

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 C

*Behandlung von Erwachsenen
mit Typ 1 Diabetes mellitus*

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
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	6
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.....	8
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	20
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	24
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	26
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	27
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	28
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	29
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	32
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	33
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie	38
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	50
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	60
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	67
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	70
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	71
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	73
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	73
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen	83
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	84
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	84
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	85
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	86
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	86
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	87
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	95

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Geschätzte Entwicklung der Prävalenz von Erwachsenen mit T1DM	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)	27
Tabelle 3-4: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	34
Tabelle 3-5: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	37
Tabelle 3-6: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	38
Tabelle 3-7: Aufteilung des Gesamtinsulinbedarfs auf Basal- und Bolusinsulin	41
Tabelle 3-8: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	46
Tabelle 3-9: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	50
Tabelle 3-10: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zu der zweckmäßigen Vergleichstherapie	56
Tabelle 3-11: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	58
Tabelle 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	59
Tabelle 3-13: Berechnung der jährlichen Arzneimittelkosten für die GKV	61
Tabelle 3-14: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	65
Tabelle 3-15: Maßnahmen zur Risikominimierung aus dem EPAR.....	85
Tabelle 3-16: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	88

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AGP	Ambulantes Glucose-Profil
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AMPreisV	Arzneimittelpreisverordnung
ApU	Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers
AVP	Apothekenverkaufspreis
BMI	Body-Mass-Index
CGM	Kontinuierliche Glucosemessung (Continuous Glucose Monitoring)
CT	Konventionelle Therapie (Conventional Therapy)
DCCT	Diabetes Control and Complication Trial
DMP	Disease-Management-Programm
E	Einheiten
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union (European Union)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GMI	Glucose Management Indicator
HbA _{1c}	Glykiertes Hämoglobin A1c
ICT	Intensivierte konventionelle Insulintherapie (Intensified Conventional Therapy)
IDF	International Diabetes Federation
IE	Internationale Einheiten
IU	International Unit
NGSP	National Glycohemoglobin Standardization Program
NPH	Neutral-Protamin-Hagedorn
NRW	Nordrhein-Westfalen
OGTT	Oraler Glucosetoleranztest
PEN	Fertigpen
PZN	Pharmazentralnummer
RKI	Robert Koch-Institut
SGB	Sozialgesetzbuch

Abkürzung	Bedeutung
St	Stück
T1DM	Typ 1 Diabetes mellitus
TAR	Time above Range
TBR	Time below Range
TIR	Time in Range
UVP	Unverbindliche Preisempfehlung
ZAM	Zylinderampullen
zGKV-Leistungen	zusätzlich notwendige GKV-Leistungen
Zi	Zentralinstituts für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland
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 Modul 3 C (in Kombination mit Modul 4 C) wird der Zusatznutzen von Insulin icodec für Erwachsene mit Typ 1 Diabetes mellitus (T1DM) dargestellt. Im Kontext der Kodierungen A und B des vorliegenden Dokuments werden Erwachsene mit T1DM auch als Population c bezeichnet.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) wurden vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) Humaninsulin oder Insulinanaloge (Insulin detemir, Insulin glargin, Insulin degludec, Insulin aspart, Insulin glulisin, Insulin lispro) benannt [1].

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

Laut Fachinformation muss Insulin icodec für Erwachsene mit T1DM in Kombination mit Bolusinsulin verabreicht werden [2]. Bei der kombinierten Insulintherapie werden zwei Therapieformen unterschieden: die konventionelle Therapie (CT, Conventional Therapy) und die intensiviertere konventionelle Insulintherapie (ICT, Intensified Conventional Therapy). In Deutschland ist der Behandlungsstandard bei Menschen mit T1DM die ICT [3, 4]. Entsprechend sieht Novo Nordisk die ICT als relevante Operationalisierung der zVT für die im vorliegenden Modul betrachtete Population c an [3, 4].

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-141) [1]. Für Insulin icodec hat der G-BA die in Abschnitt 3.1.1 genannten Wirkstoffe als zVT für Erwachsene mit T1DM 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-141 - VERTRAULICH.
2. Novo Nordisk A/S (2024): Awiqli[®] 700 Einheiten/ml Injektionslösung im Fertigpen; Fachinformation. Stand: 05/2024 [Zugriff: 01.09.2024]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2024): Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Zusammenführung der Anforderungen an strukturierte Behandlungsprogramme nach § 137f Absatz 2 SGB V (DMP-Anforderungen-Richtlinie/DMP-A-RL). [Zugriff: 29.04.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3399/DMP-A-RL_2023-11-16_iK-2024-03-09.pdf.
4. Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG) (2023): S3-Leitlinie Therapie des Typ-1-Diabetes; Version 5.1. [Zugriff: 01.02.2024]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/057-013l_S3-Therapie-Typ-1-Diabetes_2023-09_1.pdf.

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 T1DM

T1DM ist eine chronische Erkrankung, die durch eine autoimmunbedingte, fortschreitende Zerstörung der insulinproduzierenden β -Zellen der Langerhans'schen Inseln der Bauchspeicheldrüse gekennzeichnet ist. Der daraus folgende absolute Insulinmangel führt zu einem anhaltend erhöhten Blutzuckerspiegel und den damit verbundenen Symptomen und Risiken des T1DM (siehe nächste Abschnitte) [1, 2]. T1DM ist mit einem Anteil von unter 5 % die zweithäufigste Form des Diabetes mellitus [3] (die häufigste Form, Typ 2 Diabetes mellitus [T2DM], ist Gegenstand der Module 3 A, 3 B, 4 A und 4 B).

Im Vergleich zu Menschen ohne T1DM haben Menschen mit T1DM eine verminderte gesundheitsbezogene Lebensqualität und eine geringere erwartete Anzahl gesunder Lebensjahre. Außerdem ist ihr Risiko für schwerwiegende diabetesassoziierte Komplikationen wie Nieren-, Augen- oder Nervenschädigungen sowie kardiovaskuläre Erkrankungen deutlich erhöht und sie haben eine höhere Mortalität [1, 4]. Dies zeigt die enorme Belastung der Menschen mit T1DM [2]. Eine adäquate Therapie ist daher essenziell.

Eine weitere hohe Belastung stellt die komplexe Therapie aus mindestens 4 Insulininjektionen pro Tag und der permanenten Kontrolle der Blutzuckerwerte dar (siehe Abschnitt zur Insulintherapie). Neue technische Entwicklungen wie die Pumpentherapie sind nicht für alle Patienten¹ geeignet. Eine Genehmigung durch die Krankenkasse ist nur unter bestimmten Bedingungen möglich (z. B. sehr unregelmäßiger Lebensrhythmus durch Schichtarbeit) und/oder Patienten entscheiden sich im Rahmen der partizipativen Entscheidungsfindung dagegen (z. B. wird die Pumpenanwendung als zu kompliziert empfunden). Um die Belastung der Patienten durch die komplexe Therapie zu senken, besteht ein hoher Bedarf an einer vereinfachten Insulintherapie (siehe Abschnitt 3.2.2).

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

Das vorliegende Modul befasst sich, entsprechend dem Anwendungsgebiet von Insulin icodec, mit Erwachsenen mit T1DM. Die Beschreibung der Ursachen der Erkrankung und der Therapieempfehlungen, die im Folgenden dargestellt werden, unterscheiden sich nur unwesentlich zwischen Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen.

Ursachen und Risikofaktoren

Ursache des T1DM ist die irreversible Zerstörung der β -Zellen durch zellulär-vermittelte Autoimmunprozesse. Die Auslöser der Erkrankung sind bisher nicht geklärt. Mögliche Risikofaktoren können Infektionen mit spezifischen Viren (z. B. Coxsackieviren, Masernviren, Mumpsviren, Rötelnviren), immunregulierende Wirkstoffe und Ernährungsaspekte (z. B. Kuhmilch, Vitamin-D-Mangel) sein [5-7]. Mit weiteren Ernährungs- und Umgebungsfaktoren (kurze Stilldauer, sehr gute hygienische Bedingungen) besteht ebenfalls ein Zusammenhang mit dem Auftreten von T1DM. Außerdem spielen genetische Faktoren eine Rolle, wobei offenbar Umgebungsbedingungen dann zum Ausbruch der Erkrankung bei prädisponierten Menschen führen. Menschen mit T1DM haben ein erhöhtes Risiko für weitere Autoimmunerkrankungen (z. B. Hashimoto-Thyreoiditis) [1].

Natürlicher Verlauf und Diagnose

T1DM tritt in der Regel im Kindes- oder Jugendalter auf, kann jedoch auch im Erwachsenenalter diagnostiziert werden. Zunächst liegt der Blutzuckerspiegel noch im Normbereich, jedoch finden bereits Immunprozesse in den β -Zellen statt, sodass Autoantikörper nachgewiesen werden können (Prä-T1DM) [1, 7].

Im weiteren Verlauf kommt es zur Insulitis (entzündliche Infiltration der Langerhans'schen Inseln) und so zur Zerstörung der β -Zellen. Dieser Prozess führt entweder innerhalb weniger Monate oder über Jahre hinweg zu einem absoluten Insulinmangel im Körper. Dadurch entsteht der chronisch stark erhöhte Blutzuckerspiegel (Hyperglykämie). Die daraus resultierenden Symptome umfassen übermäßiges Wasserlassen (Polyurie), übermäßigen Durst (Polydipsie), Ketoazidose und Gewichtsverlust. Menschen mit T1DM müssen lebenslang Insulin zuführen, um den Insulinmangel auszugleichen. Trotz medizinischer Fortschritte in der Behandlung des T1DM erleben noch zu viele Menschen schwerwiegende ketoazidotische Stoffwechsellstörungen, die bis hin zu einem Bewusstseinsverlust und Tod führen können. In Deutschland ist von einer Prävalenz von ca. 3,9 % auszugehen, für andere Länder werden Prävalenzen bis zu 12,8 % berichtet [8-10].

Die regelmäßige Messung des Blutzuckerspiegels zur Verlaufskontrolle und zur Kontrolle des Therapieansprechens ist entscheidend für Menschen mit T1DM [1]. Die Messung erfolgt typischerweise durch die Entnahme einer Blutprobe aus der Fingerkuppe mit einem Glucosemessgerät. Eine alternative Methode nutzt Geräte zur kontinuierlichen Glucosemessung (CGM: Continuous Glucose Monitoring), die den Glucosespiegel in der Gewebeflüssigkeit unter der Haut überwachen. Aus den CGM-Messwerten können auch Angaben zur Variabilität des Glucosespiegels, Zeit im Zielbereich (Time in Range, TIR; Anteil der CGM-Werte im Zielbereich), Zeit unterhalb des Zielbereichs (Time below Range, TBR) und Zeit oberhalb des Zielbereichs (Time above Range, TAR) ermittelt werden [1].

Zur Diagnose des T1DM werden qualitätskontrollierte Messungen aus dem Blutplasma durchgeführt (z. B. Nüchternplasmaglucose). Des Weiteren wird der HbA_{1c}-Wert (glykiertes Hämoglobin A1c der Erythrozyten) durch standardisierte Verfahren aus Blutproben bestimmt. Der HbA_{1c}-Wert stellt außerdem den wichtigsten Indikator für die Qualitätsbeurteilung der Blutzuckereinstellung der letzten 2 Monate dar [1, 7].

Üblicherweise erfolgt die Diagnose Diabetes mellitus, sofern 2 Ergebnisse von mindestens 2 Werten für Nüchternplasmaglucose, HbA_{1c} oder ggf. Gelegenheitsplasmaglucose im pathologischen Bereich liegen (d. h. Nüchternplasmaglucose > 7,0 mmol/l (> 126 mg/dl), HbA_{1c} ≥ 6,5 % (48 mmol/mol), Gelegenheitsplasmaglucose ≥ 11,1 mmol/l (≥ 200 mg/dl)). Die Differenzialdiagnose des T1DM erfolgt dann anhand Alter, klinischer Kriterien, Auftreten von Ketoazidosen sowie positiven Antikörpern.

Folgende Autoantikörper sind zur Diagnostik geeignet [1]:

- Autoantikörper gegen Glutamat-Decarboxylase der β-Zelle (GAD65A)
- Autoantikörper gegen Tyrosinphosphatase (IA-2)
- Autoantikörper gegen den Zink-Transporter-8 der β-Zelle (ZnT8)
- Insulinautoantikörper (IAA) (nur bei Kindern/Jugendlichen, nicht bei Erwachsenen)

Einige Menschen mit T1DM sind Autoantikörper-negativ, diese Form des T1DM wird auch als idiopathischer Typ bezeichnet.

Folgende Stadien des T1DM werden unterschieden [1]:

- Stadium 1: Nachweis von mindestens 2 persistierenden Autoantikörpern und Glucosewert im Normbereich,
- Stadium 2: Nachweis von in der Regel („usually“) 2 Autoantikörpern plus Glucosewert außerhalb des Normbereichs, also Nachweis entweder einer gestörten Glucosetoleranz oder gestörten Nüchternplasmaglucose (100 bis 125 mg/dl [5,6 bis 7 mmol/l]) oder HbA_{1c}-Werte zwischen 5,7 und 6,4 % (39 bis 47 mmol/mol))
- Stadium 3: Hyperglykämie entsprechend folgender Kriterien:
 1. Nüchternplasmaglucose ≥ 126 mg/dl (7,0 mol/l), nüchtern ist dabei definiert als mindestens 8-stündige Phase ohne Kalorienaufnahme, ODER
 2. 2-h-postprandiale Plasmaglucose von ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l) im Rahmen eines oralen Glucosetoleranztests (OGTT), ODER

3. HbA_{1c}-Wert $\geq 6,5$ % (48 mmol/mol) mittels standardisierter HbA_{1c}-Test-Methode nach Kriterien der NGSP (National Glycohemoglobin Standardization Program) und standardisiert auf DCCT-Assay (zur Vergleichbarkeit unabhängig von der Methode; DCCT: Diabetes Control and Complication Trial), ODER
4. klassische Symptome einer Hyperglykämie mit Zufallsbefund Plasmaglucose-Wert ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l).

Diabetesassoziierte Komplikationen

Diabetesassoziierte Komplikationen reduzieren in der Summe die Lebensqualität und die Lebenserwartung der Menschen mit T1DM stark (im vorliegenden Modul wird diabetesassoziierte Komplikationen als Sammelbegriff für die in der Literatur verwendeten Begrifflichkeiten Begleit- und Folgeerkrankungen, Begleit- und Folgekomplikationen, Komorbiditäten bei T1DM sowie für diabetesassoziierte und diabetesbegleitende Erkrankungen und Komplikationen verwendet) [4, 11, 12].

Entsprechend ist die Prävention diabetesassoziierter Komplikationen ein zentrales Therapieziel bei T1DM (siehe Abschnitt Therapieziele).

Angaben zur Prävalenz von diabetesassoziierten Komplikationen bei T1DM liegen nicht für ganz Deutschland vor. Generell ist die Prävalenz bei Kindern und Jugendlichen eher gering und steigt mit fortschreitendem Lebensalter. Für Erwachsene mit T1DM zeigen Angaben aus dem DMP (Disease-Management-Programm) T1DM für Nordrhein-Westfalen (NRW, die üblicherweise beispielhaft für ganz Deutschland herangezogen werden) die höchsten Prävalenzen für die Mikroangiopathien Neuropathie (32,6 %), Retinopathie (21,8 %) und Nephropathie (18,1 %) [13]. Die Prävalenzen der zugehörigen Endstadien, d. h. Amputation (z. B. bei diabetischem Fußsyndrom), Erblindung und terminale Niereninsuffizienz sind mit 0,9 %, 0,5 % und 1,0 % relativ gering, dennoch gehört der Diabetes mellitus zu den häufigsten Ursachen für eine Erblindung oder eine Dialysepflichtigkeit. Daraus wird ersichtlich, wie dramatisch die Komplikationen verlaufen können. Hinsichtlich der Prävalenz manifestierter Makroangiopathien ergeben sich folgende Daten aus NRW für Erwachsene mit T1DM: Koronare Herzkrankheit (7,6 %), arterielle Verschlusskrankheit (5,7 %), Schlaganfall (2,2 %), Herzinfarkt (2,0 %) und chronische Herzinsuffizienz (1,6 %). Da die Daten aus dem DMP stammen – und somit von Patienten, die bestmöglich behandelt wurden – ist von einer deutlich höheren Prävalenz bei unzureichender Behandlung auszugehen. Dies unterstreicht die Bedeutung und den Bedarf an adäquaten Therapien.

Akutkomplikationen

Bei Akutkomplikationen bei Menschen mit T1DM handelt es sich um Stoffwechselentgleisungen, die als Folge einer Insulinüberdosierung oder im Rahmen des pathologischen Insulinmangels als Kennzeichen der Erkrankung auftreten. Sowohl Hypoglykämien als auch Hyperglykämien können lebensbedrohlich sein und stellen diabetesassoziierte Notfälle dar. Die relevantesten Akutkomplikationen des T1DM sind schwere Hypoglykämien und Ketoazidosen [1].

Generell und insbesondere im Zusammenhang mit Sondersituationen (z. B. bei körperlicher Aktivität oder im Straßenverkehr) sind die Akutkomplikationen lebensgefährlich. So verstarben Menschen mit T1DM ähnlich häufig an den direkten Folgen einer Stoffwechsellentgleisung wie an Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Die Vermeidung von Akutkomplikationen ist daher eines der wichtigsten Ziele der T1DM-Therapie [1] (siehe auch Abschnitt Therapieziele).

Im DMP T1DM liegt das Qualitätsziel für die Vermeidung notfallmäßiger stationärer Behandlungen bei einer Fallzahl von $\leq 2\%$ und für die Vermeidung schwerer Hypoglykämien bei einer Fallzahl von $\leq 15\%$ (ein Qualitätsziel separat für Ketoazidosen ist nicht definiert) [14].

Hypoglykämien

Hypoglykämien treten bei Menschen mit T1DM in Folge einer relativen oder absoluten Insulinüberdosierung auf [1]. Dabei können u. a. zu hohe Insulindosierung, Insulininjektionen zur falschen Zeit oder Injektionen des falschen Insulins, zu niedrige Zufuhr von Glucose (Mahlzeiten vergessen/ausgelassen) oder erhöhter Glucoseverbrauch (z. B. beim Sport) ursächlich sein. Klinisch äußert sich die Hypoglykämie zunächst durch allgemeines Unwohlsein und die Aktivierung des autonomen Nervensystems (z. B. Schwitzen, Zittern, Heißhunger). Im Verlauf kommt es dann zu neuroglykopenischen Symptomen wie Angst, Koordinationsschwierigkeiten, Verwirrtheit oder Krämpfen. Das hypoglykämische Koma stellt das Endstadium dar. Aufgrund der unspezifischen Symptome werden Hypoglykämien anhand des gleichzeitigen Vorliegens typischer Symptome, einer niedrigen Blutzuckerkonzentration und der zügigen Verbesserung der Symptomatik nach Kohlehydratzufuhr diagnostiziert [1].

Diabetische Ketoazidose

Bei der diabetischen Ketoazidose (im Folgenden: Ketoazidose) handelt es sich um eine Stoffwechsellentgleisung durch einen absoluten oder relativen Insulinmangel, bei der Fettsäuren verstoffwechselt werden. Definiert ist die Ketoazidose als Blutglucose > 250 mg/dl bzw. 13,9 mmol/l, Ketonämie und/oder Ketonurie, arterieller pH $< 7,35$ oder venöser pH $< 7,3$ und Serum-Bikarbonat < 270 mg/dl (15 mmol/l) [1].

Die Ketoazidose kann auch ohne massive Hyperglykämie vorkommen. Ketoazidosen können nur leichte gastrointestinale Symptome aufweisen (leichte ketoazidotische Stoffwechsellentgleisung) oder mit Bewusstseinseinschränkungen, Zeichen einer Dehydratation und respiratorischen Symptomen (Kussmaul-Atmung) verbunden sein und bis hin zum diabetischen Koma führen. Ursachen der Ketoazidose sind – neben der Erstmanifestation eines T1DM – die Unterbrechung einer laufenden Insulintherapie und schwere akute Erkrankungen (z. B. fieberhafte Infektionen), da dadurch die katabole Verstoffwechsellung und somit der Insulinbedarf erhöht wird.

Auch die Einnahme von Arzneimitteln kann ursächlich für eine Ketoazidose sein. Die Einteilung der Ketoazidose erfolgt je nach pH-Wert und Bikarbonat nach leicht, mittel und schwer. Menschen mit klinischem Verdacht auf eine mittlere oder schwere Ketoazidose sollen umgehend stationär eingewiesen werden [1].

Therapie des T1DM

Die in Deutschland empfohlene Behandlung des T1DM wird in der S3-Leitlinie (Therapie des Typ-1-Diabetes) beschrieben [1]. Menschen mit T1DM benötigen aufgrund des absoluten Insulinmangels kontinuierlich und lebenslang eine Insulintherapie. Diese Insulintherapie soll im Rahmen einer strukturierten Diabetesbetreuung erfolgen, die zusätzlich die Komponenten Ernährungskennntnisse, strukturierte Schulung, Glucoseselbstkontrolle und psychosoziale Betreuung umfasst. Für den Therapieerfolg sind die gute Therapieadhärenz der Patienten, die gute Begleitung durch das betreuende Team und die freie Verfügbarkeit der notwendigen Insuline und Hilfsmittel entscheidend. Um die strukturierte Behandlung des T1DM zu fördern, besteht ein DMP für T1DM [15].

Im Folgenden wird auf die Therapieziele des T1DM und die Insulintherapie eingegangen.

Therapieziele

Die Behandlung von T1DM zielt entsprechend der S3-Leitlinie darauf ab, die erhöhte Morbidität und Mortalität (gegenüber Menschen ohne T1DM) zu senken. Dazu werden die folgenden Therapieziele genannt [1]:

- Erhalt subjektiv empfundener guter Lebensqualität sowie beruflicher und gesellschaftlicher Teilhabe,
- Zufriedenheit mit bzw. Akzeptanz des eingesetzten Therapieregimes,
- Reduktion des Risikos für die Entstehung diabetesassoziierter Komplikationen,
- Vermeidung von Akutkomplikationen,
- Reduktion bzw. Vermeidung einer Adipositas,
- Erreichen einer möglichst stabilen Stoffwechsellage mit geringer glykämischer Variabilität,
- Optimierung weiterer prognostisch wichtiger Risikofaktoren (z. B. chronische Nieren- oder Herzinsuffizienz, Raucherstatus).

Da das Erreichen der Therapieziele für die Patienten mit Anstrengung, erhöhtem Therapieaufwand und erhöhten Risiken verbunden sein kann, empfiehlt die S3-Leitlinie die Diskussion und Vereinbarung individueller Therapieziele im Rahmen einer partizipativen Entscheidungsfindung zwischen Patient und Arzt. Dabei sollen stets der erwartbare Nutzen gegen Risiken abgewogen sowie der objektive Behandlungserfolg und die individuelle Situation des Patienten berücksichtigt werden.

Laut S3-Leitlinie sollen zur Therapiesteuerung konkrete Glucosezielwerte vereinbart werden. Bei der Vereinbarung individueller HbA_{1c}-Zielwerte sind u. a. folgende Faktoren zu berücksichtigen [1]:

- Risiko für Hypo- und Hyperglykämien und deren Folgen,
- erwartbare Risikoreduktion hinsichtlich diabetesbedingter Akut- und Folgekomplikationen,
- Patientenpräferenz und Möglichkeiten des Patienten zur Therapieadhärenz,
- bestehende diabetesassoziierte Folgeerkrankungen oder Komorbiditäten,
- Alter und Lebenserwartung,
- Erkrankungsdauer.

Empfohlene HbA_{1c}-Zielwerte für Erwachsene mit T1DM sind dabei [1]:

- solange keine problematischen Hypoglykämien auftreten: $\leq 7,5\%$ (≤ 58 mmol/mol),
- falls ein niedriges intrinsisches Hypoglykämierisiko besteht: $\leq 6,5\%$ (≤ 48 mmol/mol),
- falls die Therapiesicherheit nicht gewährleistet werden kann, gehäuft schwere Hypoglykämien aufgetreten sind, extensive Komorbiditäten oder fortgeschrittene makrovaskuläre Komorbiditäten vorliegen: $< 8,5\%$ (69 mmol/mol).

Ab einem HbA_{1c}-Wert von $> 9\%$ (75 mmol/mol) wird von einem eingeschränkten Wohlbefinden durch das Auftreten von Symptomen der Hyperglykämie und einem gesteigerten Risiko für Folgeerkrankungen ausgegangen. Jedoch sind bei sehr hohen HbA_{1c}-Ausgangswerten ($> 9\%$) auch geringfügige Reduktionen des Wertes als klinisch vorteilhaft anzusehen. Sofern bei einem Patienten schwere Hypoglykämien auftreten, soll der HbA_{1c}-Zielwert angehoben werden. Symptomfreiheit als alleiniges Therapieziel kann bei Patienten mit geringer Lebenserwartung oder bedeutenden Komorbiditäten erwogen werden [1].

Neben dem langfristigen HbA_{1c}-Zielwert sollen laut S3-Leitlinie weitere Glucose-Zielwerte zur täglichen Therapiesteuerung vereinbart werden [1]. Dies sind beispielsweise:

- Zielwerte für Parameter aus dem CGM [16, 17]:
 - TIR (Anteil der CGM-Werte im Zielbereich von 70 bis 180 mg/dl [3,9 bis 10,0 mmol/l]): üblicherweise $> 70\%$

- TAR (Anteil der CGM-Werte oberhalb des Zielbereichs)
 - > 250 mg/dl (> 13,9 mmol/l): üblicherweise < 5 %
 - 181 bis 250 mg/dl (10,1 bis 13,9 mmol/l): üblicherweise < 25 %
- TBR (Anteil der CGM-Werte unterhalb des Zielbereichs)
 - 54 bis 69 mg/dl (3,0 bis 3,8 mmol/l): üblicherweise < 4 %
 - < 54 mg/dl (< 3,0 mmol/l): < 1 %
- Zielwerte für Glucose [1]:
 - nüchtern bzw. präprandial: im Mittel 80 bis 130 mg/dl (4,4 bis 7,2 mmol/l)
 - postprandial: im Mittel \leq 180 mg/dl (10,0 mmol/l)

Insulintherapie

Die kontinuierliche und lebenslange Insulintherapie ist für Menschen mit T1DM aufgrund des absoluten Insulinmangels essenziell. Das physiologische Insulin wird dabei – entsprechend individuellem Bedarf – mit Humaninsulin oder Analoga (im Weiteren zusammenfassend als Insuline bezeichnet) substituiert. Dabei muss die fehlende physiologische kontinuierliche Insulinsekretion und die pulsatile Insulinsekretion nach Nahrungszufuhr (prandial) ersetzt werden [1]. Die basale Insulinsekretion gesunder Menschen liegt bei ca. 1 E/h und macht ca. 40 bis 60 % des Tagesbedarfes aus [18]. Die prandiale Insulinsekretion macht den verbleibenden Anteil des Tagesbedarfes aus und beträgt ca. 1,5 E/10 g für Kohlehydrate (für Eiweiße und Fette geringer) [1].

Der absolute Insulinbedarf ist abhängig von folgenden individuellen Faktoren [1]:

- Ausmaß des Insulindefizits,
- Insulinempfindlichkeit unter Berücksichtigung von BMI (Body-Mass-Index), körperlicher Aktivität, Vorliegen weiterer Erkrankungen und Einnahme von Medikamenten,
- Pharmakokinetik und -dynamik der verwendeten Insulinpräparate,
- Nahrungszufuhr und Nahrungszusammensetzung.

Verschiedenste technische Hilfsmittel wurden entwickelt, um die Insulintherapie zu vereinfachen. Zur Insulinzufuhr stehen verschiedene Optionen zur Verfügung: Insulinspritzen, Insulinpens oder Insulinpumpen. Bei der Injektionstherapie (mit Insulinspritzen bzw. Insulinpens) wird Basal- und Bolusinsulin strikt getrennt eingesetzt. Die Pumpentherapie (eine Sonderform der ICT) hingegen nutzt ein kurzwirksames Insulin sowohl für den basalen Bedarf (über kontinuierliche Infusion) als auch für den prandialen Bedarf (über Bolusapplikation) [1]. Des Weiteren stehen heutzutage Geräte zur Verfügung, die den Aufwand der Glucosemessung reduzieren und die Qualität der Blutzuckereinstellung verbessern. Die S3-Leitlinie empfiehlt, Menschen mit T1DM das Glucosemonitoring mittels CGM-Gerät anzubieten.

Die technischen Hilfsmittel sind nicht für alle Patienten gleichermaßen geeignet und die Verwendung muss im Rahmen der partizipativen Entscheidungsfindung zwischen Arzt und Patient abgeklärt werden.

Bei der Insulintherapie werden zwei Therapieformen unterschieden: die CT und die ICT. In Deutschland ist der Behandlungsstandard bei Menschen mit T1DM die ICT, daher wird im Folgenden ausschließlich darauf eingegangen [1, 15].

ICT

Die ICT wird als Gabe von mindestens 3 Insulininjektionen pro Tag definiert [1]. Sie basiert auf einer flexiblen Anpassung der Insulinzufuhr in Abhängigkeit von den aktuell gemessenen Glucosewerten und den bei Mahlzeiten aufgenommenen Kohlenhydraten. Dabei wird der mahlzeitenunabhängige (basale) Insulinbedarf durch ein langwirksames Basalinsulin und der mahlzeitenabhängige (prandiale) Insulinbedarf durch ein kurzwirksames Bolusinsulin gedeckt (Basal-Bolus-Prinzip) [1].

Die ICT orientiert sich an den individuell vereinbarten Zielwerten und ermöglicht es den Patienten (im Gegensatz zur CT) Mahlzeiten zeitlich und mengenmäßig flexibel zu gestalten und so ein möglichst normales Leben zu führen. Zur optimalen Einstellung des Blutzuckerspiegels nehmen die Patienten Blutzuckerkorrekturen und die Insulindosierung eigenverantwortlich vor.

Trotz der technischen Fortschritte bleibt die Insulintherapie weiterhin sehr komplex und stellt Patienten und Hilfspersonen (Angehörige und/oder Pflegekräfte) vor große Herausforderungen [2].

Glucoseselbstkontrolle

Um die Therapieziele zu erreichen, ist die regelmäßige Glucoseselbstkontrolle essenziell. Aus den ermittelten Glucosewerten werden dann die Frequenz und Dosierung der Insuline im Rahmen der ICT angepasst [1].

Basal- und Bolusinsuline

Vor der Verfügbarkeit von Insulin icodec konnten Menschen mit T1DM mit folgenden Basalinsulinen behandelt werden: humane NPH-Insuline (NPH: Neutral-Protamin-Hagedorn) und Insulin degludec, Insulin detemir und Insulin glargin als Analoga [19]. Diese Wirkstoffe unterscheiden sich z. B. hinsichtlich ihrer Wirkprofile (Anflutung und Peakwirkung) und der Verfügbarkeit verschiedener Formulierungen (100 E/ml, 200 E/ml, 300 E/ml). Entsprechend der Wirkdauer und des Wirkprofils werden Basalinsuline 1 × täglich (z. B. Insulin degludec) bis 2 × täglich (z. B. NPH-Insuline) verabreicht. Injiziert wird üblicherweise – in Abhängigkeit vom Wirkprofil – abends vor dem Zubettgehen (bedtime) und ggf. zusätzlich morgens vor dem Frühstück. Die Dosierung des Basalinsulins soll so vorgenommen werden, dass konstante Glucosewerte im Fastenzustand erreicht werden.

Als Bolusinsuline sind humane Normalinsuline und die Analoga Insulin aspart (inkl. faster aspart), Insulin glulisin, und Insulin lispro (inkl. ultra rapid) verfügbar [19]. Die Gabe erfolgt in Zusammenhang mit den Mahlzeiten nach Glucoseselbstkontrolle, üblicherweise im Verhältnis 3:1:2 oder 2:1:1,5 (morgens : mittags : abends; kohlenhydrathaltige Zwischenmahlzeiten müssen gesondert abgedeckt werden) [1].

Ernährung, Sport, Stress, akute Erkrankungen etc. können die Insulinempfindlichkeit und den Insulinbedarf beeinflussen. Die finale Frequenz und Dosierung der Basal- und Bolusinsulininjektionen richtet sich daher jeweils nach den individuellen Ergebnissen der Glucosekontrolle in Kombination mit dem angestrebten Therapieziel [1].

Herausforderungen der Insulintherapie (Nebenwirkungen)

Bei der Insulintherapie besteht stets die große Herausforderung, den optimalen Kompromiss zwischen Erreichen eines normnahen Blutglucosespiegels und der Vermeidung von Hypoglykämien zu finden [7]. Je niedriger der angestrebte Zielbereich, desto höher ist das Risiko für Hypoglykämien [1].

Die Insulintherapie zur Senkung des HbA_{1c}-Wertes bei Menschen mit T1DM erhöht außerdem das Risiko einer Gewichtszunahme. Für viele und dabei insbesondere für bereits übergewichtige oder adipöse Menschen ist dies ein bedeutender Nachteil, der die Therapieadhärenz und -persistenz reduzieren kann [20].

Durch häufige Injektionen können sich Gewebeveränderungen an den Einstichstellen entwickeln (Lipodystrophien), welche die Insulinresorption und somit auch die Insulinwirkung nachhaltig beeinflussen können. Bei der Insulintherapie soll entsprechend auf den ausreichenden Wechsel der Insulin-Injektionsstellen geachtet werden [21, 22].

Letztlich beeinträchtigen der Aufwand und die Komplexität der Insulintherapie den Alltag der Menschen mit T1DM.

Charakterisierung der Zielpopulationen von Insulin icodec

Die Zielpopulation für das vorliegende Modul umfasst Erwachsene mit T1DM. Die Zielpopulation wird – im Kontext der Kodierungen A und B des vorliegenden Dossiers – mit Population c bezeichnet.

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 Erwachsenen mit T1DM

Die Insulinsubstitution ist für Menschen mit T1DM essenziell. Das Hauptziel der Therapie des T1DM ist es, die erhöhte Morbidität und Mortalität gegenüber Menschen ohne T1DM zu reduzieren. Hierbei soll durch das Erreichen einer möglichst stabilen Stoffwechsellage das Risiko für diabetesassoziierte Komplikationen und für Akutkomplikationen (z. B. Ketoazidosen) verringert werden. Dafür sind u. a. eine hohe Therapiezufriedenheit mit bzw. die Akzeptanz des eingesetzten Therapieregimes essenziell (siehe Therapieziele) [1].

Trotz standardisierter Behandlung im Rahmen des DMP, der Verfügbarkeit unterschiedlicher Basal- und Bolusinsuline sowie technischer Hilfsmittel können bisher nur bei einem Teil der Patienten mit T1DM die Therapieziele erreicht werden [23].

So hatten beispielsweise laut Auswertung zur Qualitätssicherung des DMP T1DM 2021 17,8 % der eingeschriebenen Patienten im Alter ≥ 30 Jahre einen HbA_{1c}-Wert von $> 8,5$ % (69 mmol/mol), das Qualitätsziel lag jedoch bei einem Patientenanteil von ≤ 10 % [14]. Des Weiteren erreichten nur 51,7 % der Patienten ihren individuell vereinbarten HbA_{1c}-Zielwert. Die Gründe hierfür sind multifaktoriell.

Insulin icodec wurde primär für Menschen mit T2DM entwickelt (zum Anwendungsgebiet T2DM siehe Module 3 A, 3 B, 4 A und 4 B).

Hinsichtlich T1DM stellt Insulin icodec für einen Teil der Patienten [22] – insbesondere für Patienten, die zu hyperglykämischen Stoffwechselentgleisungen neigen – eine vorteilhafte Therapieoption dar. Der therapeutische Bedarf für diese Patienten ergibt sich hauptsächlich aus folgenden 3 Aspekten:

- Vereinfachung der komplexen Behandlung und Reduktion der Belastung bedingt durch tägliche Basalinsulininjektionen,

- Verbesserung der Therapieadhärenz und -persistenz der Insulinbehandlung,
- Erreichen einer adäquaten Blutzuckerkontrolle zur Reduktion des Risikos für diabetesassoziierte Komplikationen und Ketoazidosen.

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

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

Die Insulinsubstitution im Rahmen einer ICT stellt für Patienten mit T1DM den Therapiestandard dar. Dabei sind täglich mindestens 3 Insulininjektionen nötig. Es wird ein langwirksames Insulin (Basalinsulin) 1 bis 2 × täglich und – abhängig von der Nahrungsaufnahme – ein kurzwirksames Insulin (Bolusinsulin) mehrmals täglich vor der Nahrungsaufnahme injiziert. Des Weiteren sind Glucosemessungen zur Bestimmung der einzusetzenden Insulindosis notwendig [1]. Diese Komplexität stellt Patienten vor große Herausforderungen und insbesondere motorisch oder kognitiv eingeschränkte Menschen sind dabei dauerhaft auf die Unterstützung durch Hilfspersonen (Angehörige oder Pflegepersonen) angewiesen [2]. Die Reduktion der Komplexität durch eine Verringerung der Basalinsulininjektionen würde die Patienten und Hilfspersonen entlasten. In diesem Kontext besteht nach wie vor Bedarf an Insulinpräparaten mit optimierten Wirkprofilen, die ein weniger komplexes Therapieregime ermöglichen.

Statt 7 bis 14 × wöchentlich muss das Basalinsulin Insulin icodec nur 1 × wöchentlich injiziert werden. Durch den Wegfall der meist bedtime verabreichten Basalinsulingabe kann somit die Komplexität und die Belastung durch die Behandlung für die Patienten und auch der therapeutische und pflegerische Aufwand für Hilfspersonen reduziert werden.

Insulininduzierten Lipodystrophien durch häufiges Spritzen, v. a. an der gleichen Einstichstelle, kann ebenfalls durch die selteneren Injektionen mit Insulin icodec vorgebeugt werden. Bei Patienten mit T1DM traten in der Zulassungsstudie keine Lipodystrophien unter Insulin icodec auf (siehe Modul 4 C).

Verbesserung der Therapieadhärenz und -persistenz der Insulinbehandlung

Die Therapieadhärenz und -persistenz stellt einen zentralen Faktor der Insulintherapie dar [23, 24]. Die Therapieadhärenz beschreibt, in welchem Maß das Verhalten des Patienten und das mit dem Arzt vereinbarte Therapieregime übereinstimmen. Die Therapiepersistenz beschreibt die langfristige Therapietreue. Geringe oder fehlende Therapieadhärenz und/oder -persistenz verhindern eine anhaltende und adäquate Blutzuckerkontrolle, wodurch das Risiko für diabetesassoziierte Komplikationen und Akutkomplikationen steigt (z. B. Ketoazidosen) [23-25]. Die Leitliniengruppe der S3-Leitlinie sieht dabei ein relevantes Versorgungsproblem für Patienten mit T1DM [1]. Ekberg et al. ermittelten beispielsweise eine Wahrscheinlichkeit für das Auslassen mindestens einer Basalinsulindosis innerhalb von 14 Tagen von 22 % [26, 27]. Das Auslassen beeinträchtigte die Blutzuckerkontrolle, die Zeit im Zielbereich und die glykämische Variabilität.

Die Häufigkeit von Insulininjektionen, die hohe Komplexität der ICT, Angst vor Hypoglykämien, Gewichtszunahme und Lipodystrophien sind Gründe für eine geringe oder fehlende Therapieadhärenz und -persistenz der Insulinbehandlung [20].

Eine verringerte Frequenz der Basalinsulininjektionen könnte die Belastung durch die Insulintherapie reduzieren. Entsprechend ist eine erhöhte Akzeptanz der Insulinbehandlung und somit eine höhere Therapieadhärenz und -persistenz zu erwarten. Durch die resultierende verbesserte Blutzuckerkontrolle würde dies zur Senkung des Risikos von diabetesassoziierten Komplikationen und Akutkomplikationen beitragen.

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

Bei Patienten mit T1DM zeigte sich bei der Behandlung mit Insulin icodec keine übermäßige Gewichtszunahme (siehe Modul 4 C). Somit kann Insulin icodec diesem Grund einer geringen oder fehlenden Therapieadhärenz und -persistenz entgegenwirken. Durch die verbesserte Therapieadhärenz und -persistenz der Insulinbehandlung wird eine verbesserte Blutzuckerkontrolle möglich und diabetesassoziierte Komplikationen und Ketoazidosen können vermieden werden (siehe nächster Abschnitt).

Erreichen einer adäquaten Blutzuckerkontrolle zur Reduktion des Risikos für diabetesassoziierte Komplikationen und Ketoazidosen

Die Erkrankung T1DM ist gekennzeichnet durch einen dauerhaften 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 Erkrankungen wie Niereninsuffizienz inkl. Dialysepflicht, Erblindung oder Amputation von Gliedmaßen sowie Herzinfarkt und Schlaganfall [1]. Außerdem gefährden potenziell tödliche Akutkomplikationen Patienten mit T1DM. So erleben trotz optimierter Insuline und technischer Hilfsmittel Patienten mit T1DM in Behandlung noch Ketoazidosen [8, 10].

Die adäquate Blutzuckerkontrolle – im Rahmen der partizipativen Entscheidungsfindung – stellt daher eines der Hauptziele der Therapie des T1DM dar [1].

Aufgrund des absoluten Insulinmangels ist die kontinuierliche Substitution mit Insulin für Menschen mit T1DM essenziell. Üblicherweise wird eine ICT angewendet. Dafür stehen zur Substitution des basalen Insulinbedarfs verschiedene Basalinsuline (inkl. Insulinanaloge) zur Verfügung. Jedoch müssen diese Basalinsuline 1 bis 2 × täglich injiziert werden. Dies ist, neben den Bolus-Insulininjektionen, ein Grund für die Komplexität der Insulintherapie und belastet die Patienten (und ggf. Hilfspersonen).

Die Belastung kann die Therapieadhärenz und -persistenz reduzieren (siehe vorherige Abschnitte) und zu einer schlechteren Blutzuckereinstellung führen.

Bei dem Basalinsulin Insulin icodec wird durch die pharmakologischen und pharmakokinetischen Eigenschaften eine gleichmäßige Wirksamkeit hinsichtlich der Blutzuckerkontrolle über den Zeitraum von jeweils einer Woche und eine adäquate Sicherheit gewährleistet [28]. Da nur eine Injektion pro Woche erforderlich ist, ermöglicht Insulin icodec eine verbesserte Therapieadhärenz und -persistenz. Daher ist bei einer mit anderen Basalinsulinen vergleichbaren Wirkung auf den Blutzuckerspiegel eine langfristig bessere Blutzuckerkontrolle erwartbar. Entsprechend können diabetesassoziierte Komplikationen (z. B. Retinopathie, Nephropathie, Neuropathie, Koronare Herzkrankheit, Myokardinfarkt und Schlaganfall) reduziert werden. Des Weiteren ist eine kontinuierliche Versorgung der Patienten mit Insulin jeweils für den Zeitraum einer Woche mit nur einer Injektion gewährleistet. Bei Erwachsenen mit T1DM traten in ONWARDS 6 während der Behandlung mit Insulin icodec keine Ketoazidosen auf (siehe Modul 4 C).

Fazit zum therapeutischen Bedarf

Trotz der Verfügbarkeit verschiedener Insuline und dem Einsatz technischer Hilfsmittel ist die Insulintherapie (üblicherweise als ICT) komplex, belastend und mit Risiken für die Patienten verbunden. Entsprechend stellen die Reduktion der Komplexität, eine gute Therapieadhärenz und -persistenz, die adäquate Blutzuckereinstellung und die Vermeidung von Risiken für diabetesassoziierte Komplikationen und Ketoazidosen große Herausforderungen dar.

Insulin icodec wurde primär für Menschen mit T2DM entwickelt. Es stellt jedoch auch für einen Teil von Patienten mit T1DM eine wichtige Therapieoption dar. Für diese Patienten besteht ein therapeutischer Bedarf an einem einfach anwendbaren Insulin, durch das die Behandlungsbelastung reduziert, die Therapieadhärenz und -persistenz gefördert und eine adäquate Blutzuckerkontrolle gewährleistet wird.

Insulin icodec ist vergleichbar wirksam wie herkömmliche, täglich zu verabreichende Basalinsuline und erfordert durch seine besonderen pharmakologischen und pharmakokinetischen Eigenschaften wesentlich weniger Injektionen (52 gegenüber mindestens 365 pro Jahr).

Die Komplexität der Insulinbehandlung und somit die Belastung der Patienten und/oder Hilfspersonen kann durch den Wegfall der meist bedtime verabreichten Basalinsulingabe reduziert werden. Durch diese geringere Komplexität der Therapie und die effiziente Blutzuckersenkung hat Insulin icodec als erstes 1 × wöchentlich zu verabreichendes Insulinanalogon das Potenzial die Therapieadhärenz und -persistenz bei T1DM zu erhöhen. Durch die kontinuierliche Gewährleistung der Insulinversorgung über jeweils eine Woche und die dadurch zu erwartende bessere Blutzuckereinstellung könnte Insulin icodec dazu beitragen, das Risiko für diabetesassoziierte Komplikationen und Ketoazidosen zu senken. Somit kann Insulin icodec den therapeutischen Bedarf für einen Teil der Patienten mit T1DM – insbesondere für Patienten, die zu hyperglykämischen Stoffwechsellentgleisungen neigen – decken.

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.

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 [29-31]. Die Prävalenz und Inzidenz von T1DM werden häufig nur für Kinder und Jugendliche gesondert erfasst. Nachfolgend werden zur Übersicht und zur Einordnung ausgewählte epidemiologische Angaben zusammengefasst.

Im Deutschen Gesundheitsbericht Diabetes 2024 wird von einer Anzahl von 340.000 Erwachsenen mit T1DM in Deutschland im Jahr 2023 berichtet [3]. 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 in Deutschland mit 7,2 % beziffert und die Prävalenz des undiagnostizierten Diabetes mit 2,0 % [31]. Über 560.000 gesetzlich krankenversicherte Erwachsene erkrankten im Jahr 2012 neu an Diabetes. Eine Unterscheidung von T1DM und T2DM wird dabei nicht vorgenommen. Auf der Website gesund.bund.de wird eine Anzahl von 200.000 Menschen mit T1DM angegeben, davon 30.000 Kinder und Jugendliche (Stand der Information 24.11.2021) [32]. Entsprechend sind 170.000 Erwachsene mit T1DM anzunehmen. Die Studie von Rosenbauer gibt für 2016 eine Zahl von ca. 341.000 Erwachsenen mit T1DM an [33]. Laut dem Bericht des Zentralinstituts für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland (Zi) unterscheiden sich die administrativen Prävalenzen für T1DM je Bundesland und liegen maximal bei 0,4 % (insgesamt 0,28 %) [29]. In der aktuellen Ausgabe des Atlas der International Diabetes Federation (IDF) wird neben T1DM bei Kindern/Jugendlichen auch auf T1DM bei Erwachsenen eingegangen (Adult-onset T1DM), jedoch sind dazu keine Daten für Deutschland verfügbar [30]. In untersuchten Ländern variierte die Inzidenz von Erwachsenen mit T1DM zwischen < 5 % und > 30 %. 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 [30].

Die heterogenen Angaben zur Prävalenz und Inzidenz des T1DM erlauben keine klare Herleitung der Patientenzahlen. Ableiten lässt sich lediglich das Ausmaß der Erkrankung insgesamt: in Deutschland sind schätzungsweise < 0,5 % der erwachsenen Bevölkerung von T1DM betroffen [29]. 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 [34]. Entsprechend wird die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation von Insulin icodec auf Grundlage einer früheren Nutzenbewertung 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 abnehmenden oder stagnierenden Inzidenz oder Prävalenz von T1DM [1, 29] und andere von einer Zunahme [1, 30]. Die Angaben beziehen sich teilweise nur auf Kinder und Jugendliche [9] und/oder in einigen Angaben werden die Diabetesformen nicht differenziert. Die zum Teil beschriebene Inzidenzzunahme von Diabetes mellitus allgemein kann gegebenenfalls auf eine bessere und frühere Diagnostik und somit auf den Rückgang der undiagnostizierten Fälle zurückzuführen sein [31]. Eine Zunahme der allgemeinen Diabetesprävalenz scheint daher insgesamt wahrscheinlich, jedoch ist das Ausmaß der Zunahme innerhalb der nächsten 5 Jahre nicht quantifizierbar. Eine Einschätzung des Ausmaßes von T1DM in der erwachsenen Bevölkerung ist in Tabelle 3-1 dargestellt.

Tabelle 3-1: Geschätzte Entwicklung der Prävalenz von Erwachsenen mit T1DM

Jahr	Geschätzte Prävalenz Erwachsener mit T1DM an der Gesamtbevölkerung ^{1, 2}
2023	< 0,5 %
2024	< 0,5 %
2025	< 0,5 %
2026	< 0,5 %
2027	< 0,5 %
2028	< 0,5 %
2029	< 0,5 %
<p>1: Prävalenzschätzungen beruhen auf Angaben aus folgenden Quellen: Atlas der International Diabetes Foundation [30], Bericht der nationalen Diabetes-Surveillance 2019 [31], Bericht des Zentralinstituts für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland [29], Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes 2024 [3], gesund.bund.de [32] und Rosenbauer-Studie (33)</p> <p>2: Aufgrund der heterogenen Datenlage sind Angaben zur Inzidenz mit großer Unsicherheit behaftet und können nicht präzise beziffert werden [3, 29-32].</p>	

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).

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Insulin icodec für die Behandlung von Population c: Erwachsene mit T1DM	- ¹	161.737
<p>1: Die Herleitung der Patientenzahlen erfolgt direkt auf Ebene der GKV-Patienten, weshalb nur diese angegeben werden. GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; T1DM: Typ 1 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.

Aufgrund der unzureichenden Datenlage im Anwendungsgebiet Erwachsene mit T1DM (siehe voriger Abschnitt) wird zur Bestimmung der Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) in der Zielpopulation von Insulin icodec auf Angaben aus dem Nutzendossier zu Insulin degludec (Modul 3 D, Nutzenbewertung D-109) zurückgegriffen [35]. Dieses Vorgehen ist sachgerecht, da der G-BA im zugehörigen Beschluss die Anzahl der Patienten für die Indikation Behandlung des T1DM bei Erwachsenen auf dieser Grundlage bestimmt hat [18, 34].

Entsprechend dem Nutzendossier zu Insulin degludec [35] werden **161.737** Erwachsene mit T1DM in der GKV angenommen.

Die Angabe stammt aus der Auswertung der IMS[®] Disease Analyzer-Datenbank für den Zeitraum Oktober 2012 bis Oktober 2013 [35]. Die Datenbank greift auf Daten von Patientenakten aus Arztpraxen zurück. Sie enthält Daten von mehr als 2.500 Praxen mit über 3.100 Ärzten und insgesamt ca. 17 Millionen Patientenakten. Aus den Daten wurden Patienten mit T1DM in der GKV ermittelt, denen zusätzlich zu einem Basalinsulin ein Bolusinsulin verordnet wurde. Dies entspricht Patienten, die mit einer ICT behandelt wurden und somit den Patienten mit T1DM, die für die Behandlung mit Insulin icodec infrage kommen.

Novo Nordisk geht aber davon aus, dass Insulin icodec nur bei einem Teil der Erwachsenen mit T1DM – z. B. bei Patienten, die zu hyperglykämischen Stoffwechselentgleisungen neigen – als Therapieoption Anwendung findet [22]. Zur Sicherheit und Wirksamkeit von Insulin icodec bei Insulin-naiven Patienten mit neu diagnostiziertem T1DM liegen bisher keine Daten vor.

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	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Insulin icodec	Entsprechend Zielpopulation: Population c: Erwachsene mit T1DM	Zusatznutzen nicht belegt	161.737
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; T1DM: Typ 1 Diabetes mellitus			

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.

Für die Zielpopulation im vorliegenden Anwendungsgebiet ist der Zusatznutzen nicht belegt (siehe Abschnitt 4.4.2 in Modul 4 C). Das Ausmaß des Zusatznutzens entstammt Abschnitt 4.4.2 in Modul 4 C. Die Anzahl der Patienten in der GKV für die vorliegenden Zielpopulationen wurde dem vorangegangenen Nutzenbewertungsverfahren von Insulin degludec (D-109) entnommen.

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 eines früheren Nutzenbewertungsverfahrens (Insulin degludec, D-109). Aufgrund der 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. Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG) (2023): S3-Leitlinie Therapie des Typ-1-Diabetes; Version 5.1. [Zugriff: 01.02.2024]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/057-013l_S3-Therapie-Typ-1-Diabetes_2023-09_1.pdf.
2. Holt RIG, DeVries JH, Hess-Fischl A, Hirsch IB, Kirkman MS, Klupa T, et al. (2021): The Management of Type 1 Diabetes in Adults. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*; 44(11):2589-625.
3. 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.
4. Heald AH, Stedman M, Davies M, Livingston M, Alshames R, Lunt M, et al. (2020): Estimating life years lost to diabetes: outcomes from analysis of National Diabetes Audit and Office of National Statistics data. *Cardiovasc Endocrinol Metab*; 9(4):183-5.
5. Lampousi A-M, Carlsson S, Löfvenborg JE (2021): Dietary factors and risk of islet autoimmunity and type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *eBioMedicine*; 72
6. Rajsfus BF, Mohana-Borges R, Allonso D (2023): Diabetogenic viruses: linking viruses to diabetes mellitus. *Heliyon*; 9(4):e15021.
7. Hien P, Böhm B, Claudi-Böhm S, Krämer C, Kohlhas K (2013): *Diabetes-Handbuch 7. Auflage*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
8. Farsani SF, Brodovicz K, Soleymanlou N, Marquard J, Wissinger E, Maiese BA (2017): Incidence and prevalence of diabetic ketoacidosis (DKA) among adults with type 1 diabetes mellitus (T1D): a systematic literature review. *BMJ Open*; 7(7):e016587.
9. Buchmann M, Tuncer O, Auzanneau M, Eckert AJ, Rosenbauer J, Reitzle L, et al. (2023): Incidence, prevalence and care of type 1 diabetes in children and adolescents in Germany: Time trends and regional socioeconomic situation. *J Health Monit*; 8(2):57-78.
10. Laimer M, Melmer A, Mader JK, Schütz-Fuhrmann I, Engels HR, Götz G, et al. (2016): Variability of Basal Rate Profiles in Insulin Pump Therapy and Association with Complications in Type 1 Diabetes Mellitus. *PLoS One*; 11(3):e0150604.
11. 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.
12. 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.
 13. Groos S, Kretschmann J, Weber A, Hagen B (2023): Zentralinstitut kassenärztliche Versorgung (Zi) - Ergebnisse der Disease-Management-Programme in Nordrhein-Westfalen 2021 Tabellenband; Zentralinstitut kassenärztliche Versorgung (Zi). [Zugriff: 05.05.2024]. URL: [https://www.zi.de/fileadmin/Downloads/Themen/Evaluation/qsb/QSB21NRW Tabellenband neu.pdf](https://www.zi.de/fileadmin/Downloads/Themen/Evaluation/qsb/QSB21NRW_Tabellenband_neu.pdf).
 14. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) (2023): Disease-Management-Programm Diabetes mellitus Typ 1 - Qualitätszielerreichung 2021. [Zugriff: 12.02.2024]. URL: https://www.kbv.de/media/sp/DMP_Diabetes1_Ergebnisse_QS.pdf.
 15. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2024): Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Zusammenführung der Anforderungen an strukturierte Behandlungsprogramme nach § 137f Absatz 2 SGB V (DMP-Anforderungen-Richtlinie/DMP-A-RL). [Zugriff: 29.04.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3399/DMP-A-RL_2023-11-16_iK-2024-03-09.pdf.
 16. American Diabetes Association (ADA) (2024): 6. Glycemic Goals and Hypoglycemia: Standards of Care in Diabetes-2024. Diabetes Care; 47(Suppl 1):S111-S25.
 17. Battelino T, Alexander CM, Amiel SA, Arreaza-Rubin G, Beck RW, Bergenstal RM, et al. (2023): Continuous glucose monitoring and metrics for clinical trials: an international consensus statement. Lancet Diabetes Endocrinol; 11(1):42-57.
 18. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2014): 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. [Zugriff: 22.12.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2074/2014-10-16_AM-RL-XII_Insulin%20degludec_2014-05-01-D-109_BAnz.pdf.
 19. 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.
 20. 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.
 21. Lilly Deutschland GmbH (2015): Huminsulin®; Fachinformation. Stand: 11/2023 [Zugriff: 03.06.2024]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
 22. Novo Nordisk A/S (2024): Awiqli® 700 Einheiten/ml Injektionslösung im Fertigpen; Fachinformation. Stand: 05/2024 [Zugriff: 01.09.2024]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
 23. Robinson S, Newson RS, Liao B, Kennedy-Martin T, Battelino T (2021): Missed and Mistimed Insulin Doses in People with Diabetes: A Systematic Literature Review. Diabetes Technol Ther; 23(12):844-56.
 24. Petrak F, Meier JJ, Albus C, Grewe P, Dieris-Hirche J, Paust R, et al. (2019): Motivation und Diabetes – Zeit für einen Paradigmenwechsel? – Ein Positionspapier –. Diabetologie; 14(03):193-203.

25. Flores M, Amir M, Ahmed R, Alashi S, Li M, Wang X, et al. (2020): Causes of diabetic ketoacidosis among adults with type 1 diabetes mellitus: insulin pump users and non-users. *BMJ Open Diabetes Res Care*; 8(2):e001329.
26. Ekberg NR, Hartvig NV, Kaas A, Moller JB, Adolfsson P (2024): Smart Pen Exposes Missed Basal Insulin Injections and Reveals the Impact on Glycemic Control in Adults With Type 1 Diabetes. *J Diabetes Sci Technol*; 18(1):66-73.
27. Russell-Jones D, Babazono T, Cailleteau R, Engberg S, Irace C, Kjaersgaard MIS, et al. (2023): Once-weekly insulin icodec versus once-daily insulin degludec as part of a basal-bolus regimen in individuals with type 1 diabetes (ONWARDS 6): a phase 3a, randomised, open-label, treat-to-target trial. *Lancet*; 402(10413):1636-47.
28. Nishimura E, Pridal L, Glendorf T, Hansen BF, Hubalek F, Kjeldsen T, et al. (2021): Molecular and pharmacological characterization of insulin icodec: a new basal insulin analog designed for once-weekly dosing. *BMJ Open Diabetes Res Care*; 9(1):e002301.
29. 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>.
30. International Diabetes Federation (IDF) (2021): *IDF Diabetes Atlas 2021 10th edition*. [Zugriff: 16.6.2023]. URL: <https://diabetesatlas.org/atlas/tenth-edition/>.
31. 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.
32. gesund.bund.de (2021): *Diabetes Typ 1: Symptome und Behandlung*. [Zugriff: 11.02.2024]. URL: <https://gesund.bund.de/diabetes-typ-1>.
33. Rosenbauer J, Neu A, Rothe U, Seufert J, Holl RW (2019): Diabetestypen sind nicht auf Altersgruppen beschränkt: Typ-1-Diabetes bei Erwachsenen und Typ-2-Diabetes bei Kindern und Jugendlichen. *Journal of Health Monitoring*; 4(2):31-53.
34. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2014): *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Insulin degludec* [Zugriff: 13.02.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2976/2014-10-16_AM-RL-XII_Insulin%20degludec_2014-05-01-D-109_TrG.pdf.
35. Novo Nordisk Pharma GmbH (2014): *Dossier zur Nutzenbewertung Insulin degludec (Tresiba®) Novo Nordisk Pharma GmbH Modul 3D*. [Zugriff: 13.07.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-500/2014-04-28_Modul3D_Insulin%20degludec.pdf.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-14 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

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

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

Vorbemerkung

Wie bereits in Abschnitt 3.1 dieses Moduls dargelegt, wurde die zVT für Insulin icodec vom G-BA für die in Modul 3 C zu betrachtende Population c (Erwachsene mit T1DM) wie folgt festgelegt:

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

Novo Nordisk folgt der Festlegung der zVT durch den G-BA und sieht die ICT als relevante Operationalisierung der zVT an (siehe Abschnitt 3.1.1). Die Kosten der ICT für die GKV werden entsprechend dargestellt.

Auf Seiten des zu bewertenden Arzneimittels Insulin icodec, als langwirksames Insulinanalogon, wird für die Population c im Rahmen der ICT eine Kombinationstherapie aus Insulin icodec mit Humaninsulin [Bolusinsulin] beispielhaft dargestellt.

Auf Seiten der zVT wird im Rahmen der ICT eine Kombinationstherapie aus langwirksamen Insulinen (Humaninsulin [Basalinsulin], Insulin detemir, Insulin glargin, Insulin degludec) mit kurzwirksamen Humaninsulin [Bolusinsulin] exemplarisch dargestellt. Für kurzwirksame Insuline (Humaninsulin [Bolusinsulin], Insulin aspart, Insulin glulisin, Insulin lispro) wird als Beispiel analog eine Kombinationstherapie mit langwirksamen Humaninsulin [Basalinsulin] abgebildet. Humaninsulin ist dabei nicht der alleinige geeignete Kombinationspartner innerhalb einer ICT für lang- und kurzwirksame Insuline, sondern dient in Modul 3 C für die beispielhafte Darstellung der ICT.

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)
Population c: Erwachsene mit T1DM				
Zu bewertendes Arzneimittel: Insulin icodec + Humaninsulin [Bolusinsulin]^a				
Insulin icodec (Awiqli [®])	Population c	kontinuierlich, 1 × wöchentlich	52,1	1
Humaninsulin [Bolusinsulin]	Population c	kontinuierlich, 3 × täglich	1.095	0,33
Zweckmäßige Vergleichstherapie: ICT^b				
Humaninsulin [Basalinsulin]	Population c	kontinuierlich, 2 × täglich	730	0,5
Insulin detemir (Levemir [®])	Population c	kontinuierlich, 1 – 2 × täglich	365 – 730	0,5 – 1
Insulin glargin	Population c	kontinuierlich, 1 × täglich	365	1
Insulin degludec (Tresiba [®])	Population c	kontinuierlich, 1 × täglich	365	1
Humaninsulin [Bolusinsulin]	Population c	kontinuierlich, 3 × täglich	1.095	0,33
Insulin aspart	Population c	kontinuierlich, 3 × täglich	1.095	0,33
Insulin glulisin (Apidra [®])	Population c	kontinuierlich, 3 × täglich	1.095	0,33
Insulin lispro	Population c	kontinuierlich, 3 × täglich	1.095	0,33
<p>a: Beispielhaft ist für das zu bewertende Arzneimittel im Rahmen der ICT die Kombinationstherapie aus Insulin icodec mit Humaninsulin [Bolusinsulin] aufgeführt.</p> <p>b: Beispielhaft ist auf Seiten der zVT im Rahmen der ICT die Kombinationstherapie aus lang- und kurzwirksamen Insulinen mit Humaninsulin aufgeführt.</p> <p>ICT: Intensivierte konventionelle Insulintherapie (Intensified Conventional Therapy); T1DM: Typ 1 Diabetes mellitus; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p><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></p>				

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 [1] sowie für die in Abschnitt 3.1.1 dargelegte zVT abgebildet [2-8].

Vor dem Hintergrund, dass die Autoimmunerkrankung T1DM nicht heilbar ist und eine kontinuierliche Insulintherapie erfordert, wird für die Berechnung der Jahrestherapiekosten eine Dauertherapie bezogen auf ein Jahr als Behandlungsdauer zugrunde gelegt [9]. Dieses Vorgehen erfolgt analog zu vorherigen Nutzenbewertungsbeschlüssen des G-BA in der Indikation T1DM [10]. 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. Im Zusammenhang mit der Behandlung von T1DM ist der Wirkstoff Insulin icodec in Kombination mit einem kurzwirksamen Insulin zu verabreichen [1] und somit im Rahmen einer ICT anzuwenden. Für die Population c wird Insulin icodec daher exemplarisch in Kombination mit Humaninsulin [Bolusinsulin] einer ICT gegenübergestellt. Auf Seiten der zVT werden analog zu diesem Vorgehen die kurz- und langwirksamen Insuline in Form einer ICT in Kombination beispielhaft mit Humaninsulin [Basal- oder Bolusinsulin] abgebildet.

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.

Langwirksame Insuline

Behandlungsmodus von Insulin icodec (Awiqli®)

Der Wirkstoff Insulin icodec ist zur Behandlung von T1DM laut Fachinformation in Kombination mit einem kurzwirksamen Insulin zu verabreichen [1] und somit im Rahmen einer ICT anzuwenden. Die Behandlung mit Insulin icodec erfolgt 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.

Behandlungsmodus von Humaninsulin [Basalinsulin]

Im Rahmen einer ICT wird eine 2 × tägliche Applikation von Humaninsulin [Basalinsulin] als Behandlungsmodus angenommen, auch wenn die Applikationshäufigkeit bei den einzelnen Patienten abweichen kann [2, 9].

Behandlungsmodus von Insulin detemir (Levemir®)

Gemäß Fachinformation wird Insulin detemir 1 – 2 × täglich appliziert [3].

Behandlungsmodus von Insulin glargin

Gemäß Fachinformation wird Insulin glargin 1 × täglich appliziert [7].

Behandlungsmodus von Insulin degludec (Tresiba®)

Gemäß Fachinformation wird Insulin degludec 1 × täglich in Kombination mit mahlzeitenabhängigem Insulin appliziert [4].

Kurzwirksame Insuline***Behandlungsmodus von Humaninsulin [Bolusinsulin]***

Die Verabreichung von Humaninsulin [Bolusinsulin] innerhalb einer ICT folgt der Annahme von 3 Hauptmahlzeiten [2, 9]. Die folgende Berechnung der Jahrestherapiekosten basiert insofern auf einer 3 × täglichen Applikation.

Behandlungsmodus von Insulin aspart

Insulin aspart wird im Rahmen einer ICT üblicherweise in Kombination mit einem langwirksamen Insulin angewendet [8]. Die Verabreichung von Insulin aspart innerhalb einer ICT folgt der Annahme von 3 Hauptmahlzeiten. Entsprechend wird von einer 3 × täglichen Applikation ausgegangen.

Behandlungsmodus von Insulin glulisin (Apidra®)

Insulin glulisin wird im Rahmen einer ICT üblicherweise in Kombination mit einem langwirksamen Insulin angewendet [6]. Die Verabreichung von Insulin glulisin innerhalb einer ICT folgt der Annahme von 3 Hauptmahlzeiten. Entsprechend wird von einer 3 × täglichen Applikation ausgegangen.

Behandlungsmodus von Insulin lispro

Insulin lispro wird im Rahmen einer ICT üblicherweise in Kombination mit einem langwirksamen Insulin angewendet [5]. Die Verabreichung von Insulin lispro innerhalb einer ICT folgt der Annahme von 3 Hauptmahlzeiten. Entsprechend wird von einer 3 × täglichen Applikation ausgegangen.

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)
Population c: Erwachsene mit T1DM			
Zu bewertendes Arzneimittel: Insulin icodec + Humaninsulin [Bolusinsulin]^a			
Insulin icodec (Awiqli [®])	Population c	kontinuierlich, 1 × wöchentlich	52,1
Humaninsulin [Bolusinsulin]	Population c	kontinuierlich, 3 × täglich	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie: ICT^b			
Humaninsulin [Basalinsulin]	Population c	kontinuierlich, 2 × täglich	365
Insulin detemir (Levemir [®])	Population c	kontinuierlich, 1 – 2 × täglich	365
Insulin glargin	Population c	kontinuierlich, 1 × täglich	365
Insulin degludec (Tresiba [®])	Population c	kontinuierlich, 1 × täglich	365
Humaninsulin [Bolusinsulin]	Population c	kontinuierlich, 3 × täglich	365
Insulin aspart	Population c	kontinuierlich, 3 × täglich	365
Insulin glulisin (Apidra [®])	Population c	kontinuierlich, 3 × täglich	365
Insulin lispro	Population c	kontinuierlich, 3 × täglich	365
<p>a: Beispielhaft ist für das zu bewertende Arzneimittel im Rahmen der ICT die Kombinationstherapie aus Insulin icodec mit Humaninsulin [Bolusinsulin] aufgeführt.</p> <p>b: Beispielhaft ist auf Seiten der zVT im Rahmen der ICT die Kombinationstherapie aus lang- und kurzwirksamen Insulinen mit Humaninsulin aufgeführt.</p> <p>ICT: Intensivierte konventionelle Insulintherapie (Intensified Conventional Therapy); T1DM: Typ 1 Diabetes mellitus; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p><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></p>			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-6 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-6: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Population c: Erwachsene mit T1DM				
Zu bewertendes Arzneimittel: Insulin icodec + Humaninsulin [Bolusinsulin]^a				
Insulin icodec (Awiqli [®])	Population c	52,1	$(40\% - 60\%) \times (3,5 \text{ E/kg} - 7,0 \text{ E/kg})^c$ $= 1,4 \text{ E/kg} - 4,2 \text{ E/kg}^e$	5.667,44 E – 17.002,31 E ^{c,e} (5,4 – 8,1 PEN ^f)
Humaninsulin [Bolusinsulin]	Population c	365	$(40\% - 60\%) \times (0,5 \text{ IE/kg} - 1,0 \text{ IE/kg})$ $= 0,2 \text{ IE/kg} - 0,6 \text{ IE/kg}^e$	5.672,1 IE – 17.016,3 IE ^e (18,91 – 56,72 PEN)
Zweckmäßige Vergleichstherapie: ICT^b				
Humaninsulin [Basalinsulin]	Population c	365	$(40\% - 60\%) \times (0,5 \text{ IE/kg} - 1,0 \text{ IE/kg})$ $= 0,2 \text{ IE/kg} - 0,6 \text{ IE/kg}^e$	5.672,1 IE – 17.016,3 IE ^e (18,91 – 56,72 PEN)
Insulin detemir (Levemir [®])	Population c	365	$(40\% - 60\%) \times (0,5 \text{ E/kg} - 1,0 \text{ E/kg})^d$ $= 0,2 \text{ E/kg} - 0,6 \text{ E/kg}^e$	5.672,1 E – 17.016,3 E ^{d,e} (18,91 – 56,72 ZAM)
Insulin glargin	Population c	365	$(40\% - 60\%) \times (0,5 \text{ E/kg} - 1,0 \text{ E/kg})^d$ $= 0,2 \text{ E/kg} - 0,6 \text{ E/kg}^e$	5.672,1 E – 17.016,3 E ^{d,e} (18,91 – 56,72 PEN)
Insulin degludec (Tresiba [®])	Population c	365	$(40\% - 60\%) \times (0,5 \text{ E/kg} - 1,0 \text{ E/kg})^d$ $= 0,2 \text{ E/kg} - 0,6 \text{ E/kg}^e$	5.672,1 E – 17.016,3 E ^{d,e} (18,91 – 56,72 Patronen)
Humaninsulin [Bolusinsulin]	Population c	365	$(40\% - 60\%) \times (0,5 \text{ IE/kg} - 1,0 \text{ IE/kg})$ $= 0,2 \text{ IE/kg} - 0,6 \text{ IE/kg}^e$	5.672,1 IE – 17.016,3 IE ^e (18,91 – 56,72 PEN)

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Insulin aspart	Population c	365	$(40\% - 60\%) \times (0,5 \text{ E/kg} - 1,0 \text{ E/kg})^d = 0,2 \text{ E/kg} - 0,6 \text{ E/kg}^e$	5.672,1 E – 17.016,3 E ^{d,e} (18,91 – 56,72 PEN)
Insulin glulisin (Apidra [®])	Population c	365	$(40\% - 60\%) \times (0,5 \text{ E/kg} - 1,0 \text{ E/kg})^d = 0,2 \text{ E/kg} - 0,6 \text{ E/kg}^e$	5.672,1 E – 17.016,3 E ^{d,e} (18,91 – 56,72 Patronen)
Insulin lispro	Population c	365	$(40\% - 60\%) \times (0,5 \text{ E/kg} - 1,0 \text{ E/kg})^d = 0,2 \text{ E/kg} - 0,6 \text{ E/kg}^e$	5.672,1 E – 17.016,3 E ^{d,e} (18,91 – 56,72 Patronen)

a: Beispielhaft ist für das zu bewertende Arzneimittel im Rahmen der ICT die Kombinationstherapie aus Insulin icodec mit Humaninsulin [Bolusinsulin] aufgeführt.

b: Beispielhaft ist auf Seiten der zVT im Rahmen der ICT die Kombinationstherapie aus lang- und kurzwirksamen Insulinen mit Humaninsulin aufgeführt.

c: Eine E Insulin icodec entspricht einer IE Humaninsulin.

d: Zur Bestimmung des Verbrauchs und der sich daraus ergebenden Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr wird zur Vereinfachung eine E eines Insulinanalogons mit einer IE Humaninsulin gleichgesetzt.

e: Siehe auch Tabelle 3-7 für Details zur Aufteilung des Gesamtinsulinbedarfs auf Basal- und Bolusinsulin.

f: Der Jahresverbrauch von Insulin icodec wird in der unteren (oberen) Verbrauchsspanne durch Fertipens mit einer Wirkstärke von 1.050 E (2.100 E) abgebildet.

E: Einheiten; ICT: Intensivierte konventionelle Insulintherapie (Intensified Conventional Therapy);
IE: Internationale Einheiten; PEN: Fertipens; T1DM: Typ 1 Diabetes mellitus; ZAM: Zylinderampullen;
zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-6 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

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

Der Jahresverbrauch wird in internationalen Einheiten (IE) für die Behandlung mit Humaninsulin bzw. in Einheiten (E) bei der Anwendung eines Insulinanalogons angegeben. Dabei wird zur Vereinfachung eine E eines Insulinanalogons mit einer IE Humaninsulin gleichgesetzt.

Genereller Insulinbedarf

Die Behandlung des T1DM erfolgt patientenindividuell unterschiedlich. Demnach ist die Dosierung gemäß dem Bedarf des Patienten zu bestimmen. Es wird empfohlen, die Blutzuckereinstellung über eine Dosisanpassung anhand der regelmäßigen Glucosemessung zu optimieren. Trotz fehlender Regeln für das Insulindosierschema liegt der empfohlene durchschnittliche Insulinbedarf häufig bei 0,5 bis 1,0 IE/kg Körpergewicht pro Tag.

Für die nachfolgende Kostenbetrachtung wird sich an dieser Durchschnittsangabe orientiert, die ebenfalls der bisherigen Vorgehensweise des G-BA in der Indikation T1DM entspricht [10].

Im Zusammenhang mit der Berechnung der körpergewichtsabhängigen Dosis werden die durchschnittlichen Körpermaße der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2021 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt, analog zur Vorgehensweise des G-BA. Dem Mikrozensus 2021 ist ein durchschnittliches Körpergewicht in Höhe von 77,7 kg für einen Erwachsenen zu entnehmen [11].

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

Insulinbedarf im Rahmen einer intensivierten konventionellen Insulintherapie

Für Menschen mit T1DM stellt die ICT laut S3-Leitlinie den Behandlungsstandard in Deutschland dar [9]. Dabei folgt die ICT dem Basal-Bolus-Prinzip. Der basale Insulin-Tagesbedarf liegt bei 40 % bis 60 % des Gesamttagesbedarfs [10]. Der verbleibende Bedarf wird entsprechend über mahlzeitenabhängiges Humaninsulin [Bolusinsulin] gedeckt.

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

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

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne)		
	Untergrenze	Obergrenze	Errechnete Spanne
Insulin glargin + Humaninsulin [Bolusinsulin]			
<i>ICT mit 40 % – 60 % Basalinsulin vis-a-vis 60 % – 40 % Bolusinsulin</i>			
Insulin glargin	0,5 E/kg × 77,7 kg × 40 % × 365	1,0 E/kg × 77,7 kg × 60 % × 365	5.672,1 E – 17.016,3 E ^{d,e}
Humaninsulin [Bolusinsulin]	0,5 IE/kg × 77,7 kg × 60 % × 365	1,0 IE/kg × 77,7 kg × 40 % × 365	8.508,15 IE – 11.344,2 IE ^e
<i>ICT mit 60 % – 40 % Basalinsulin vis-a-vis 40 % – 60 % Bolusinsulin</i>			
Insulin glargin	0,5 E/kg × 77,7 kg × 60 % × 365	1,0 E/kg × 77,7 kg × 40 % × 365	8.508,15 E – 11.344,2 E ^{d,e}
Humaninsulin [Bolusinsulin]	0,5 IE/kg × 77,7 kg × 40 % × 365	1,0 IE/kg × 77,7 kg × 60 % × 365	5.672,1 IE – 17.016,3 IE ^e
Insulin degludec + Humaninsulin [Bolusinsulin]			
<i>ICT mit 40 % – 60 % Basalinsulin vis-a-vis 60 % – 40 % Bolusinsulin</i>			
Insulin degludec (Tresiba®)	0,5 E/kg × 77,7 kg × 40 % × 365	1,0 E/kg × 77,7 kg × 60 % × 365	5.672,1 E – 17.016,3 E ^{d,e}
Humaninsulin [Bolusinsulin]	0,5 IE/kg × 77,7 kg × 60 % × 365	1,0 IE/kg × 77,7 kg × 40 % × 365	8.508,15 IE – 11.344,2 IE ^e
<i>ICT mit 60 % – 40 % Basalinsulin vis-a-vis 40 % – 60 % Bolusinsulin</i>			
Insulin degludec (Tresiba®)	0,5 E/kg × 77,7 kg × 60 % × 365	1,0 E/kg × 77,7 kg × 40 % × 365	8.508,15 E – 1.344,2 E ^{d,e}
Humaninsulin [Bolusinsulin]	0,5 IE/kg × 77,7 kg × 40 % × 365	1,0 IE/kg × 77,7 kg × 60 % × 365	5.672,1 IE – 17.016,3 IE ^e
Humaninsulin [Basalinsulin] + Insulin aspart			
<i>ICT mit 40 % – 60 % Basalinsulin vis-a-vis 60 % – 40 % Bolusinsulin</i>			
Humaninsulin [Basalinsulin]	0,5 IE/kg × 77,7 kg × 40 % × 365	1,0 IE/kg × 77,7 kg × 60 % × 365	5.672,1 IE – 17.016,3 IE ^e
Insulin aspart	0,5 E/kg × 77,7 kg × 60 % × 365	1,0 E/kg × 77,7 kg × 40 % × 365	8.508,15 E – 11.344,2 E ^{d,e}
<i>ICT mit 60 % – 40 % Basalinsulin vis-a-vis 40 % – 60 % Bolusinsulin</i>			
Humaninsulin [Basalinsulin]	0,5 IE/kg × 77,7 kg × 60 % × 365	1,0 IE/kg × 77,7 kg × 40 % × 365	8.508,15 IE – 11.344,2 IE ^e
Insulin aspart	0,5 E/kg × 77,7 kg × 40 % × 365	1,0 E/kg × 77,7 kg × 60 % × 365	5.672,1 E – 17.016,3 E ^{d,e}

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne)		
	Untergrenze	Obergrenze	Errechnete Spanne
Humaninsulin [Basalinsulin] + Insulin glulisin			
<i>ICT mit 40 % – 60 % Basalinsulin vis-a-vis 60 % – 40 % Bolusinsulin</i>			
Humaninsulin [Basalinsulin]	0,5 IE/kg × 77,7 kg × 40 % × 365	1,0 IE/kg × 77,7 kg × 60 % × 365	5.672,1 IE – 17.016,3 IE ^e
Insulin glulisin (Apidra [®])	0,5 E/kg × 77,7 kg × 60 % × 365	1,0 E/kg × 77,7 kg × 40 % × 365	8.508,15 E – 11.344,2 E ^{d,e}
<i>ICT mit 60 % – 40 % Basalinsulin vis-a-vis 40 % – 60 % Bolusinsulin</i>			
Humaninsulin [Basalinsulin]	0,5 IE/kg × 77,7 kg × 60 % × 365	1,0 IE/kg × 77,7 kg × 40 % × 365	8.508,15 IE – 11.344,2 IE ^e
Insulin glulisin (Apidra [®])	0,5 E/kg × 77,7 kg × 40 % × 365	1,0 E/kg × 77,7 kg × 60 % × 365	5.672,1 E – 17.016,3 E ^{d,e}
Humaninsulin [Basalinsulin] + Insulin lispro			
<i>ICT mit 40 % – 60 % Basalinsulin vis-a-vis 60 % – 40 % Bolusinsulin</i>			
Humaninsulin [Basalinsulin]	0,5 IE/kg × 77,7 kg × 40 % × 365	1,0 IE/kg × 77,7 kg × 60 % × 365	5.672,1 IE – 17.016,3 IE ^e
Insulin lispro	0,5 E/kg × 77,7 kg × 60 % × 365	1,0 E/kg × 77,7 kg × 40 % × 365	8.508,15 E – 11.344,2 E ^{d,e}
<i>ICT mit 60 % – 40 % Basalinsulin vis-a-vis 40 % – 60 % Bolusinsulin</i>			
Humaninsulin [Basalinsulin] +	0,5 IE/kg × 77,7 kg × 60 % × 365	1,0 IE/kg × 77,7 kg × 40 % × 365	8.508,15 IE – 11.344,2 IE ^e
Insulin lispro	0,5 E/kg × 77,7 kg × 40 % × 365	1,0 E/kg × 77,7 kg × 60 % × 365	5.672,1 E – 17.016,3 E ^{d,e}
<p>a: Beispielhaft ist für das zu bewertende Arzneimittel im Rahmen der ICT die Kombinationstherapie aus Insulin icodec mit Humaninsulin [Bolusinsulin] aufgeführt.</p> <p>b: Beispielhaft ist auf Seiten der zVT im Rahmen der ICT die Kombinationstherapie aus lang- und kurzwirksamen Insulinen mit Humaninsulin aufgeführt.</p> <p>c: Eine E Insulin icodec entspricht einer IE Humaninsulin.</p> <p>d: Zur Bestimmung des Verbrauchs und der sich daraus ergebenden Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr wird zur Vereinfachung eine E eines Insulinanalogons mit einer IE Humaninsulin gleichgesetzt.</p> <p>e: Diese Spanne ergibt sich aus der Differenz des Gesamtinsulinbedarfs (100 %) abzüglich des durch ein langwirksames Insulinanalogon bzw. Humaninsulin [Basalinsulin] gedeckten basalen Insulinbedarfs (40 % – 60 %). Der Verbrauch von Humaninsulin [Bolusinsulin] bzw. eines kurzwirksamen Insulinanalogons resultiert vis-a-vis in einer Spanne von 60 % – 40 %.</p> <p>E: Einheiten; ICT: Intensivierte konventionelle Insulintherapie (Intensified Conventional Therapy); IE: Internationale Einheiten; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie</p>			

Jahresverbrauch von Insulin icodec (Awiqli®)

Der Jahresverbrauch von Insulin icodec als Teil einer ICT ist auf Basis des durchschnittlichen Gesamttagesverbrauchs an Insulin, des durchschnittlichen Körpergewichts eines Patienten und des Basal-Bolus-Prinzips zu berechnen. Bezugnehmend auf die Angabe in der Fachinformation gilt, dass eine E Insulin icodec einer IE Humaninsulin entspricht [1]. Der durchschnittliche Insulin-Tagesbedarf (Summe aus Basal- und Bolusinsulin) entspricht 0,5 bis 1,0 E/kg Körpergewicht. Unter Berücksichtigung der 1× wöchentlichen Verabreichung von Insulin icodec beträgt der durchschnittliche Insulinbedarf $0,5 \text{ E/kg} \times 7 \text{ Tage} = 3,5 \text{ E/kg}$ bis $1,0 \text{ E/kg} \times 7 \text{ Tage} = 7,0 \text{ E/kg}$ Körpergewicht pro Woche. Dem Mikrozensus 2021 ist ein durchschnittliches Körpergewicht in Höhe von 77,7 kg für einen Erwachsenen zu entnehmen [11]. Der Insulin-Gesamtbedarf (Summe aus Basal- und Bolusinsulin) beträgt entsprechend $3,5 \text{ E/kg} \times 77,7 \text{ kg} = 271,95 \text{ E}$ bis $7,0 \text{ E/kg} \times 77,7 \text{ kg} = 543,9 \text{ E}$ pro Woche. Unter Berücksichtigung des basalen Insulinbedarfs in Höhe von 40 % bis 60 % des Gesamtbedarfs ergibt sich ein Bedarf in Höhe von 108,78 E bis 326,34 E Insulin icodec pro Patient pro Woche.

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

Jahresverbrauch von Humaninsulin [Basalinsulin]

Der durchschnittliche Insulin-Tagesbedarf beträgt zwischen 0,5 und 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. Unter Berücksichtigung, dass der basale Insulinbedarf im Rahmen einer ICT zwischen 40 % und 60 % des Gesamtbedarfs variiert, ergibt sich ein Bedarf in Höhe von 15,54 IE bis 46,62 IE Humaninsulin [Basalinsulin] pro Patient pro Tag.

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

Jahresverbrauch von langwirksamen Insulinanaloga – Insulin detemir (Levemir®), Insulin glargin, Insulin degludec (Tresiba®)

Im Rahmen einer ICT wird der durchschnittliche Insulin-Tagesbedarf in Höhe von 0,5 bis 1,0 IE/kg Körpergewicht mit 40 % bis 60 % Basalinsulin abgedeckt. Dabei wird zur Vereinfachung eine E eines langwirksamen Insulinanalogons mit einer IE Humaninsulin gleichgesetzt. Bei einem durchschnittlichen Körpergewicht in Höhe von 77,7 kg für einen Erwachsenen [11] ergibt sich ein Gesamtbedarf in Höhe von $0,5 \text{ E/kg} \times 77,7 \text{ kg} = 38,85 \text{ E}$ bis $1,0 \text{ E/kg} \times 77,7 \text{ kg} = 77,7 \text{ E}$ pro Tag. Der Verbrauch pro Behandlungstag an langwirksamen Insulinanaloga im Rahmen der ICT entspricht demnach einer Spanne von $0,4 \times 38,85 \text{ E} = 15,54 \text{ E}$ bis $0,6 \times 77,7 \text{ E} = 46,62 \text{ E}$ pro Patient.

Der hieraus resultierende Jahresverbrauch in Höhe von 5.672,1 E bis 17.016,3 E je langwirksamen Insulinanalogon, wird mit jeweils 18,91 bis 56,72 Fertigpens, Zylinderampullen bzw. Patronen abgedeckt.

Jahresverbrauch von Humaninsulin [Bolusinsulin]

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

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

Jahresverbrauch von kurzwirksamen Insulinanaloga – Insulin aspart, Insulin glulisin (Apidra®), Insulin lispro

Bei der Anwendung einer ICT wird der basale Insulinbedarf durch ein kurzwirksames Insulin ergänzt. Bei einem Tagesbedarf in Höhe von 0,5 bis 1,0 IE/kg Körpergewicht und einer Abdeckung des Tagesbedarfs mit 40 % bis 60 % Basalinsulin, folgt eine Verabreichung von vis-a-vis 60 % bis 40 % Bolusinsulin. Dabei wird zur Vereinfachung eine IE eines kurzwirksamen Insulinanalogons mit einer IE Humaninsulin gleichgesetzt. Bei einem durchschnittlichen Körpergewicht in Höhe von 77,7 kg für einen Erwachsenen [11] ergibt sich ein Gesamtbedarf in Höhe von $0,5 \text{ E/kg} \times 77,7 \text{ kg} = 38,85 \text{ E}$ bis $1,0 \text{ E/kg} \times 77,7 \text{ kg} = 77,7 \text{ E}$ pro Tag. Der Verbrauch pro Behandlungstag an kurzwirksamen Insulinanaloga im Rahmen einer ICT entspricht demnach einer Spanne von $0,4 \times 38,85 \text{ E} = 15,54 \text{ E}$ bis $0,6 \times 77,7 \text{ E} = 46,62 \text{ E}$ pro Patient.

Es ergibt sich hieraus ein Jahresverbrauch in Höhe von 5.672,1 E bis 17.016,3 E je kurzwirksamen Insulinanalogon. Um den Jahresverbrauch zu decken, werden entsprechend 18,91 bis 56,72 Fertiggins bzw. Patronen benötigt.

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

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

Tabelle 3-8: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel: Insulin icodec		
Insulin icodec (Awiqli®)	AWIQLI 700 E/ml Injektionslösung im Fertigpen 2 × 1.050 E / 28 Nadeln 2 St 1.050 E PZN: 19373620 AVP: 136,06 €	127,15 € [2,00 € ^a ; 6,91 € ^b]
	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 € ^a ; 13,81 € ^b]
Kombinationspartner des zu bewertenden Arzneimittels		
Humaninsulin [Bolusinsulin]	HUMINSULIN Normal KwikPen Injektionslösung 10 St 300 IE PZN: 6922060 Festbetrag: 89,98 €	87,98 € [2,00 € ^a]
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Humaninsulin [Basalinsulin]	HUMINSULIN Basal NPH KwikPen Injektions suspension 10 St 300 IE PZN: 6922114 Festbetrag: 89,98 €	87,98 € [2,00 € ^a]
Insulin detemir (Levemir®)	LEVEMIR Penfill 100 Einheiten/ml Injektionslösung i.e. Zylinderampulle 10 St 300 E PZN: 3075518 AVP: 175,79 €	164,67 € [2,00 € ^a ; 9,12 € ^b]
Insulin glargin	SEMGLEE 100 E/ml Injektionslösung i.e. Fertigpen 10 St 300 E PZN: 13835048 AVP: 89,98 €	83,63 € [2,00 € ^a ; 4,35 € ^b]
Insulin degludec (Tresiba®)	TRESIBA 100 I.E./ml Injektionslösung i. e. Patrone Penfill 10 St 300 E PZN: 11695063 AVP: 103,88 €	96,76 € [2,00 € ^a ; 5,12 € ^b]

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
Humaninsulin [Bolusinsulin]	HUMINSULIN Normal KwikPen Injektionslösung 10 St 300 IE PZN: 6922060 Festbetrag: 89,98 €	87,98 € [2,00 € ^a]
Insulin aspart	KIRSTY 100 E/ml Injektionslösung i.e. Fertipen 10 St 300 E PZN: 18229766 AVP: 89,98 €	83,63 € [2,00 € ^a ; 4,35 € ^b]
Insulin glulisin (Apidra®)	APIDRA 100 E/ml Injektionslösung i.e. Patrone 10 St 300 E PZN: 5387647 AVP: 124,34 €	116,08 € [2,00 € ^a ; 6,26 € ^b]
Insulin lispro	INSULIN LISPRO Sanofi 100 E/ml Injektionslösung i.e. Patrone 10 St 300 E PZN: 12910612 AVP: 107,37 €	100,05 € [2,00 € ^a ; 5,32 € ^b]
<p>Stand Lauer-Taxe: 01.08.2024</p> <p>a: Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1a SGB V</p> <p>b: Summe der Herstellerabschläge nach § 130a SGB V</p> <p>AVP: Apothekenverkaufspreis; E: Einheiten; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; IE: Internationale Einheiten; NPH: Neutral-Protamin-Hagedorn; PZN: Pharmazentralnummer; St: Stück</p>		

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

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

Zu bewertendes Arzneimittel Insulin icodec (Awiqli®)

Die Preisinformationen des zu bewertenden Arzneimittels basieren auf den Angaben des festgelegten Abgabepreises des pharmazeutischen Unternehmers (ApU) zur Markteinführung². Der ApU für eine Packung Insulin icodec mit 2 Fertigpens à 1.050 E beträgt 98,66 €. Nach Berechnung des Apotheken- und Großhandelszuschlags beträgt der Apothekenverkaufspreis (AVP) inkl. 19 % Mehrwertsteuer auf Basis der derzeit gültigen Arzneimittelpreisverordnung (AMPreisV) für die Packung 136,06 €. Eine Packung Insulin icodec mit 2 Fertigpens à 2.100 E weist einen ApU von 197,32 € auf. Unter Berücksichtigung des Apotheken- und Großhandelszuschlags beträgt der AVP inkl. 19 % Mehrwertsteuer für diese Packung 260,80 €.

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

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

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

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

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

² Zum Zeitpunkt der Markteinführung (01.09.2024) ist die Packung mit der Pharmazentralnummer (PZN) 19281208 verfügbar. Die Packungen mit den PZN 19373620 und 19281177 werden voraussichtlich ab dem 01.10.2024 verfügbar sein.

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

Bei festbetragsgeregelten Arzneimitteln wurde der zugehörige Festbetrag auf Basis des AVP angesetzt. Für Humaninsulin [Basal- und Bolusinsulin] 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 für Humaninsulin [Basalinsulin] und Humaninsulin [Bolusinsulin] aufgrund der historisch festbetragsbedingten Preissenkungen bei keiner Pharmazentralnummer (PZN) ein Generikarabatt an. Daher wird es als sachgerecht angesehen, für die festbetragsgeregelten Humaninsuline [Basal- und Bolusinsulin] 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 T1DM 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], Humaninsulin [Bolusinsulin] sowie für die kurz- und langwirksamen Insulinanaloga wurden analog zu der Vorgehensweise des G-BA im Anwendungsgebiet T1DM Packungen mit 10 Fertigpens, Patronen bzw. Zylinderampullen à 300 E bzw. IE herangezogen [10]. Mit den in Tabelle 3-8 dargelegten Preisangaben wurden alle nachstehenden Kostenkalkulationen durchgeführt.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-9: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Population c: Erwachsene mit T1DM				
Zu bewertendes Arzneimittel: Insulin icodec + Humaninsulin [Bolusinsulin]^a				
Insulin icodec (Awiqli®)	Population c	Blutzuckerteststreifen	3 St pro Woche	156,3
		Lanzetten	3 St pro Woche	156,3
Humaninsulin [Bolusinsulin]	Population c	Blutzuckerteststreifen	21 St pro Woche	1.095
		Lanzetten	21 St pro Woche	1.095
		Einmalnadeln	21 St pro Woche	1.095

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie: ICT^b				
Humaninsulin [Basalinsulin] + Humaninsulin [Bolusinsulin]				
Humaninsulin [Basalinsulin]	Population c	Blutzuckerteststreifen	7 – 21 St pro Woche	365 – 1.095
		Lanzetten	7 – 21 St pro Woche	365 – 1.095
		Einmalnadeln	14 St pro Woche	730
Humaninsulin [Bolusinsulin]	Population c	Blutzuckerteststreifen	21 St pro Woche	1.095
		Lanzetten	21 St pro Woche	1.095
		Einmalnadeln	21 St pro Woche	1.095
Insulin detemir + Humaninsulin [Bolusinsulin]				
Insulin detemir (Levemir [®])	Population c	Blutzuckerteststreifen	7 – 21 St pro Woche	365 – 1.095
		Lanzetten	7 – 21 St pro Woche	365 – 1.095
		Einmalnadeln	7 – 14 St pro Woche	365 – 730
Humaninsulin [Bolusinsulin]	Population c	Blutzuckerteststreifen	21 St pro Woche	1.095
		Lanzetten	21 St pro Woche	1.095
		Einmalnadeln	21 St pro Woche	1.095
Insulin glargin + Humaninsulin [Bolusinsulin]				
Insulin glargin	Population c	Blutzuckerteststreifen	7 – 21 St pro Woche	365 – 1.095
		Lanzetten	7 – 21 St pro Woche	365 – 1.095
		Einmalnadeln	7 St pro Woche	365
Humaninsulin [Bolusinsulin]	Population c	Blutzuckerteststreifen	21 St pro Woche	1.095
		Lanzetten	21 St pro Woche	1.095
		Einmalnadeln	21 St pro Woche	1.095
Insulin degludec + Humaninsulin [Bolusinsulin]				
Insulin degludec (Tresiba [®])	Population c	Blutzuckerteststreifen	7 – 21 St pro Woche	365 – 1.095
		Lanzetten	7 – 21 St pro Woche	365 – 1.095
		Einmalnadeln	7 St pro Woche	365
Humaninsulin [Bolusinsulin]	Population c	Blutzuckerteststreifen	21 St pro Woche	1.095
		Lanzetten	21 St pro Woche	1.095
		Einmalnadeln	21 St pro Woche	1.095

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Humaninsulin [Basalinsulin] + Insulin aspart				
Humaninsulin [Basalinsulin]	Population c	Blutzuckerteststreifen	7 – 21 St pro Woche	365 – 1.095
		Lanzetten	7 – 21 St pro Woche	365 – 1.095
		Einmalnadeln	14 St pro Woche	730
Insulin aspart	Population c	Blutzuckerteststreifen	21 St pro Woche	1.095
		Lanzetten	21 St pro Woche	1.095
		Einmalnadeln	21 St pro Woche	1.095
Humaninsulin [Basalinsulin] + Insulin glulisin				
Humaninsulin [Basalinsulin]	Population c	Blutzuckerteststreifen	7 – 21 St pro Woche	365 – 1.095
		Lanzetten	7 – 21 St pro Woche	365 – 1.095
		Einmalnadeln	14 St pro Woche	730
Insulin glulisin (Apidra®)	Population c	Blutzuckerteststreifen	21 St pro Woche	1.095
		Lanzetten	21 St pro Woche	1.095
		Einmalnadeln	21 St pro Woche	1.095
Humaninsulin [Basalinsulin] + Insulin lispro				
Humaninsulin [Basalinsulin]	Population c	Blutzuckerteststreifen	7 – 21 St pro Woche	365 – 1.095
		Lanzetten	7 – 21 St pro Woche	365 – 1.095
		Einmalnadeln	14 St pro Woche	730
Insulin lispro	Population c	Blutzuckerteststreifen	21 St pro Woche	1.095
		Lanzetten	21 St pro Woche	1.095
		Einmalnadeln	21 St pro Woche	1.095
<p>a: Beispielhaft ist für das zu bewertende Arzneimittel im Rahmen der ICT die Kombinationstherapie aus Insulin icodec mit Humaninsulin [Bolusinsulin] aufgeführt.</p> <p>b: Beispielhaft ist auf Seiten der zVT im Rahmen der ICT die Kombinationstherapie aus lang- und kurzwirksamen Insulinen mit Humaninsulin aufgeführt.</p> <p>GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; ICT: Intensivierte konventionelle Insulintherapie (Intensified Conventional Therapy); St: Stück; T1DM: Typ 1 Diabetes mellitus; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie</p>				

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

Zusätzlich notwendige GKV-Kosten entstehen im Zusammenhang mit Leistungen, die direkt und unmittelbar mit der Anwendung des verordneten Arzneimittels stehen und zu Lasten der GKV abgerechnet werden. Angegeben sind zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in den entsprechenden Fach- oder Gebrauchsinformationen. Nicht einzubeziehen sind gemäß der GBA-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 Kombinationspartner und den Präparaten der zVT fallen regelhaft unterschiedlich an. Entsprechend sind diese zusätzlichen GKV-Leistungen in Tabelle 3-9 dargestellt und werden auch bei der Betrachtung der Jahrestherapiekosten berücksichtigt.

Für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zVT sind Blutzuckerteststreifen, Lanzetten sowie Einmalnadeln als zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu beachten. Bei einer ICT wird angenommen, dass die Patienten aufgrund ihrer Insulinresistenz vermehrt Insulininjektionen und damit verbunden mehr Kontrollen des Blutzuckerspiegels durchführen. Die Anzahl an Blutzuckerteststreifen, Lanzetten sowie Einmalnadeln orientieren sich entsprechend an den notwendigen Blutzuckerselbsttestungen und den Applikationshäufigkeiten von Insulin icodec (Awiqli®), Humaninsulin [Basalinsulin], Humaninsulin [Bolusinsulin] sowie den kurz- und langwirksamen Insulinaloga.

Im Rahmen der Behandlung von Menschen mit T1DM fallen zudem Kosten für Blutzuckermessgeräte sowie für Insulinpens an. Aufgrund der Chronizität der Indikation wird das Vorhandensein dieser Leistungen jedoch angenommen und bleibt im Rahmen der Kostenbetrachtung unberücksichtigt.

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

Die 1 × wöchentliche Applikation, einhergehend mit einer 3 × wöchentlichen Blutzuckertestung, des basalen Insulinalogons Insulin icodec wird im Therapieregime einer ICT berücksichtigt. Die insgesamt 3 Blutzuckertestungen pro Woche, jeweils an den beiden Tagen vor und an dem Tag der wöchentlichen Injektion, bestimmen die wöchentlich zu verabreichende Dosis von Insulin icodec [1]. Weitere Blutzuckertestungen haben aufgrund der langen Halbwertszeit von Insulin icodec keine Relevanz. Die Annahme hinsichtlich der Anzahl an Blutzuckertestungen folgt damit dem Vorgehen im ONWARDS-Studienprogramm. Einmalnadeln für den Gebrauch des Insulin icodec Fertipens sind im Packungsumfang integriert. Kosten für Einmalnadeln für die Applikation von Insulin icodec entstehen der GKV somit nicht. Daher fallen für Insulin icodec als Teil einer ICT als zusätzlich notwendige GKV-Leistungen insgesamt lediglich je 3 Blutzuckerteststreifen und Lanzetten pro Woche an.

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

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

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

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

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

Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen für langwirksame Insulinanaloga und Humaninsulin [Bolusinsulin] im Rahmen einer ICT

Im Rahmen einer ICT werden Insulin degludec und Insulin glargin 1 × täglich appliziert [4, 7]. Für Insulin detemir wird hingegen eine 1 bis 2 × tägliche Gabe empfohlen [3]. Die Kontrolle des Blutzuckerspiegels erfolgt für alle langwirksamen Insulinanaloga 1 bis 3 × täglich, unabhängig von der Applikationshäufigkeit. Bei einer ICT werden die langwirksamen Insulinanaloga in Kombination mit einem kurzwirksamen Insulin, z. B. Humaninsulin [Bolusinsulin] verabreicht. Hierbei ist eine mahlzeitenbezogene Gabe vorgesehen, sodass eine 3 × tägliche Blutzuckertestung sowie Applikation erfolgt.

Daraus resultiert ein Tagesbedarf von jeweils 4 bis 6 verordnungsfähigen Blutzuckerteststreifen und Lanzetten bzw. ein Wochenbedarf in Höhe von jeweils 28 bis 42 Stück. Aufgrund der unterschiedlichen Applikationshäufigkeit der langwirksamen Insulinanaloga werden 4 Einmalnadeln täglich bzw. 28 Einmalnadeln pro Woche im Rahmen einer ICT mit Insulin degludec oder Insulin glargin und 4 bis 5 Einmalnadeln täglich bzw. 28 bis 35 Einmalnadeln pro Woche im Rahmen einer ICT mit Insulin detemir benötigt.

Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen für kurzwirksame Insulinanaloge und Humaninsulin [Basalinsulin] im Rahmen einer ICT

Es wird eine 2 × tägliche Applikation des Humaninsulins [Basalinsulin] als Teil einer ICT angenommen. Dabei ist eine 1 bis 3 × tägliche Kontrolle des Blutzuckerspiegels erforderlich. Zusätzlich wird im Rahmen einer ICT zu den Mahlzeiten ein kurzwirksames Insulinanalogon verabreicht [5, 6, 8]. Entsprechend sind eine 3 × tägliche Blutzuckertestung sowie Applikation notwendig.

Insgesamt ergibt sich somit ein Tagesbedarf in Höhe von jeweils 4 bis 6 verordnungsfähigen Blutzuckerteststreifen und Lanzetten bzw. ein Wochenbedarf in Höhe von jeweils 28 bis 42 Stück. Durch die prandiale Gabe der kurzwirksamen Insulinanaloge und der zusätzlichen 2 × täglichen Verabreichung von Humaninsulin [Basalinsulin] ergeben sich zusätzlich notwendige GKV-Kosten für insgesamt 5 Einmalnadeln pro Tag bzw. 35 Einmalnadeln pro Woche.

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

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

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

Therapie- regime	Einzelkompo- nenten der Therapie ^a	Blutzuckertest- streifen (wöchentlich)		Lanzetten (wöchentlich)		Einmalnadeln (wöchentlich)	
		Unter- grenze ^b	Ober- grenze ^b	Unter- grenze ^b	Ober- grenze ^b	Unter- grenze ^b	Ober- grenze ^b
Population c: Erwachsene mit T1DM							
Zu bewertendes Arzneimittel + Kombinations- partner ^c	Insulin icodec	3 St	3 St	3 St	3 St	0 St	0 St
	Humaninsulin [Bolusinsulin]	21 St	21 St	21 St	21 St	21 St	21 St
	Summe	24 St	24 St	24 St	24 St	21 St	21 St
Zweckmäßige Vergleichs- therapie ^d	Humaninsulin [Basalinsulin] + Humaninsulin [Bolusinsulin]						
	Humaninsulin [Basalinsulin]	7 St	21 St	7 St	21 St	14 St	14 St
	Humaninsulin [Bolusinsulin]	21 St	21 St	21 St	21 St	21 St	21 St
	Summe	28 St	42 St	28 St	42 St	35 St	35 St
	Differenz der zGKV-Leistungen^e	4 St	18 St	4 St	18 St	14 St	14 St
	Insulin detemir + Humaninsulin [Bolusinsulin]						
	Insulin detemir	7 St	21 St	7 St	21 St	7 St	14 St
	Humaninsulin [Bolusinsulin]	21 St	21 St	21 St	21 St	21 St	21 St
	Summe	28 St	42 St	28 St	42 St	28 St	35 St
	Differenz der zGKV-Leistungen^e	4 St	18 St	4 St	18 St	7 St	14 St
	Insulin glargin + Humaninsulin [Bolusinsulin]						
	Insulin glargin	7 St	21 St	7 St	21 St	7 St	7 St
	Humaninsulin [Bolusinsulin]	21 St	21 St	21 St	21 St	21 St	21 St
	Summe	28 St	42 St	28 St	42 St	28 St	28 St
	Differenz der zGKV-Leistungen^e	4 St	18 St	4 St	18 St	7 St	7 St
	Insulin degludec + Humaninsulin [Bolusinsulin]						
	Insulin degludec	7 St	21 St	7 St	21 St	7 St	7 St
Humaninsulin [Bolusinsulin]	21 St	21 St	21 St	21 St	21 St	21 St	
Summe	28 St	42 St	28 St	42 St	28 St	28 St	
Differenz der zGKV-Leistungen^e	4 St	18 St	4 St	18 St	7 St	7 St	

Therapie- regime	Einzelkomponenten der Therapie ^a	Blutzuckertest- streifen (wöchentlich)		Lanzetten (wöchentlich)		Einmalnadeln (wöchentlich)	
		Unter- grenze ^b	Ober- grenze ^b	Unter- grenze ^b	Ober- grenze ^b	Unter- grenze ^b	Ober- grenze ^b
Humaninsulin [Basalinsulin] + Insulin aspart							
	Humaninsulin [Basalinsulin]	7 St	21 St	7 St	21 St	14 St	14 St
	Insulin aspart	21 St	21 St	21 St	21 St	21 St	21 St
	Summe	28 St	42 St	28 St	42 St	35 St	35 St
	Differenz der zGKV-Leistungen^e	4 St	18 St	4 St	18 St	14 St	14 St
Humaninsulin [Basalinsulin] + Insulin glulisin							
	Humaninsulin [Basalinsulin]	7 St	21 St	7 St	21 St	14 St	14 St
	Insulin glulisin	21 St	21 St	21 St	21 St	21 St	21 St
	Summe	28 St	42 St	28 St	42 St	35 St	35 St
	Differenz der zGKV-Leistungen^e	4 St	18 St	4 St	18 St	14 St	14 St
Humaninsulin [Basalinsulin] + Insulin lispro							
	Humaninsulin [Basalinsulin]	7 St	21 St	7 St	21 St	14 St	14 St
	Insulin lispro	21 St	21 St	21 St	21 St	21 St	21 St
	Summe	28 St	42 St	28 St	42 St	35 St	35 St
	Differenz der zGKV-Leistungen^e	4 St	18 St	4 St	18 St	14 St	14 St

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 ist für das zu bewertende Arzneimittel im Rahmen der ICT die Kombinationstherapie aus Insulin icodec mit Humaninsulin [Bolusinsulin] aufgeführt.

d: Beispielhaft ist auf Seiten der zVT im Rahmen der ICT die Kombinationstherapie aus lang- und kurzwirksamen Insulinen mit Humaninsulin aufgeführt.

e: Die Differenz der zGKV-Leistungen ergibt sich aus der jeweiligen Gegenüberstellung der Summe an zGKV-Leistungen auf Seiten der beispielhaft dargestellten Kombinationstherapie aus Insulin icodec und Humaninsulin [Bolusinsulin] sowie der Summe an zGKV-Leistungen auf Seiten der Kombinationstherapien aus langwirksamen Insulinanaloga und Humaninsulin [Bolusinsulin] sowie Humaninsulin [Basalinsulin] und kurzwirksamen Insulinanaloga.

GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; ICT: Intensivierte konventionelle Insulintherapie (Intensified Conventional Therapy); St: Stück; T1DM: Typ 1 Diabetes mellitus zGKV-Leistungen: zusätzlich notwendige GKV-Leistungen; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie

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

Für Population c (Erwachsene mit T1DM) werden im Rahmen der Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel jeweils 4 bis 18 Blutzuckerteststreifen und Lanzetten sowie 7 bis 14 Einmalnadeln pro Woche weniger verbraucht als bei der Anwendung der zVT.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-9 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-11: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

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

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

Tabelle 3-11 listet die Kosten pro Einheit für jede zu berücksichtigende zusätzlich notwendige GKV-Leistung auf. Berücksichtigt wurden analog zu den Angaben in den Tragenden Gründen zum G-BA-Beschluss zur frühen Nutzenbewertung von Dapagliflozin 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 3-12 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-9 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-11 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Population c: Erwachsene mit T1DM			
Zu bewertendes Arzneimittel: Insulin icodec + Humaninsulin [Bolusinsulin]^a			
Insulin icodec (Awiqli [®]) + Humaninsulin [Bolusinsulin]	Population c	Blutzuckerteststreifen	449,22 €
		Lanzetten	26,28 €
		Einmalnadeln	142,35 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie: ICT^b			
Humaninsulin [Basalinsulin] + Humaninsulin [Bolusinsulin]			
Humaninsulin [Basalinsulin] + Humaninsulin [Bolusinsulin]	Population c	Blutzuckerteststreifen	524,15 € – 786,22 €
		Lanzetten	30,67 € – 46,00 €
		Einmalnadeln	237,25 €
Insulin detemir + Humaninsulin [Bolusinsulin]			
Insulin detemir (Levemir [®]) + Humaninsulin [Bolusinsulin]	Population c	Blutzuckerteststreifen	524,15 € – 786,22 €
		Lanzetten	30,67 € – 46,00 €
		Einmalnadeln	189,80 € – 237,25 €
Insulin glargin + Humaninsulin [Bolusinsulin]			
Insulin glargin + Humaninsulin [Bolusinsulin]	Population c	Blutzuckerteststreifen	524,15 € – 786,22 €
		Lanzetten	30,67 € – 46,00 €
		Einmalnadeln	189,80 €

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
Insulin degludec + Humaninsulin [Bolusinsulin]			
Insulin degludec (Tresiba®) + Humaninsulin [Bolusinsulin]	Population c	Blutzuckerteststreifen	524,15 € – 786,22 €
		Lanzetten	30,67 € – 46,00 €
		Einmalnadeln	189,80 €
Humaninsulin [Basalinsulin] + Insulin aspart			
Humaninsulin [Basalinsulin] + Insulin aspart	Population c	Blutzuckerteststreifen	524,15 € – 786,22 €
		Lanzetten	30,67 € – 46,00 €
		Einmalnadeln	237,25 €
Humaninsulin [Basalinsulin] + Insulin glulisin			
Humaninsulin [Basalinsulin] + Insulin glulisin (Apidra®)	Population c	Blutzuckerteststreifen	524,15 € – 786,22 €
		Lanzetten	30,67 € – 46,00 €
		Einmalnadeln	237,25 €
Humaninsulin [Basalinsulin] + Insulin lispro			
Humaninsulin [Basalinsulin] + Insulin lispro	Population c	Blutzuckerteststreifen	524,15 € – 786,22 €
		Lanzetten	30,67 € – 46,00 €
		Einmalnadeln	237,25 €
<p>a: Beispielhaft ist für das zu bewertende Arzneimittel im Rahmen der ICT die Kombinationstherapie aus Insulin icodec mit Humaninsulin [Bolusinsulin] aufgeführt.</p> <p>b: Beispielhaft ist auf Seiten der zVT im Rahmen der ICT die Kombinationstherapie aus lang- und kurzwirksamen Insulinen mit Humaninsulin aufgeführt.</p> <p>GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; ICT: Intensivierte konventionelle Insulintherapie (Intensified Conventional Therapy); T1DM: Typ 1 Diabetes mellitus; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie</p>			

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

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

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

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Jahresdurchschnittsverbrauch	Packungsinhalt	Benötigte Packungen pro Jahr ^a	GKV-Preis pro Packung	GKV-relevante Arzneimittelkosten pro Jahr
Population c: Erwachsene mit T1DM					
Zu bewertendes Arzneimittel: Insulin icodec + Humaninsulin [Bolusinsulin]^b					
<i>ICT – Gesamtinsulinbedarf 0,5 IE/kg – 1,0 IE/kg pro Tag, aufgeteilt auf 40 % Basal- und 60 % Bolusinsulin</i>					
Insulin icodec (Awiqli®)	5,4 PEN ^d	2 St	2,7	127,15 € – 244,99 €	343,15 € – 661,17 €
Humaninsulin [Bolusinsulin]	28,36 – 56,72 PEN	10 St	2,84 – 5,67	87,98 €	249,52 € – 499,03 €
Summe:					592,67 € – 1.160,20 €
<i>ICT – Gesamtinsulinbedarf 0,5 IE/kg – 1,0 IE/kg pro Tag, aufgeteilt auf 60 % Basal- und 40 % Bolusinsulin</i>					
Insulin icodec (Awiqli®)	8,1 PEN ^d	2 St	4,05	127,15 € – 244,99 €	514,72 € – 991,76 €
Humaninsulin [Bolusinsulin]	18,91 – 37,81 PEN	10 St	1,89 – 3,78	87,98 €	166,34 € – 332,69 €
Summe:					681,06 € – 1.324,45 €
Spanne über die Summen:					592,67 € – 1.324,45 €

³ 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 ^a	GKV-Preis pro Packung	GKV-relevante Arzneimittelkosten pro Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie: ICT^c					
Humaninsulin [Basalinsulin] + Humaninsulin [Bolusinsulin]					
<i>ICT – Gesamtinsulinbedarf 0,5 IE/kg – 1,0 IE/kg pro Tag, aufgeteilt auf 40 % Basal- und 60 % Bolusinsulin</i>					
Humaninsulin [Basalinsulin]	18,91 – 37,81 PEN	10 St	1,89 – 3,78	87,98 €	166,34 € – 332,69 €
Humaninsulin [Bolusinsulin]	28,36 – 56,72 PEN	10 St	2,84 – 5,67	87,98 €	249,52 € – 499,03 €
Summe:					415,86 € – 831,72 €
<i>ICT – Gesamtinsulinbedarf 0,5 IE/kg – 1,0 IE/kg pro Tag, aufgeteilt auf 60 % Basal- und 40 % Bolusinsulin</i>					
Humaninsulin [Basalinsulin]	28,36 – 56,72 PEN	10 St	2,84 – 5,67	87,98 €	249,52 € – 499,03 €
Humaninsulin [Bolusinsulin]	18,91 – 37,81 PEN	10 St	1,89 – 3,78	87,98 €	166,34 € – 332,69 €
Summe:					415,86 € – 831,72 €
Spanne über die Summen:					415,86 € – 831,72 €
Insulin detemir + Humaninsulin [Bolusinsulin]					
<i>ICT – Gesamtinsulinbedarf 0,5 IE/kg – 1,0 IE/kg pro Tag, aufgeteilt auf 40 % Basal- und 60 % Bolusinsulin</i>					
Insulin detemir (Levemir [®])	18,91 – 37,81 ZAM	10 St	1,89 – 3,78	164,67 €	311,34 € – 622,68 €
Humaninsulin [Bolusinsulin]	28,36 – 56,72 PEN	10 St	2,84 – 5,67	87,98 €	249,52 € – 499,03 €
Summe:					560,86 € – 1.121,71 €
<i>ICT – Gesamtinsulinbedarf 0,5 IE/kg – 1,0 IE/kg pro Tag, aufgeteilt auf 60 % Basal- und 40 % Bolusinsulin</i>					
Insulin detemir (Levemir [®])	28,36 – 56,72 ZAM	10 St	2,84 – 5,67	164,67 €	467,01 € – 934,02 €
Humaninsulin [Bolusinsulin]	18,91 – 37,81 PEN	10 St	1,89 – 3,78	87,98 €	166,34 € – 332,69 €
Summe:					633,35 € – 1.266,71 €
Spanne über die Summen:					560,86 € – 1.266,71 €
Insulin glargin + Humaninsulin [Bolusinsulin]					
<i>ICT – Gesamtinsulinbedarf 0,5 IE/kg – 1,0 IE/kg pro Tag, aufgeteilt auf 40 % Basal- und 60 % Bolusinsulin</i>					
Insulin glargin	18,91 – 37,81 PEN	10 St	1,89 – 3,78	83,63 €	158,12 € – 316,24 €
Humaninsulin [Bolusinsulin]	28,36 – 56,72 PEN	10 St	2,84 – 5,67	87,98 €	249,52 € – 499,03 €
Summe:					407,64 € – 815,27 €

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Jahresdurchschnittsverbrauch	Packungsinhalt	Benötigte Packungen pro Jahr ^a	GKV-Preis pro Packung	GKV-relevante Arzneimittelkosten pro Jahr
<i>ICT – Gesamtinsulinbedarf 0,5 IE/kg – 1,0 IE/kg pro Tag, aufgeteilt auf 60 % Basal- und 40 % Bolusinsulin</i>					
Insulin glargin	28,36 – 56,72 PEN	10 St	2,84 – 5,67	83,63 €	237,18 € – 474,36 €
Humaninsulin [Bolusinsulin]	18,91 – 37,81 PEN	10 St	1,89 – 3,78	87,98 €	166,34 € – 332,69 €
Summe:					403,52 € – 807,05 €
Spanne über die Summen:					403,52 € – 815,27 €
Insulin degludec + Humaninsulin [Bolusinsulin]					
<i>ICT – Gesamtinsulinbedarf 0,5 IE/kg – 1,0 IE/kg pro Tag, aufgeteilt auf 40 % Basal- und 60 % Bolusinsulin</i>					
Insulin degludec (Tresiba [®])	18,91 – 37,81 Patronen	10 St	1,89 – 3,78	96,76 €	182,94 € – 365,89 €
Humaninsulin [Bolusinsulin]	28,36 – 56,72 PEN	10 St	2,84 – 5,67	87,98 €	249,52 € – 499,03 €
Summe:					432,46 € – 864,92 €
<i>ICT – Gesamtinsulinbedarf 0,5 IE/kg – 1,0 IE/kg pro Tag, aufgeteilt auf 60 % Basal- und 40 % Bolusinsulin</i>					
Insulin degludec (Tresiba [®])	28,36 – 56,72 Patronen	10 St	2,84 – 5,67	96,76 €	274,42 € – 548,83 €
Humaninsulin [Bolusinsulin]	18,91 – 37,81 PEN	10 St	1,89 – 3,78	87,98 €	166,34 € – 332,69 €
Summe:					440,76 € – 881,52 €
Spanne über die Summen:					432,46 € – 881,52 €
Humaninsulin [Basalinsulin] + Insulin aspart					
<i>ICT – Gesamtinsulinbedarf 0,5 IE/kg – 1,0 IE/kg pro Tag, aufgeteilt auf 40 % Basal- und 60 % Bolusinsulin</i>					
Humaninsulin [Basalinsulin]	18,91 – 37,81 PEN	10 St	1,89 – 3,78	87,98 €	166,34 € – 332,69 €
Insulin aspart	28,36 – 56,72 PEN	10 St	2,84 – 5,67	83,63 €	237,18 € – 474,36 €
Summe:					403,52 € – 807,05 €
<i>ICT – Gesamtinsulinbedarf 0,5 IE/kg – 1,0 IE/kg pro Tag, aufgeteilt auf 60 % Basal- und 40 % Bolusinsulin</i>					
Humaninsulin [Basalinsulin] +	28,36 – 56,72 PEN	10 St	2,84 – 5,67	87,98 €	249,52 € – 499,03 €
Insulin aspart	18,91 – 37,81 PEN	10 St	1,89 – 3,78	83,63 €	158,12 € – 316,24 €
Summe:					407,64 € – 815,27 €
Spanne über die Summen:					403,52 € – 815,27 €

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Jahresdurchschnittsverbrauch	Packungsinhalt	Benötigte Packungen pro Jahr ^a	GKV-Preis pro Packung	GKV-relevante Arzneimittelkosten pro Jahr
Humaninsulin [Basalinsulin] + Insulin glulisin					
<i>ICT – Gesamtinsulinbedarf 0,5 IE/kg – 1,0 IE/kg pro Tag, aufgeteilt auf 40 % Basal- und 60 % Bolusinsulin</i>					
Humaninsulin [Basalinsulin]	18,91 – 37,81 PEN	10 St	1,89 – 3,78	87,98 €	166,34 € – 332,69 €
Insulin glulisin (Apidra®)	28,36 – 56,72 Patronen	10 St	2,84 – 5,67	116,08 €	329,21 € – 658,42 €
Summe:					495,55 € – 991,11 €
<i>ICT – Gesamtinsulinbedarf 0,5 IE/kg – 1,0 IE/kg pro Tag, aufgeteilt auf 60 % Basal- und 40 % Bolusinsulin</i>					
Humaninsulin [Basalinsulin]	28,36 – 56,72 PEN	10 St	2,84 – 5,67	87,98 €	249,52 € – 499,03 €
Insulin glulisin (Apidra®)	18,91 – 37,81 Patronen	10 St	1,89 – 3,78	116,08 €	219,47 € – 438,94 €
Summe:					468,99 € – 937,97 €
Spanne über die Summen:					468,99 € – 991,11 €
Humaninsulin [Basalinsulin] + Insulin lispro					
<i>ICT – Gesamtinsulinbedarf 0,5 IE/kg – 1,0 IE/kg pro Tag, aufgeteilt auf 40 % Basal- und 60 % Bolusinsulin</i>					
Humaninsulin [Basalinsulin]	18,91 – 37,81 PEN	10 St	1,89 – 3,78	87,98 €	166,34 € – 332,69 €
Insulin lispro	28,36 – 56,72 Patronen	10 St	2,84 – 5,67	100,05 €	283,75 € – 567,49 €
Summe:					450,09 € – 900,18 €
<i>ICT – Gesamtinsulinbedarf 0,5 IE/kg – 1,0 IE/kg pro Tag, aufgeteilt auf 60 % Basal- und 40 % Bolusinsulin</i>					
Humaninsulin [Basalinsulin]	28,36 – 56,72 PEN	10 St	2,84 – 5,67	87,98 €	249,52 € – 499,03 €
Insulin lispro	18,91 – 37,81 Patronen	10 St	1,89 – 3,78	100,05 €	189,16 € – 378,33 €
Summe:					438,68 € – 877,36 €
Spanne über die Summen:					438,68 € – 900,18 €
<p>a: Dargestellt ist jeweils die auf 2 Nachkommastellen gerundete Anzahl an Packungen. Die Berechnung der Arzneimittelkosten erfolgt jedoch mit der ungerundeten Anzahl an Packungen.</p> <p>b: Beispielhaft ist für das zu bewertende Arzneimittel im Rahmen der ICT die Kombinationstherapie aus Insulin icodec mit Humaninsulin [Bolusinsulin] aufgeführt.</p> <p>c: Beispielhaft ist auf Seiten der zVT im Rahmen der ICT die Kombinationstherapie aus lang- und kurzwirksamen Insulinen mit Humaninsulin aufgeführt.</p> <p>d: Der Jahresverbrauch von Insulin icodec wird in der unteren (oberen) Dosierungsspanne durch Fertipens mit einer Wirkstärke von 1.050 E (2.100 E) abgebildet.</p> <p>GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; ICT: Intensivierte konventionelle Insulintherapie (Intensified Conventional Therapy); PEN: Fertipens; St: Stück; T1DM: Typ 1 Diabetes mellitus; ZAM: Zylinderampulle;</p>					

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Jahresdurchschnittsverbrauch	Packungsinhalt	Benötigte Packungen pro Jahr ^a	GKV-Preis pro Packung	GKV-relevante Arzneimittelkosten pro Jahr
zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie					

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

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe	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
Population c: Erwachsene mit T1DM					
Zu bewertendes Arzneimittel: Insulin icodec + Humaninsulin [Bolusinsulin]^a					
Insulin icodec (Awiqli®)	Population c	343,15 € – 991,76 €	59,39 €	-	402,54 € – 1.051,15 €
Humaninsulin [Bolusinsulin]	Population c	249,52 € – 332,69 €	558,46 €	-	807,98 € – 891,15 €
Summe:					1.210,52 € – 1.942,30 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie: ICT^b					
Humaninsulin [Basalinsulin] + Humaninsulin [Bolusinsulin]					
Humaninsulin [Basalinsulin] + Humaninsulin [Bolusinsulin]	Population c	415,86 € – 831,72 €	792,07 € – 1.069,47 €	-	1.207,93 € – 1.901,19 €

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe	Arznei-mittelkosten 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 €	Jahres-therapiekosten pro Patient in Euro
Insulin detemir + Humaninsulin [Bolusinsulin]					
Insulin detemir (Levemir®) + Humaninsulin [Bolusinsulin]	Population c	560,86 € – 1.266,71 €	744,62 € – 1.069,47 €	-	1.305,48 € – 2.336,18 €
Insulin glargin + Humaninsulin [Bolusinsulin]					
Insulin glargin + Humaninsulin [Bolusinsulin]	Population c	403,52 € – 815,27 €	744,62 € – 1.022,02 €	-	1.148,14 € – 1.837,29 €
Insulin degludec + Humaninsulin [Bolusinsulin]					
Insulin degludec (Tresiba®) + Humaninsulin [Bolusinsulin]	Population c	432,46 € – 881,52 €	744,62 € – 1.022,02 €	-	1.177,08 € – 1.903,54 €
Humaninsulin [Basalinsulin] + Insulin aspart					
Humaninsulin [Basalinsulin] + Insulin aspart	Population c	403,52 € – 815,27 €	792,07 € – 1.069,47 €	-	1.195,59 € – 1.884,74 €
Humaninsulin [Basalinsulin] + Insulin glulisin					
Humaninsulin [Basalinsulin] + Insulin glulisin (Apidra®)	Population c	468,99 € – 991,11 €	792,07 € – 1.069,47 €	-	1.261,06 € – 2.060,58 €
Humaninsulin [Basalinsulin] + Insulin lispro					
Humaninsulin [Basalinsulin] + Insulin lispro	Population c	438,68 € – 900,18 €	792,07 € – 1.069,47 €	-	1.230,75 € – 1.969,65 €
<p>a: Beispielhaft ist für das zu bewertende Arzneimittel im Rahmen der ICT die Kombinationstherapie aus Insulin icodec mit Humaninsulin [Bolusinsulin] aufgeführt.</p> <p>b: Beispielhaft ist auf Seiten der zVT im Rahmen der ICT die Kombinationstherapie aus lang- und kurzwirksamen Insulinen mit Humaninsulin aufgeführt.</p> <p>GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; ICT: Intensivierte konventionelle Insulintherapie (Intensified Conventional Therapy); T1DM: Typ 1 Diabetes mellitus; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie</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 der Zielpopulationen c von Insulin icodec (Erwachsene mit T1DM) liegen bisher nicht vor. Der Versorgungsanteil kann aber anhand der folgenden Kriterien, die anschließend näher ausgeführt werden, abgeschätzt werden:

- Patientenzahlen in der Zielpopulation von Insulin icodec,
- aktuelle Versorgungssituation der Patienten in der Zielpopulation von Insulin icodec,
- Anteile der Patienten mit Kontraindikation,
- Anteile der Therapieabbrüche mit Insulin icodec,
- Patientenpräferenzen und
- Versorgungsbereich.

Patientenzahlen in den Zielpopulationen von Insulin icodec

Die Anzahl der Erwachsenen mit T1DM in der GKV, die mit Basal- und Bolusinsulin behandelt werden, beträgt 161.737 (Tabelle 3-2).

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 S3-Leitlinie T1DM [9]. Insulin icodec stellt eine Therapieoption für Erwachsene mit T1DM dar, die ihr bisheriges Basalinsulin im Rahmen einer ICT wechseln wollen oder müssen, wenn ein eindeutiger Nutzen von einer 1 × wöchentlichen Dosierung erwartet wird. Für Menschen mit neu diagnostiziertem T1DM liegen bisher keine Daten vor.

Derzeit stehen neben Insulin icodec verschiedene Basalinsuline (NPH-Insulin als Humaninsulin, Insulin glargin, Insulin degludec und Insulin detemir als Analoga) zur Verfügung. Im Vergleich zu den anderen Präparaten ist Insulin icodec das erste zugelassene Basalinsulin, das nur 1 × wöchentlich verabreicht werden muss [1]. Mit einer einzigen subkutanen Injektion deckt Insulin icodec somit den Bedarf an Basalinsulin für eine ganze Woche. Das Therapieregime der ICT kann somit vereinfacht werden – zumindest das Basalinsulin muss statt 1 bis 2 × täglich nur noch 1 × wöchentlich (52 gegenüber mindestens 365 Injektionen pro Jahr) injiziert werden. Die Komplexität der Insulintherapie wird somit reduziert. Dadurch hat Insulin icodec das Potenzial, die Therapieadhärenz und -persistenz zu erhöhen und das Risiko von diabetesassoziierten Komplikationen und Ketoazidosen zu reduzieren. Novo Nordisk sieht Insulin icodec nicht als standardmäßige Therapie für Menschen mit T1DM, da es primär für Menschen mit T2DM entwickelt wurde. Jedoch ist anzunehmen, dass Insulin icodec für einen Teil der Patienten der Zielpopulation c (Erwachsene mit T1DM) 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 [1]. In der für das vorliegende Dossier relevanten Zulassungsstudie ONWARDS 6 traten im Studienarm mit Insulin icodec bei 36 und im Studienarm mit Insulin degludec bei 41 Patienten Hypersensitivitäten auf (12,4 % bzw. 14,0 %) [13]. Im Interventionsarm und im Vergleichsarm gab es 3 bzw. 1 schwere Hypersensitivitäten und im Vergleichsarm trat 1 schwerwiegender Fall auf. Pro Studienarm trat 1 Fall systemischer Hypersensitivität auf. Keiner der genannten Fälle führte zum Therapieabbruch. Der Anteil der Patienten mit Kontraindikationen für Insulin icodec wird insgesamt als vergleichbar mit bisher verfügbaren Insulinen eingeschätzt.

Anteile der Therapieabbrüche mit Insulin icodec

In ONWARDS 6 wurden 28 Therapieabbrüche (9,7 % der Patienten) mit Insulin icodec und 14 Therapieabbrüche (4,8 % der Patienten) mit Insulin degludec 100 E/ml berichtet [13]. In der Praxis wird der Anteil an Therapieabbrüchen insgesamt als vergleichbar mit anderen Basalinsulinen eingeschätzt (zur weiteren Einschätzung siehe auch Modul 4 C).

Patientenpräferenzen

Novo Nordisk betrachtet Insulin icodec nicht als standardmäßige Therapie für Patienten mit T1DM. Jedoch ist zu erwarten, dass einige Patienten mit T1DM von der 1 × wöchentlichen Gabe von Insulin icodec (52 Injektionen Insulin icodec pro Jahr gegenüber mindestens 365 Injektionen bei 1 bis 2 × täglich verabreichten Basalinsulinen) und der somit geringeren Therapiekomplexität und -belastung profitieren.

Seltener Injektionen wirken sich neben dem geringeren Behandlungsaufwand auch ökologisch positiv aus. Im Gegensatz zu täglich anzuwendenden Basalinsulinen kann der CO₂-Fußabdruck durch das wöchentlich anzuwendende Insulin icodec um mehr als ein Viertel reduziert werden. So könnten bei der Verwendung von Insulin icodec durch 1.000 Patienten im Jahr bis zu 540 kg Plastik, bzw. pro Patient je nach Insulinverbrauch pro Jahr 13 bis 48 Fertigpens eingespart werden (6 bis 9 Fertigpens mit Insulin icodec statt 19 bis 57 Fertigpens bei täglich anzuwendendem Basalinsulin, auf ganze Fertigpens aufgerundet entsprechend Tabelle 3-13). Insulin icodec hat somit einen kleineren ökologischen Fußabdruck als andere Basalinsuline. Es ist zu erwarten, dass das Umweltbewusstsein in der Bevölkerung und somit auch bei Menschen mit T1DM 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 Erwachsene mit T1DM eingesetzt und nur in Ausnahmefällen stationär. Zur Wirksamkeit und Sicherheit von Insulin icodec bei Insulin-naiven Erwachsenen mit neu diagnostiziertem T1DM, der meist stationär behandelt wird, liegen keine Daten vor.

Die Insulintherapie bei T1DM wird zumeist vom Diabetologen sowie weiteren Fachkräften (Diabetesberater) betreut. Die Patienten injizieren sich die Insuline entsprechend Aufklärung und Schulung selbst bzw. werden von Hilfspersonen (Angehörigen oder Pflegekräften) unterstützt. Bei den Patienten, die auf Hilfspersonen angewiesen sind, würde sich der therapeutische und pflegerische Aufwand durch die nur 1 × wöchentliche Injektion des Basalinsulins Insulin icodec reduzieren, da die tägliche bedtime-Gabe des Basalinsulins entfällt.

Fazit zu den Versorgungsanteilen

Insulin icodec stellt eine Therapieoption für Erwachsene mit T1DM dar, die ihr bisheriges Basalinsulin im Rahmen einer ICT wechseln wollen oder müssen. Für Insulin-naive Menschen mit neu diagnostiziertem T1DM liegen bisher keine Daten vor.

Das einzusetzende Insulin wird von Patient und Arzt gemeinsam ausgewählt. Es ist anzunehmen, dass Insulin icodec für einen Teil der Patienten in der Zielpopulation das vorzugsweise einzusetzende Basalinsulin ist, da durch den verminderten Behandlungsaufwand die individuellen Therapieziele voraussichtlich bestmöglich erreicht werden können. Außerdem könnten sich insbesondere umweltbewusste Patienten und Ärzte für die Insulintherapie mit Insulin icodec entscheiden. Der Anteil der Patienten mit Kontraindikation oder Therapieabbrüchen ist insgesamt als vergleichbar mit anderen Basalinsulinen einzuschätzen.

Novo Nordisk geht davon aus, dass Insulin icodec hauptsächlich bei der Behandlung von T2DM eingesetzt wird. Dennoch können auch Menschen mit T1DM, bei denen ein eindeutiger Nutzen von einer 1 × wöchentlichen Dosierung erwartet wird, profitieren. Die Stellung in der Versorgung 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 6 und Modul 4 C.

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. Novo Nordisk A/S (2024): Awiqli[®] 700 Einheiten/ml Injektionslösung im Fertigpen; Fachinformation. Stand: 05/2024 [Zugriff: 01.09.2024]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. Lilly Deutschland GmbH (2015): Huminsulin[®]; Fachinformation. Stand: 11/2023 [Zugriff: 03.06.2024]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
3. Novo Nordisk A/S (2004): Levemir[®]; Fachinformation. Stand: 04/2021 [Zugriff: 07.02.2024]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
4. Novo Nordisk A/S (2013): Tresiba[®]; Fachinformation. Stand: 02/2024 [Zugriff: 04.06.2024]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
5. Sanofi Winthrop Industrie (2017): Insulin lispro Sanofi[®]; Fachinformation. Stand: 12/2022 [Zugriff: 07.02.2024]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
6. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (2004): Apidra[®]; Fachinformation. Stand: 07/2020 [Zugriff: 07.02.2024]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
7. Biosimilar Collaborations Ireland Limited (2018): Semglee 100 Einheiten/ml, Injektionslösung in einem Fertigpen; Fachinformation. Stand: 11/2023 [Zugriff: 04.06.2024]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
8. Biosimilar Collaborations Ireland Limited (2021): Kirsty 100 Einheiten/ml Injektionslösung in einer Durchstechflasche, Kirsty 100 Einheiten/ml Injektionslösung im Fertigpen; Fachinformation. Stand: 11/2023 [Zugriff: 04.06.2024]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
9. Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG) (2023): S3-Leitlinie Therapie des Typ-1-Diabetes; Version 5.1. [Zugriff: 01.02.2024]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/057-013l_S3-Therapie-Typ-1-Diabetes_2023-09_1.pdf.
10. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2014): 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. [Zugriff: 22.12.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2074/2014-10-16_AM-RL-XII_Insulin%20degludec_2014-05-01-D-109_BAnz.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) (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 (neues Anwendungsgebiet: Diabetes mellitus Typ 1) [Zugriff: 15.03.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6057/2019-10-17_AM-RL-XII_Dapagliflozin_D-454_TrG.pdf.
13. Novo Nordisk (2023): Clinical Trial Report, Trial ID: NN1436-4625, Efficacy and Safety of Once Weekly Insulin Icodec Compared to Once Daily Insulin Degludec 100 units/mL, Both in Combination With Insulin Aspart, in Adults With Type 1 Diabetes; ONWARDS 6 - VERTRAULICH.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

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

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

Dosierung

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

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

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

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

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

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

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

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

Initiierung einer Therapie mit Insulin icodec

Patienten mit T2DM (insulinnaiv)

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

Patienten mit neu diagnostiziertem T1DM

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

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

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

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

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

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

Die dritte 1 × wöchentlich verabreichte Dosis sowie die nachfolgenden Dosen sollten auf den Stoffwechselbedürfnissen des Patienten, den Ergebnissen der Blutzuckermessung und dem Ziel der Blutzuckereinstellung basieren, bis der gewünschte 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 angewendeter Bolusinsulinpräparate oder einer anderen antidiabetischen Begleittherapie müssen eventuell angepasst werden.

Versäumte Dosis

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

Patienten mit T1DM

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

Die Überwachung der Nüchternplasmaglucose wird empfohlen.

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

Patienten mit T2DM

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

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

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

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

Nierenfunktionsstörungen

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

Leberfunktionsstörungen

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

Kinder und Jugendliche

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

Art der Anwendung

Nur zur subkutanen Anwendung.

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

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

Dieses Arzneimittel darf nicht in Insulininfusionspumpen angewendet werden.

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

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

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

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

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

Gegenanzeigen

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

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

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

Hypoglykämie

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Patienten mit T1DM

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

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

Hyperglykämie

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

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

Umstellung von anderen Insulinen auf Insulin icodec

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

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

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

Lipodystrophie und kutane Amyloidose

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

Augenerkrankung

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

Vermeidung von Medikationsfehlern

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

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

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

Immunogenität

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

Kombination von Pioglitazon und Insulinpräparaten

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

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

Pioglitazon muss beim Auftreten jeder Verschlechterung kardialer Symptome abgesetzt werden.

Natrium

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

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

Arzneimittel, die den Insulinbedarf senken können

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

Die folgenden Substanzen können den Insulinbedarf erhöhen

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

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

Alkohol kann die blutzuckersenkende Wirkung von Insulin verstärken oder verringern.

Betarezeptorenblocker können die Symptome einer Hypoglykämie verschleiern.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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

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

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

Stillzeit

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

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

Fertilität

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

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

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

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

Überdosierung

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

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

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

Inkompatibilitäten

Dieses Arzneimittel darf nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

Insulin icodec darf keiner Infusionsflüssigkeit zugesetzt werden.

Dauer der Haltbarkeit

30 Monate.

Haltbarkeit nach Anbruch des Pens

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

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Vor dem ersten Gebrauch

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

Nicht einfrieren. Vom Kühlaggregat fernhalten.

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

Nach Anbruch oder bei Verwendung als Ersatz

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

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

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

Einmal gefrorenes Insulin icodec darf nicht mehr verwendet werden.

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

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

Eine genaue Bedienungsanleitung findet sich in der Gebrauchsinformation.

Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

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

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

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

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

Insulin icodec unterliegt der Verschreibungspflicht [1, 2].

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

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

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

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

Für Insulin icodec liegt kein Annex IV des EPAR vor.

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

Nicht zutreffend

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

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

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

Tabelle 3-15: Maßnahmen zur Risikominimierung aus dem EPAR

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

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[®] 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.

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

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-16 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-16: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
1	Anleitung der Patienten / Schulung / medizinische Begleitung inkl. individuelle Dosisanpassungen, Blutzuckermessung und/oder -monitoring	<p>„Dieses Arzneimittel ist ein Basalinsulin zur einmal wöchentlichen subkutanen Verabreichung. Die Verabreichung sollte immer am gleichen Wochentag erfolgen. [...] Bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 muss dieses Arzneimittel mit Bolusinsulin kombiniert werden, um den Insulinbedarf zu den Mahlzeiten zu decken. Bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 kann dieses Arzneimittel sowohl allein als auch in jeder Kombination mit oralen Antidiabetika, GLP-1-Rezeptoragonisten und Bolusinsulin angewendet werden. Wenn Insulin icodec zusätzlich zu Sulfonylharnstoffen angewendet wird, sollte eine Beendigung der Therapie mit Sulfonylharnstoffen oder eine Reduktion der Sulfonylharnstoff-Dosis in Betracht gezogen werden. Siehe Abschnitte 4.5 und 5.1. Awiqli® muss entsprechend des Bedarfs des einzelnen Patienten dosiert werden. Es wird empfohlen, die Blutzuckereinstellung über eine Dosisanpassung basierend auf der 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.“ (Seite 1, Dosierung)</p> <p>„Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 (insulinnaiv) Die empfohlene wöchentliche Anfangsdosis liegt bei 70 Einheiten. Anschließend sollte die Dosis einmal wöchentlich individuell angepasst werden.“ (Seite 1, Initiierung)</p>	ja

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

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

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
1	Anleitung der Patienten / Schulung / medizinische Begleitung inkl. individuelle Dosisanpassungen, Blutzuckermessung und/oder -monitoring	<p>„Die Injektionsstellen sollten stets innerhalb einer Körperregion gewechselt werden, um das Risiko einer Lipodystrophie und kutanen Amyloidose zu reduzieren (siehe Abschnitt 4.4). Die Patienten sollten angewiesen werden, immer eine neue Nadel zu verwenden. Die Wiederverwendung von Fertigen-Nadeln erhöht das Risiko für ein Verstopfen der Nadel, was zu einer Unter- oder Überdosierung führen kann. Im Falle einer verstopften Nadel müssen die Patienten die Anweisungen in der Bedienungsanleitung der Gebrauchsinformation befolgen.“ (Seite 2, Art der Anwendung)</p> <p>„Patienten, deren Blutzuckereinstellung sich (z. B. durch eine intensivierete Insulintherapie) deutlich verbessert hat, nehmen die Warnsymptome einer Hypoglykämie möglicherweise verändert wahr und müssen dementsprechend beraten werden. Bei Patienten mit schon lange bestehendem Diabetes treten die üblichen Warnsymptome unter Umständen nicht mehr auf. Die Möglichkeit rezidivierender, nicht erkannter (insbesondere nächtlicher) 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 Auf sättigungsdosis nach der ersten Injektion wegzulassen. Diese Fehler können eine Hypoglykämie oder Hyperglykämie und/oder andere klinische Konsequenzen zur Folge haben. Daher müssen die Patienten angewiesen werden, zu überprüfen, ob sie die richtige Dosis injizieren, insbesondere bei der ersten und zweiten Injektion (siehe Abschnitte 4.2 und 4.9).</p> <p>Patienten, die sich hinsichtlich der richtigen Dosis unsicher sind, sollte geraten werden, für nähere Informationen ihren Arzt zu konsultieren.“ (Seite 3, Umstellung)</p> <p>„Die Patienten müssen angewiesen werden, die Injektionsstelle kontinuierlich zu wechseln, um das Risiko für die Entwicklung einer Lipodystrophie und kutanen Amyloidose zu reduzieren. [...]</p> <p>Nach einem Wechsel der Injektionsstelle von einem betroffenen zu einem nicht betroffenen Bereich wird eine Überwachung des Blutzuckerspiegels empfohlen und eine Dosisanpassung der Antidiabetika kann in Erwägung gezogen werden.“ (Seite 3, Lipodystrophie und kutane Amyloidose)</p> <p>„Die Patienten müssen angewiesen werden, vor jeder Injektion immer das Etikett auf dem Insulin-Fertigpen zu überprüfen, um versehentliche Verwechslungen zwischen dem einmal wöchentlich verabreichten Insulin icodec und anderen Insulinarzneimitteln zu vermeiden. Die Patienten müssen die eingestellten Einheiten auf der Dosisanzeige des Fertigpens visuell überprüfen. Blinde oder sehbehinderte Patienten müssen aufgefordert werden, sich stets von einer gut sehenden Person, die im Umgang mit dem Fertigpen geschult ist, helfen zu lassen. Um Dosierungsfehler und eine potenzielle Überdosierung zu vermeiden, dürfen Patienten und das medizinische Fachpersonal niemals eine Spritze zum Aufziehen des Arzneimittels aus der Patrone im Fertigpen verwenden.</p> <p>Im Falle von verstopften Nadeln müssen Patienten den Anweisungen in der Bedienungsanleitung, die der Gebrauchsinformation angehängt ist, folgen.“ (Seite 3, Vermeidung von Medikationsfehlern)</p>	ja

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

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

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

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-16, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-16 bei.

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

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

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

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

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

Nicht zutreffend

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

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

1. Novo Nordisk A/S (2024): Awiqli® 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.