17. Ar MC, Balkan C, Kavakli K (2019): Extended Half-Life Coagulation Factors: A New Era in the Management of Hemophilia Patients. *Turk J Haematol*; 36(3):141-54.
  18. Moreau P, Kumar S, Boccia R, Iida S, Goldschmidt H, Cocks K, et al. (2019): Convenience, satisfaction, health-related quality of life of once-weekly 70 mg/m<sup>2</sup> vs. twice-weekly 27 mg/m<sup>2</sup> carfilzomib (randomized A.R.R.O.W. study). *Leukemia*; 33(12):2934-46.
  19. Price D, Robertson A, Bullen K, Rand C, Horne R, Staudinger H (2010): Improved adherence with once-daily versus twice-daily dosing of mometasone furoate administered via a dry powder inhaler: a randomized open-label study. *BMC Pulm Med*; 10(1):1.

### 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 Nüchternplasmaglucoosespiegel erreicht ist.

Anpassungen der Dosis sollten basierend auf den selbst gemessenen Nüchternplasmaglucoosewerten 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 3-14: 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>Fehlende Informationen</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 3-15 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 3-15 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 3-15: 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.</p> <p>[...]</p> <p>Bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 muss dieses Arzneimittel mit Bolusinsulin kombiniert werden, um den Insulinbedarf zu den Mahlzeiten zu decken.</p> <p>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.</p> <p>Awiqli<sup>®</sup> muss entsprechend des Bedarfs des einzelnen Patienten dosiert werden. Es wird empfohlen, die Blutzuckereinstellung über eine Dosisanpassung basierend auf der Nüchternplasmaglucose 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.“</p> <p>(Seite 1, Dosierung)</p> <hr/> <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.“</p> <p>(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 Awikli® 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 Awikli® der täglichen Basalinsulin-Gesamtdosis multipliziert mit 7. Lediglich für die erste Injektion (Dosis in Woche 1) wird eine zusätzliche einmalige Aufsättigungsdosis von 50 % Awikli® 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 % Awikli® 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 Awikli® 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 Nüchternplasmaglucoosewerten 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) Hypoglykämieepisodes 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 Aufsattdosis 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.</p> <p>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 3-15, 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 3-15 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).