

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Insulin degludec (Tresiba®)

Novo Nordisk Pharma GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 28.11.2018

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	5
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	19
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	19
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	21
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	21
2.4 Referenzliste für Modul 2	22

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	19
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	21

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Struktur (und Aminosäuresequenz) von Insulin degludec	7
Abbildung 2: Hypothese der Depotbildung von Insulin degludec (nach [7])	8
Abbildung 4: Tag-zu-Tag Variabilität im Zeitverlauf: Insulin degludec und Insulin glargin 100 E/mL im SS bei Diabetes mellitus Typ 1	11

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Klassifikation
ATP	Adenosintriphosphat
AUC	Area Under the Curve
bzw.	beziehungsweise
DPP-IV	Dipeptidylpeptidase-IV
E	Einheit
EU	Europäische Union
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIR	Glucose Infusion Rate
GLP-1	Glucagon-like Peptide-1
IDeg	Insulin degludec
kg	Kilogramm
LEADER	Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results
mL	Milliliter
NPH	Neutral-Protamin-Hagedorn
NVL	Nationale VersorgungsLeitlinie
OAD	Orales Antidiabetikum/Orale Antidiabetika
PZN	Pharmazentralnummer
SGLT	Sodium Dependent Glucose Transporter
SS	Steady State
TZD	Thiazolidindione
u.a.	unter anderem
UE	Unerwünschte Ereignisse
VK	Variationskoeffizient
z.B.	zum Beispiel

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

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

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Insulin degludec
Handelsname:	Tresiba®
ATC-Code:	A10AE06

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
11695057	EU/1/12/807/007	100 Einheiten Insulin degludec pro mL Lösung	5 Patronen zu je 3 mL Lösung
11695063	EU/1/12/807/008	100 Einheiten Insulin degludec pro mL Lösung	10 Patronen zu je 3 mL Lösung
11695086	EU/1/12/807/013	200 Einheiten Insulin degludec pro mL Lösung	3 Fertigpens zu je 3 mL Lösung
11695100	EU/1/12/807/013	200 Einheiten Insulin degludec pro mL Lösung	3 Fertigpens zu je 3 mL Lösung (Klinik)
14362600	EU/1/12/807/016	200 Einheiten Insulin degludec pro mL Lösung	5 Fertigpens zu je 3 mL Lösung
Quelle: Novo Nordisk interne Datenbank			

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Das zentrale Symptom des Diabetes mellitus ist die Hyperglykämie. Diese Hyperglykämie ist auf eine Störung der Insulinsekretion und/oder der Insulinwirkung zurückzuführen [1]. Bei Diabetes mellitus Typ 1 werden die Betazellen in der Bauchspeicheldrüse durch eine Autoimmunreaktion zerstört, was zu einem absoluten Insulinmangel führt. Menschen mit Diabetes mellitus Typ 1 sind lebenslang auf Insulininjektionen angewiesen, um den Blutzuckerspiegel zu kontrollieren [2].

Diabetes mellitus Typ 2 ist eine heterogene, chronische und progrediente Erkrankung, die auf eine Insulinresistenz zusammen mit einer beeinträchtigten Betazellfunktion zurückzuführen ist. Im Anfangsstadium kann die Betazellfunktion bei Menschen mit Diabetes mellitus Typ 2 die Insulinresistenz noch kompensieren und einen relativ normalen Blutzuckerspiegel aufrechterhalten. Mit der Zeit nimmt diese Kompensationsfähigkeit allerdings ab, da die Betazellen nicht mehr ausreichend Insulin abgeben können [3, 4]. Einige dieser Patienten werden daher irgendwann eine Insulinbehandlung benötigen.

Wirkmechanismus von Insulin degludec

Insulin degludec soll den Basalinsulinbedarf bei Menschen mit Diabetes mellitus Typ 1 oder Diabetes mellitus Typ 2 vom frühen bis fortgeschrittenen Krankheitsstadium abdecken. Dabei kann es entweder allein oder in Kombination mit Bolusinsulin, einem GLP-1 Rezeptor-Agonisten und/oder oralen Antidiabetika (OAD) eingesetzt werden [5].

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Insulin degludec unterscheidet sich von körpereigenem Insulin dahingehend, dass der Aminosäurerest Threonin an der Position B30 entfernt wurde und die ϵ -Aminogruppe von Lysin an der Position B29 an eine Hexadecandisäure mithilfe von Glutaminsäure als Linker gekoppelt wurde (Abbildung 1). Wie bei Humaninsulin und anderen Insulinanaloga wird die biologische Wirkung von Insulin degludec durch eine spezifische Bindung an den Insulinrezeptor und dessen anschließende Aktivierung durch Phosphorylierung von Tyrosin vermittelt [6]. Durch die Modifizierungen des Moleküls wurde das molekulare Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil von Insulin degludec nicht verändert. Es wurde gezeigt, dass Insulin degludec dieselbe metabolische Wirksamkeit hat und im Vergleich zu nativem Humaninsulin zu keiner Zunahme der mitogenen Wirkstärke oder der IGF-1-Rezeptorbindung führt [6].

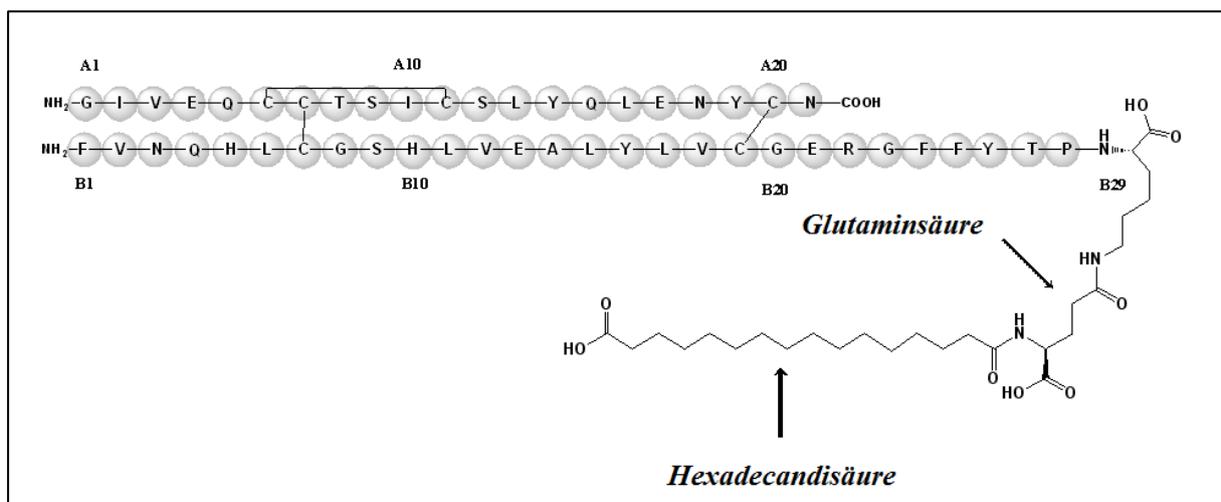


Abbildung 1: Struktur (und Aminosäuresequenz) von Insulin degludec

In der Injektionslösung liegt Insulin degludec (anders als Humaninsulin und andere Insulinanaloga) bereits als Di-Hexamere vor. Nach subkutaner Injektion verteilt sich das Phenol und die Di-Hexamere des Insulin degludec lagern sich zu stabilen und löslichen Multihexamer-Ketten im subkutanen Gewebe zusammen. Durch die gleichmäßige Dissoziation der Insulin degludec-Monomere von den Enden der Multihexamer-Ketten infolge der Diffusion der Zinkionen aus den Multihexameren wird Insulin degludec langsam und kontinuierlich von der Injektionsstelle in den Blutkreislauf abgegeben. Das führt zu einem flachen, stabilen und langen pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Profil [7]. Abbildung 2 zeigt die Wirkungsweise von Insulin degludec.

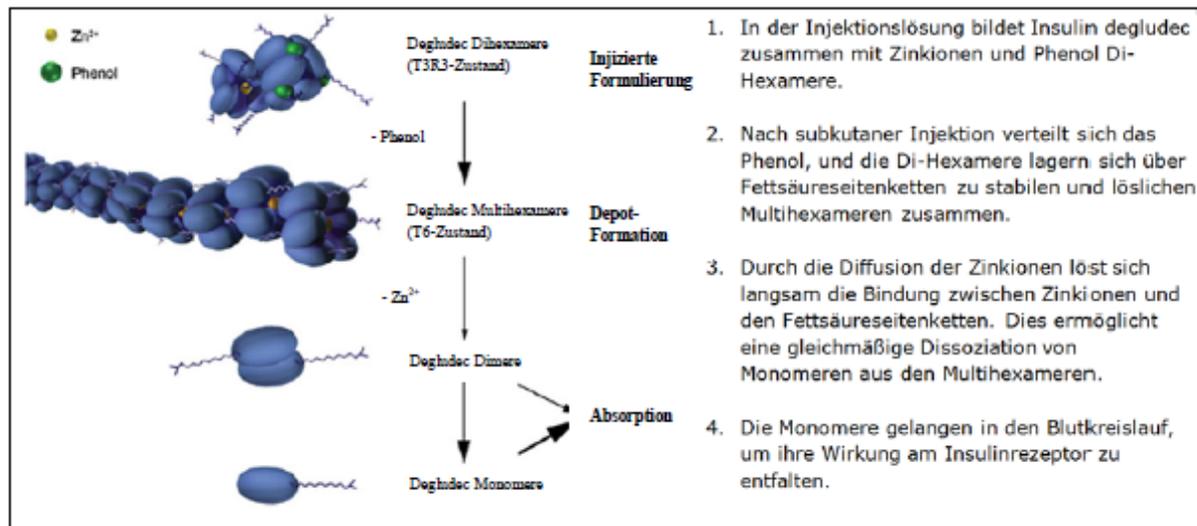


Abbildung 2: Hypothese der Depotbildung von Insulin degludec (nach [7])

Die Bindung des Fettsäureanteils von Insulin degludec an Albumin trägt zusätzlich zum Verzögerungsmechanismus bei [7]. Im Zielgewebe binden sich Insulin degludec-Monomere an Insulinrezeptoren und aktivieren diese. Sie haben damit dieselben biologischen Wirkungen auf zellulärer Ebene wie Humaninsulin, zum Beispiel (z.B.) die Förderung der Glucoseaufnahme.

Der verzögerte Resorptionsmechanismus von Insulin degludec führt zu einem langen, flachen und stabilen pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Profil bei Steady State (SS), welches im Folgenden noch näher beschrieben wird.

Insulin degludec ist als 100 Einheiten (E)/Milliliter (mL)- und 200 E/mL-Formulierung erhältlich. Die Bioäquivalenz von Insulin degludec 100 E/mL und Insulin degludec 200 E/mL wurde gezeigt [8].

Pharmakokinetik

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Insulin degludec wurden in einer Reihe von Studien bei Menschen mit Diabetes mellitus Typ 1 und mit Diabetes mellitus Typ 2 untersucht [8-12]. In einer klinischen pharmakologischen Studie mit 66 Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1, in der Insulin degludec 1x täglich über einen Zeitraum von 8 Tagen verabreicht wurde, wurde eine mittlere Halbwertszeit von über 25 Stunden festgestellt, während die der Vergleichstherapie mit Insulin glargin (Insulin glargin 100 E/mL, sofern nichts anderes angegeben ist) lediglich ca. 12 Stunden betrug [9]. Insulin glargin 300 E/mL hat eine Halbwertszeit von 19 Stunden [13]. Ähnliche pharmakokinetische Eigenschaften von Insulin degludec mit flachen und stabilen Insulinprofilen im SS wurden bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 beobachtet [9, 10].

Die Zeit zwischen der ersten Dosierung bis zu dem Zeitpunkt, wenn der Talspiegel 90 % des finalen Stagnationsspiegels überschreitet, wird als Schwellenwert für den klinischen SS angesehen und wurde für die Definition von SS in allen Insulin degludec-Studien verwendet [11]. Bei einer 1x täglichen Verabreichung erreicht Insulin degludec innerhalb von 2-3 Tagen SS. Bei SS entspricht die Menge von Insulin degludec, die in den Blutkreislauf gelangt, der Menge, die durch das periphere Gewebe aufgenommen wird. Daher bleibt die Konzentration von Insulin degludec im Blut konstant [7, 11].

Die in verschiedenen Untersuchungen beschriebenen pharmakokinetischen Eigenschaften von Insulin degludec spiegeln einen stabilen Verzögerungseffekt mit einer langsamen und gleichmäßigen Abgabe von Insulin degludec in den Blutkreislauf wider. Dies führt bei Menschen mit Diabetes mellitus Typ 1 und Diabetes mellitus Typ 2 zu einem langen und stabilen pharmakokinetischen Profil, wodurch flexible Dosierungszeitpunkte ohne Beeinträchtigung der glykämischen Kontrolle sowie der Sicherheit ermöglicht werden [14, 15].

Pharmakodynamik

Die pharmakodynamische Wirkung von Insulin degludec im euglykämischen Clamp zeigt, dass bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 die blutzuckersenkende Wirkung von Insulin degludec in drei klinisch relevanten Dosierungen von 0,4; 0,6 oder 0,8 E/Kilogramm (kg) bei SS bei fast allen 66 Patienten länger als 42 Stunden anhielt - Ausnahme waren 3 Patienten, die Insulin degludec in der Dosierung von 0,4 E/kg erhalten hatten; hier lag die Wirkdauer zwischen 33 und 39 Stunden [12].

Vergleichbare Ergebnisse zu den pharmakodynamischen Eigenschaften von Insulin degludec ergaben sich auch bei Diabetes mellitus Typ 2 (siehe Abbildung 3) [10]. Es zeigte sich ein flaches, stabiles und langes Wirkprofil von Insulin degludec, ebenso wie bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 [9].

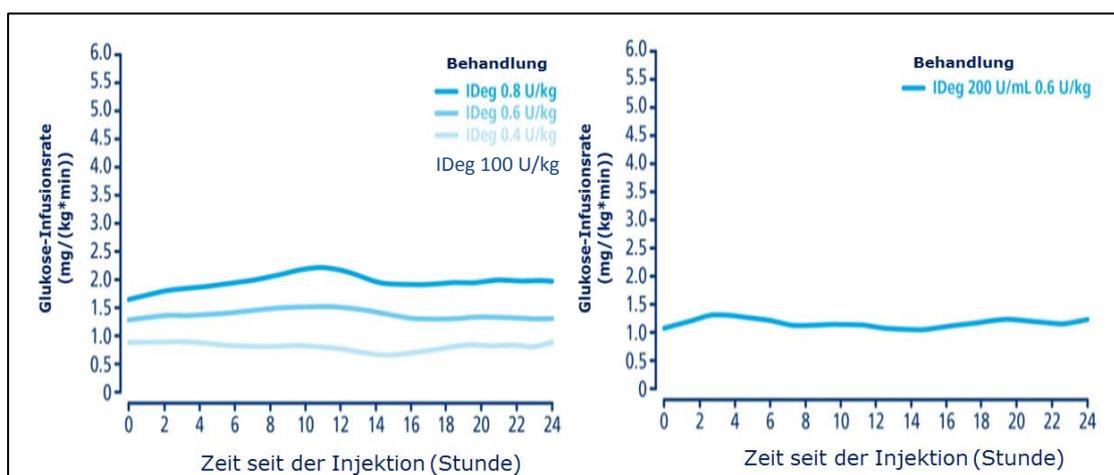


Abbildung 3: Durchschnittliche Profile der 24-stündigen Glucose-Infusionsrate: Insulin degludec 100 E/mL und Insulin degludec 200 E/mL im SS bei Diabetes mellitus Typ 2 (nach [10])

Die blutzuckersenkende Wirkung von Insulin degludec war im gesamten Dosierungsintervall gleichmäßig verteilt, die Fläche unter der Kurve (Area under the curve, AUC) lag für jedes der vier sechsständigen Intervalle bei ungefähr 25 % der gesamten AUC und war unabhängig von der verabreichten Insulindosis [10].

Bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 und Diabetes mellitus Typ 2 lag das Verhältnis zwischen der blutzuckersenkenden Wirkung im SS während der ersten 12 Stunden eines Dosierungsintervalls ($AUC_{GIR, 0-12h,SS}$) und der gesamten blutzuckersenkenden Wirkung während des gesamten 24-stündigen Dosierungsintervalls ($AUC_{GIR,t,SS}$) für Insulin degludec bei ~50 %. Damit wurde gezeigt, dass die blutzuckersenkende Wirkung von Insulin degludec für die ersten und die darauffolgenden zwölf Stunden eines Dosierungsintervalls identisch war [9, 10].

Bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 wurde gezeigt, dass die intraindividuelle Tag-zu-Tag Variabilität der blutzuckersenkenden Wirkung von Insulin degludec im Vergleich zu Insulin glargin 100 E/mL 4x geringer war [16]. Eine statistische Analyse zeigte, dass die intraindividuelle Variabilität, die als intraindividuelle Variationskoeffizient (VK) gemessen wurde, mit Insulin degludec niedriger war (VK = 20 %) als mit Insulin glargin 100 E/mL (VK = 82 %). Dieser Unterschied war statistisch signifikant ($p < 0,0001$) [16]. Über einen Zeitraum von 24 Stunden war die Variabilität von Insulin degludec konstant niedrig. Die Tag-zu-Tag Variabilität stieg 6-8 Stunden nach der Applikation mit Insulin glargin 100 E/mL erheblich an, erreichte 14-16 Stunden nach der Applikation das Maximum und nahm im Folgenden langsam ab, was wahrscheinlich auf den Rückgang der biologischen Wirkung im Laufe der Zeit zurückzuführen ist (Abbildung 4). Die signifikant niedrigere Variabilität kann sich theoretisch in eine kalkulierbarere Blutzuckerkontrolle übertragen lassen. Im Rahmen der Dosisanpassung des Basalinsulins ist eine geringe Glucose-Variabilität hinsichtlich der Hypoglykämievermeidung von großer Bedeutung.

Im Verlauf der Therapie passt ein Patient basierend auf selbstgemessenen Nüchternblutzuckerwerten die Insulindosis an. Um eine möglichst normnahe Blutzuckereinstellung bei einem möglichst geringen Hypoglykämierisiko zu gewährleisten, sollten tägliche Variationen im Bereich der Nüchternplasmaglucose so minimal wie möglich sein [17].

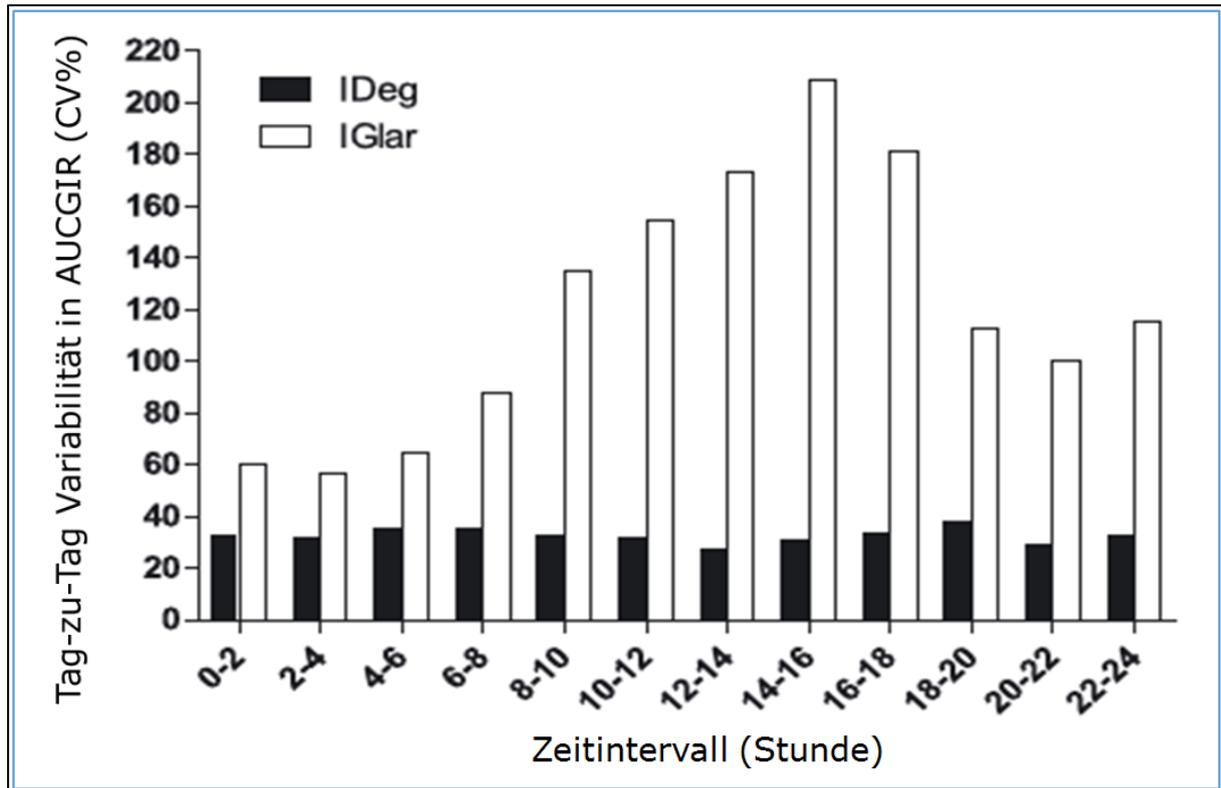


Abbildung 4: Tag-zu-Tag Variabilität im Zeitverlauf: Insulin degludec und Insulin glargin 100 E/mL im SS bei Diabetes mellitus Typ 1 nach ([16])

In einer doppelblinden, 2-armigen, Phase 1-Studie im Cross-over Design wurde Insulin degludec 100 E/mL mit Insulin glargin 300 E/mL in einer Dosis von 0,4 E/kg/Tag bei Menschen mit Diabetes mellitus Typ 1 (n = 57) verglichen [18]. Die Studie zeigte, dass die Tag-zu-Tag Variabilität mit Insulin degludec im Vergleich zu Insulin glargin 300 E/mL etwa 4x niedriger war. Die Variabilität innerhalb eines Tages war mit Insulin degludec ungefähr 40 % niedriger, wobei die blutzuckersenkende Wirkung im Vergleich zu Insulin glargin 300 E/mL über 24 Stunden gleichmäßiger verteilt war. Zusätzlich wies Insulin glargin 300 E/mL im Vergleich zu Insulin degludec bei der Bewertung der gesamten blutzuckersenkenden Wirkung eine um 30 % niedrigere Wirkstärke auf [19].

Auch bei verschiedenen klinisch relevanten Subpopulationen, wie beispielsweise bei älteren Menschen und Menschen mit Leber- oder Niereninsuffizienz (einschließlich terminaler Niereninsuffizienz) zeigte sich keine Veränderung der pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Eigenschaften von Insulin degludec [20-22].

Bei der Pharmakodynamik dieses Arzneimittels besteht kein klinisch relevanter Unterschied zwischen älteren und jüngeren erwachsenen Patienten.

Die pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Eigenschaften von Insulin degludec erstrecken sich sowohl auf die Formulierung 100 E/mL als auch auf die Formulierung 200 E/mL [8].

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass Insulin degludec

- **dieselbe pharmakologische Wirkung am Insulinrezeptor wie Humaninsulin hat**
- **eine längere Halbwertszeit im Vergleich zu anderen Basalinsulinen auf dem Markt hat**
- **aufgrund seiner verlängerten Halbwertszeit eine flexible Dosierung ermöglicht**
- **eine geringere Variabilität im Vergleich zu anderen Basalinsulinen auf dem Markt aufweist, was zu einem geringeren substanzbezogenen Hypoglykämie-Risiko beiträgt**

Beschreiben Sie, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. Differenzieren Sie dabei zwischen verschiedenen Anwendungsgebieten, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen ist. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Diabetesbehandlung

Zur Behandlung von Menschen mit Diabetes mellitus Typ 2 können nach und dann zusätzlich zu lebensstilmodifizierenden Maßnahmen gemäß der Nationalen VersorgungsLeitlinie (NVL) verschiedene OAD (Metformin, Alpha-Glucosidase Inhibitoren, Sulfonylharnstoff, Dipeptidylpeptidase (DPP)-IV Inhibitoren, Sodium Dependent Glucose Transporter (SGLT)-2 Inhibitoren sowie Glucagon-like Peptide (GLP)-1 Rezeptor-Agonisten und Insulin eingesetzt werden. Bei der Wirkstoffauswahl zur antidiabetischen Therapie sind neben der Beachtung von Zulassung und Kontraindikationen prinzipiell Kriterien wie Beleg der Wirksamkeit anhand klinisch relevanter mikro- und makrovaskulärer Endpunkte, Eignung des Wirkungsmechanismus, Wirkungs- und Nebenwirkungsprofil (z.B. Risiko von Hypoglykämien und Gewichtszunahme), Arzneimittelinteraktionen und Pharmakokinetik für die individuelle Indikationsstellung, individuelle Wirkung und Verträglichkeit, Patientenpräferenzen und Patientensicherheit zu berücksichtigen [23].

Die verschiedenen Behandlungsmöglichkeiten werden nachfolgend beschrieben und mit Insulin degludec verglichen.

Insulin

Die Verabreichung von exogenem Insulin ersetzt die endogene Insulinsekretion bei Menschen mit Diabetes mellitus, die an einem absoluten oder relativen Insulinmangel leiden. Insulin wirkt hauptsächlich in der Leber, in Muskeln, im Fettgewebe, in der Niere und im Gehirn (Appetitregulation). In den Zielzellen der peripheren Organe wirkt Insulin über den Insulinrezeptor und eine nachgelagerte Signalkaskade. Die zellulären Wirkmechanismen von Insulin reichen von der Förderung der Glucoseaufnahme, Glykogensynthese, Desoxyribonukleinsäure-Synthese, Aminosäureaufnahme, Proteinsynthese, Fettsäuresynthese und transmembranem Ionentransport bis hin zur Hemmung der Gluconeogenese und Lipolyse [24].

Bei Diabetes mellitus Typ 2 wird eine Insulintherapie empfohlen, wenn Veränderungen der Lebensgewohnheiten und Therapie mit OAD und/oder GLP-1 Rezeptor-Agonisten nicht ausreichen, um das individuelle Behandlungsziel zu erreichen oder Gegenanzeigen gegen OAD vorhanden sind. Eine Insulintherapie birgt aber immer das Risiko einer Hypoglykämie und einer unerwünschten Gewichtszunahme [23].

Seit der ersten therapeutischen Verwendung als höchst unreines Präparat tierischen Ursprungs wurden die Insulinrezepturen weiter entwickelt und modifiziert, um die Sicherheit, Verträglichkeit und den klinischen Nutzen zu verbessern [25]. Insulinprodukte können in die folgenden Gruppen aufgeteilt werden: Zu den Humaninsulinen gehören z.B. die kurz wirksamen Humaninsuline und das Intermediärinsulin Neutral-Protamin-Hagedorn (NPH). Zu den Insulinanaloga zählen kurz wirksame Analoga (z.B. Insulin lispro [26], Insulin aspart [27] und Insulinglulisin [28]) und lang wirksame Analoga (z.B. Insulin glargin 100 E/mL [29] und 300 E/mL [30], Insulin detemir [31] und Insulin degludec [5]). Zusätzlich gibt es Mischinsuline (z.B. Insulin aspart/Insulin aspart Protaminkristalle [32], Humaninsulin/Isophan (NPH) Humaninsulin [23, 33]).

Herkömmliche Basalinsulinpräparate, wie z.B. NPH-Insulin, haben Limitationen in Form von Ausbildung eines unerwünschten Wirkmaximums, unzureichender Wirkdauer und großer Variabilität ihres Wirkprofils, was wiederum zu Schwankungen bei der blutzuckersenkenden Wirkung führen kann. Gleichzeitig steigt das Hypoglykämierisiko, wodurch die Möglichkeiten für Patienten, die empfohlenen Zielwerte zu erreichen, eingeschränkt werden können [25, 34]. Lang wirksame Insulinanaloga wie Insulin detemir und Insulin glargin haben diese Schwächen teilweise nicht mehr, da sie ein flacheres und stabileres Wirkprofil als frühere Humaninsulinpräparate aufweisen [35]. Im Vergleich zu den anderen Basalinsulinanaloga auf dem Markt zeigt Insulin degludec weitere Verbesserungen: Es hat ein noch flacheres Zeit-/Wirkprofil, eine längere Wirkdauer (Halbwertszeit > 24 Stunden), es ermöglicht eine flexible Anpassung des Zeitpunkts der Anwendung und weist eine bis zu 4x niedrigere Variabilität im Vergleich zu Insulin glargin 100 E/mL [5, 9, 10, 16] und Insulin glargin 300 E/mL [19] auf.

Zusammenfassend lässt sich daher festhalten, dass Insulin degludec dieselbe pharmakologische Wirkung am Insulinrezeptor wie Humaninsulin zeigt, aber eine signifikant längere Halbwertszeit als andere derzeit erhältliche Basalinsulinanaloge hat.

Insulin-Sensitiser

Biguanide

Metformin ist das einzige Biguanid, das in der Diabetesbehandlung eingesetzt wird. Metformin hemmt die Gluconeogenese in der Leber, steigert die periphere Glucoseaufnahme und reduziert die Resorption von Kohlenhydraten im Darm. Das molekulare Wirkprinzip von Metformin ist nach wie vor nicht vollständig geklärt, aber Studien zeigen, dass das primäre Ziel von Metformin in den Mitochondrien liegt. Deshalb wird die Adenosintriphosphat-(ATP)-Produktion gesenkt und der Adenosinmonophosphat (AMP)-Spiegel erhöht. Da Metformin die Insulinempfindlichkeit und nicht die Insulinsekretion beeinflusst, verursacht es keine Hypoglykämie. Zu den häufigsten Nebenwirkungen zählen bei Metformin gastro-intestinale Nebenwirkungen [36, 37].

Metformin wird als Erstlinientherapie bei Menschen mit Diabetes mellitus Typ 2 empfohlen, um die Plasmaglucoese und das kardiovaskuläre Risiko zu senken [23, 38]. Es kann mit anderen OAD, GLP-1 Agonisten oder mit Insulin kombiniert werden. Metformin ist unter anderem (u.a.) kontraindiziert bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz [39].

Insulin degludec korrigiert einen Insulinmangel, wohingegen Metformin die Insulinresistenz reduziert.

Thiazolidindione

Thiazolidindione (TZD) (Pioglitazon, Rosiglitazon) binden sich an den Zellkernrezeptor Peroxisom-Proliferator-aktivierter Rezeptor vom Typ γ und aktivieren diesen. Auf diese Weise wird die Gentranskription aktiviert, die am Glucose- und Lipidstoffwechsel beteiligt ist. TZD steigern die Insulinempfindlichkeit in Muskeln, Fettgewebe und Leber. Sie werden als Zweitlinientherapie bei Diabetes mellitus Typ 2 oder bei einer Unverträglichkeit gegenüber Metformin empfohlen. Die Gabe von Pioglitazon erfolgt entweder als Monotherapie oder in der Zwei- beziehungsweise (bzw.) Dreifachkombination (mit Metformin, Sulfonylharnstoff, Insulin) [39]. Häufige Nebenwirkungen sind Gewichtszunahme, Flüssigkeitsretention insbesondere in Kombination mit Insulin, was zu einem Auftreten oder einer Verschlechterung einer Herzinsuffizienz führen kann und Frakturen begünstigt [37]. Rosiglitazon ist in der Europäischen Union (European Union, EU) nicht länger zugelassen, da es ein ungünstiges Nutzen-Risiko-Verhältnis hat. Da unter TZD gehäuft Myokardinfarkte und Frakturen auftreten, können diese in Deutschland seit 2011 nur mit Zustimmung der jeweiligen Krankenkasse in medizinisch gerechtfertigten Fällen verschrieben werden [40, 41].

Insulin degludec korrigiert einen Insulinmangel, wohingegen Glitazone die Insulinresistenz senken.

Insulintrope Substanzen

Sulfonylharnstoffe und Glinide

Sulfonylharnstoffe (z.B. Glimpirid, Gliclazid, Glibenclamid) und Glinide (z.B. Repaglinid) stimulieren die Insulinabgabe, indem sie die ATP-abhängigen Kaliumkanäle in den Betazellen blockieren. Deswegen müssen bei Sulfonylharnstoffen funktionierende Betazellen vorhanden sein, damit Sulfonylharnstoffe ihre Wirkung überhaupt entfalten können [37]. Sulfonylharnstoffe können als Zweitlinientherapie bei Diabetes mellitus Typ 2 oder bei einer Unverträglichkeit gegen Metformin als Erstlinientherapie eingesetzt werden [38]. Die Verabreichung von Sulfonylharnstoffen kann in Kombination mit Metformin, Pioglitazon, Acarbose und Insulin erfolgen. Es bestehen u.a. Gegenanzeigen bei schwerer Einschränkung der Nierenfunktion [42, 43].

Da Sulfonylharnstoffe und Glinide die Insulinsekretion unabhängig vom Glucosestoffwechsel stimulieren, haben sie im Vergleich zu OAD mit anderen Wirkmechanismen ein erhöhtes Hypoglykämierisiko. Sulfonylharnstoffe führen ebenfalls häufig zu einer Gewichtszunahme. Mit Sulfonylharnstoffen wurde ein vermindertes Risiko für mikrovaskuläre Erkrankungen gezeigt [37, 44]. Der Effekt auf makrovaskuläre Ereignisse wird inzwischen kontrovers diskutiert.

Insulin degludec korrigiert einen Insulinmangel, wohingegen Sulfonylharnstoffe und Glinide die endogene Insulinsekretion stimulieren.

Inhibitoren der Glucoseresorption/-reabsorption

Alpha-Glucosidase Inhibitoren

Alpha-Glucosidase Inhibitoren (z.B. Acarbose, Miglitol, Voglibose) hemmen Enzyme im Magen-Darm-Trakt, die für die Aufspaltung von Kohlenhydraten verantwortlich sind. Dies führt zu einer dosisabhängigen Verzögerung der Kohlenhydratverdauung. Auf diese Weise wird die Glucose aus den Kohlenhydraten langsamer in das Blut abgegeben. Alpha-Glucosidase Inhibitoren senken also den Blutzuckerspiegel nach den Mahlzeiten. Alpha-Glucosidase Inhibitoren können mit Sulfonylharnstoffen, Metformin, Glitazonen und Insulin kombiniert werden. Acarbose ist u.a. kontraindiziert bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz [45].

Die verzögerte Resorption von Kohlenhydraten reduziert auch eine postprandiale Hyperinsulinämie. Ein möglicher positiver Effekt auf die Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse wurde beschrieben [46]. Aufgrund des Wirkmechanismus treten während der Behandlung mit Acarbose häufig gastrointestinale Nebenwirkungen wie Diarrhö und Flatulenz auf [37].

Insulin degludec korrigiert einen Insulinmangel, während Alpha-Glucosidase Inhibitoren den Blutzucker senken, indem sie die Verdauung von Kohlenhydraten verzögern.

Sodium Dependent Glucose Transporter -2 Inhibitoren (SGLT-2 Inhibitoren)

SGLT-2 Inhibitoren (z.B. Dapagliflozin, Empagliflozin, Canagliflozin) hemmen SGLT-2 in den proximalen Tubuli der Nieren und reduzieren dadurch die Reabsorption der gefilterten Glucose, was eine Glykosurie zur Folge hat. Der Glucoseverlust in der Niere senkt die Plasmaglutose und führt zu einem Kalorienverlust und im Folgenden zur Gewichtsabnahme [23].

SGLT-2 Inhibitoren sind für eine Monotherapie bei Diabetes mellitus Typ 2 zugelassen, wenn eine Unverträglichkeit oder Gegenanzeigen gegen Metformin bestehen. Sie dürfen auch mit anderen Antidiabetika, einschließlich Insulin, kombiniert werden. Aufgrund ihres Wirkmechanismus haben SGLT-2 Inhibitoren kein inhärentes Hypoglykämierisiko. Häufige unerwünschte Ereignisse (UE) sind Vaginitis und Harnwegsinfektionen [47, 48]. Für Empagliflozin in Kombination mit Standardtherapie zeigte sich in der langfristigen EMPA-REG Outcome-Studie bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und einem hohen Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse eine statistisch signifikante Reduktion der Gesamtmortalität und des Risikos für kardiovaskuläre Ereignisse [49].

Insulin degludec korrigiert einen Insulinmangel, während SGLT-2 Inhibitoren die Plasmaglutose senken, indem sie die renale Glucosereabsorption verringern.

Glucagonähnliche Peptid-1 Rezeptor-Agonisten und Dipeptidylpeptidase-4 Inhibitoren

Natives GLP-1 verbessert glucoseabhängig die glucoseinduzierte Insulinsekretion und hemmt die Glucagonsekretion. Bei einer niedrigen Blutzuckerkonzentration wird die Insulinsekretion nicht stimuliert und die Glucagonsekretion durch GLP-1 nicht unterdrückt. Die Insulinsekretion wird also verstärkt stimuliert, sobald der Blutzucker steigt. Zusätzlich hemmt GLP-1 die Magenentleerung und senkt den Appetit sowie die Nahrungsaufnahme. Die Aktivität von GLP-1 wird durch das DPP-IV Enzym eingeschränkt, das die Inkretinhormone schnell hydrolysiert. Bei Diabetes mellitus Typ 2 sind die Sekretion und die Wirkung von nativem GLP-1 vermindert [23].

Glucagonähnliche Peptid-1 Rezeptor-Agonisten (GLP-1 Rezeptor-Agonisten)

GLP-1 Rezeptor-Agonisten binden sich an den GLP-1 Rezeptor und aktivieren diesen. GLP-1 Rezeptor-Agonisten können kurz und lang wirksam sein.

Die kurz wirksamen GLP-1 Rezeptor-Agonisten Exenatid (2x tägliche Injektion) und Lixisenatid (1x tägliche Injektion) sind synthetische Versionen des Moleküls Exendin-4. Die Aminosäuresequenz von Exenatid sowie Lixisenatid deckt sich nur zum Teil mit der von humanem-GLP-1 Analogon. Das Molekül ist aber resistenter gegenüber der Degradation durch DPP-IV. Kurz wirksame GLP-1 Rezeptor-Agonisten senken vor allem den postprandialen Blutzuckerspiegel und die Insulinkonzentration, indem sie die Magenentleerung verzögern [50].

Das lang wirksame GLP-1 Analogon Liraglutid (1x tägliche Injektion) zeigt eine 97 %-ige Homologie zu humanem GLP-1. Aufgrund der Selbstassoziaton, der Albumin-bindenden und höheren enzymatischen Stabilität gegenüber DPP-IV und der neutralen Endopeptidase-Enzyme ist das Wirkprofil jedoch verzögert. Lang wirksames Exenatid (1x wöchentliche Injektion) ist eine Exenatid-Formulierung in Mikrosphären, was zu einer langsameren Freisetzung der Exenatid-Moleküle aus dem subkutanen Gewebe führt. Lang wirksames Albiglutid und Dulaglutid sind aufgrund ihrer Molekülstruktur (Dimer eines GLP-1 verbunden mit Albumin, ein F_c Fragment eines humanen Immunglobulin G4) resistent gegenüber der Degradation durch DPP-IV, und von einer Größe, die zu einer verlangsamten Resorption und verminderten renalen Clearance führt. Lang wirksame GLP-1 Rezeptor-Agonisten senken hauptsächlich den Blutzuckerspiegel, indem sie die Insulinsekretion stimulieren und den Glucagonspiegel senken [50, 51].

GLP-1 Rezeptor-Agonisten können je nach Zulassung alleine oder in Kombination mit OAD, Basalinsulin oder/und kurz wirksamem Insulin verwendet werden, wenn durch diese Behandlungen - zusammen mit einer Ernährungsumstellung und körperlicher Aktivität - keine adäquate Blutzuckerkontrolle erreicht werden kann [38].

Für Liraglutid in Kombination mit Standardtherapie zeigte sich in der langfristigen Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results (LEADER)-Studie bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und einem hohen Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse eine statistisch signifikante Reduktion der Gesamtmortalität und des Risikos für kardiovaskuläre Ereignisse [52, 53].

Häufige Nebenwirkungen von GLP-1 Rezeptor-Agonisten sind Übelkeit, Erbrechen und Durchfall. Hypoglykämien treten in der Monotherapie weniger häufig auf, da die Wirkung von GLP-1 glucoseabhängig ist [50].

Dipeptidylpeptidase-IV Inhibitoren (DPP-IV Inhibitoren)

DPP-IV Inhibitoren hemmen das Enzym DPP-IV und verhindern auf diese Weise die Hydrolyse von GLP-1. Sie erhöhen also den Plasmaspiegel von aktivem endogenen GLP-1. Auf diese Weise fördern DPP-IV Inhibitoren glucoseabhängig die glucoseinduzierte Insulinsekretion und hemmen die Glucagonabgabe [51].

DPP-IV Inhibitoren können als Monotherapie (z.B. bei einer Unverträglichkeit gegenüber Metformin), als duale orale Therapie oder als Add-On zu Insulin (mit oder ohne Metformin) eingesetzt werden, wenn eine Ernährungsumstellung und körperliche Aktivität plus eine stabile Dosis der vorherigen Behandlung keine adäquate Blutzuckerkontrolle gewährleisten können [38].

Unerwünschte Ereignisse bei DPP-IV Inhibitoren sind im Allgemeinen selten und leicht, aber es können Kopfschmerzen, Hypoglykämie (wenn es mit anderen Antidiabetika kombiniert wird) und Überempfindlichkeitsreaktionen auftreten.

Insulin degludec korrigiert einen Insulinmangel, während GLP-1 Rezeptor-Agonisten und DPP-IV Inhibitoren, glucoseabhängig die glucoseinduzierte Insulinsekretion fördern und die Glucagonsekretion hemmen sowie die Magenentleerung verzögern (GLP-1 Rezeptor-Agonisten).

Zusammenfassung der Wirkmechanismen

Die aktuell verfügbaren Antidiabetika senken den Blutzucker wie folgt:

- Kompensation des Insulinmangels (Insulin),
- Unterdrückung der Glucoseproduktion in der Leber (Metformin, Insulin),
- Verbesserung der Insulinempfindlichkeit und/oder der peripheren Glucoseaufnahme (Metformin, Glitazon und Insulin),
- Erhöhung der Insulinsekretion (Sulfonylharnstoffe, Glinide, GLP-1 Rezeptor-Agonisten, DPP-IV Inhibitoren),
- Verzögerung der Verdauung und Aufnahme von Kohlenhydraten im Darm (Alpha-Glucosidase Inhibitoren),
- Senkung der Degradation von GLP-1 und glucoseabhängigem insulinotropem Peptid durch Hemmung des Enzyms DPP-IV: verlängerte Wirkung (DPP-IV Inhibitoren),
- Hemmung des renalen SGLT-2, welche zu einer erhöhten Glucosesekretion führt (SGLT-2 Inhibitoren),
- oder direkte Simulation der GLP-1 Rezeptor-Agonisten (durch Verabreichung von GLP-1 Agonisten).

Insulin hat von allen blutzuckersenkenden Arzneimitteln die stärkste Wirkung. Insulin degludec ist charakterisiert durch ein flacheres und stabileres Wirkprofil im Vergleich zu anderen lang wirksamen Insulinen auf dem Markt und hat im therapeutischen Dosierungsbereich eine Wirkdauer von über 42 Stunden.

Kardiovaskuläre Sicherheit

In einer kürzlich durchgeführten doppelblinden, Treat-to-Target-, ereignisgetriebenen kardiovaskulären Endpunktstudie bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 wurde die Nichtunterlegenheit von Insulin degludec hinsichtlich der kardiovaskulären Sicherheit (nicht tödlicher Myokardinfarkt, nicht tödlicher Schlaganfall und kardiovaskulärer Tod) im Vergleich zu Insulin glargin gezeigt [54].

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an. Sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inklusive Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja/nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Anwendungsgebiet laut Fachinformation			
Behandlung des Diabetes mellitus bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab dem Alter von einem Jahr ^b .	nein	Erstzulassung: 21. Januar 2013 Kinder und Jugendliche: 30. Januar 2015	siehe unten
Aufteilung der Anwendungsgebiete gemäß G-BA Beratung für das vorliegende Dossier^c			
Insulin degludec, zusätzlich zu Diät und Bewegung, zur Behandlung von Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2:	nein	siehe oben	-
<ul style="list-style-type: none"> • Patienten, die durch die Behandlung mit mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) nicht ausreichend kontrolliert sind 			A
<ul style="list-style-type: none"> • Patienten, die durch die Behandlung mit Insulin (mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel) nicht ausreichend kontrolliert sind 			B
<ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit einem hohen Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse 			C

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inklusive Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja/nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
<p>a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“. Hinweis:</p> <p>b: Die Indikationen „Jugendliche und Kinder (Diabetes mellitus Typ 1 und 2)“ sowie Diabetes mellitus Typ 1 Erwachsene“ sind nicht Gegenstand der vom G-BA veranlassten erneuten Nutzenbewertung von Insulin degludec [55]. Diese Indikationen sind daher nicht Teil des vorliegenden Dossiers.</p> <p>c: Die Unterteilung des Anwendungsgebiets „Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen“ in Insulin-naive (A) und -erfahrene Patienten (B) erfolgte gemäß G-BA Beratung [56]. Anwendungsgebiet C bezieht sich entsprechend der aktuellen Spruchpraxis des G-BA ausschließlich auf diejenige Patientenpopulation aus A und B, die zusätzlich ein hohes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse aufweist.</p>			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Die Quellen für die Angaben in Tabelle 2-3 sind die Fachinformation von Insulin degludec [5] bzw. die Niederschrift zum Beratungsgespräch des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) [56].

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein.

Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inklusive Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Keine anderen therapeutischen Anwendungsgebiete	

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Nicht zutreffend.

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Abschnitt 2.1

Die administrativen Angaben zu dem zu bewertenden Arzneimittel wurden einer internen Datenbank von Novo Nordisk entnommen.

Die Beschreibungen des Wirkmechanismus stammen aus den relevanten Fachinformationen, Fachpublikationen, der NVL und einem aktuellen Lehrbuch zu Diabetes. Es wurde keine separate systematische Literatursuche durchgeführt.

Abschnitt 2.2

Die Angaben zum zugelassenen Anwendungsgebiet bzw. zu den in dieser Nutzenbewertung dargestellten Anwendungsgebieten entstammen der Fachinformation zu Insulin degludec bzw. wurden in der Niederschrift zum Beratungsgespräch beim G-BA festgehalten.

2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten 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. Schleicher E, Landgraf R. Diagnose und Differenzialdiagnose. In: Häring HU, Gallwitz B, Müller-Wieland D, Usadel KH, Mehnert H (Hrsg.). Diabetologie in Klinik und Praxis. 6. Stuttgart: Thieme Verlag; 2011. S. 86-124.
2. Hummel M, Ziegler AG. Epidemiologie, Ätiologie und Pathogenese des Typ-1-Diabetes. In: Häring HU, Gallwitz B, Müller-Wieland D, Usadel KH, Mehnert H (Hrsg.). Diabetologie in Klinik und Praxis. 6. Stuttgart: Thieme Verlag; 2011. S. 62-72.
3. American Diabetes Association. (2) Classification and diagnosis of diabetes. Diabetes Care. 2015;38 Suppl:S8-S16. Epub 2014/12/30.
4. Kellerer M, Häring H-U. Epidemiologie, Ätiologie und Pathogenese des Typ-2-Diabetes. In: Häring HU, Gallwitz B, Müller-Wieland D, Usadel KH, Mehnert H (Hrsg.). Diabetologie in Klinik und Praxis. 6. Stuttgart: Thieme Verlag; 2011. S. 73-84.
5. Novo Nordisk A/S. Fachinformation Tresiba® - 100 Einheiten/ml Injektionslösung im Fertigpen, 200 Einheiten/ml Injektionslösung im Fertigpen, 100 Einheiten/ml Injektionslösung in einer Patrone (Stand: Juli 2018). 2018. Adresse: www.fachinfo.de. Aufgerufen am: 11.09.2018.
6. Nishimura E, Sørensen AR, Hansen BF. Insulin degludec: a new ultra-long, basal insulin designed to maintain full metabolic effect while minimizing mitogenic potential [abstract no. 974]. Diabetologia. 2010;53(Suppl. 1):S388-9.
7. Jonassen I, Havelund S, Hoeg-Jensen T, Steensgaard DB, Wahlund PO, Ribel U. Design of the novel protraction mechanism of insulin degludec, an ultra-long-acting basal insulin. Pharmaceutical research. 2012;29:2104-14. Epub 10.
8. Korsatko S, Deller S, Koehler G, Mader JK, Neubauer K, Adrian CL, et al. A comparison of the steady-state pharmacokinetic and pharmacodynamic profiles of 100 and 200 U/mL formulations of ultra-long-acting insulin degludec. Clinical drug investigation. 2013;33(7):515-21. Epub 2013/06/12.
9. Heise T, Hovelmann U, Nosek L, Hermanski L, Bottcher SG, Haahr H. Comparison of the pharmacokinetic and pharmacodynamic profiles of insulin degludec and insulin glargine. Expert opinion on drug metabolism & toxicology. 2015;11(8):1193-201. Epub 2015/06/19.

10. Heise T, Nosek L, Bottcher SG, Hastrup H, Haahr H. Ultra-long-acting insulin degludec has a flat and stable glucose-lowering effect in type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2012;14(10):944-50. Epub 2012/06/26.
11. Heise T, Korsatko S, Nosek L, Coester HV, Deller S, Roepstorff C, et al. Steady state is reached within 2-3 days of once-daily administration of degludec, a basal insulin with an ultralong duration of action. *Journal of diabetes.* 2016;8(1):132-8. Epub 2015/01/13.
12. Haahr H, Heise T. A review of the pharmacological properties of insulin degludec and their clinical relevance. *Clinical pharmacokinetics.* 2014;53(9):787-800. Epub 2014/09/03.
13. Becker RH, Dahmen R, Bergmann K, Lehmann A, Jax T, Heise T. New insulin glargine 300 Units . mL-1 provides a more even activity profile and prolonged glycemic control at steady state compared with insulin glargine 100 Units . mL-1. *Diabetes Care.* 2015;38(4):637-43. Epub 2014/08/26.
14. Mathieu C, Hollander P, Miranda-Palma B, Cooper J, Franek E, Russell-Jones D, et al. Efficacy and safety of insulin degludec in a flexible dosing regimen vs insulin glargine in patients with type 1 diabetes (BEGIN: Flex T1): a 26-week randomized, treat-to-target trial with a 26-week extension. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism.* 2013;98:1154-62. Epub 09.
15. Meneghini L, Atkin SL, Gough SC, Raz I, Blonde L, Shestakova M, et al. The efficacy and safety of insulin degludec given in variable once-daily dosing intervals compared with insulin glargine and insulin degludec dosed at the same time daily: a 26-week, randomized, open-label, parallel-group, treat-to-target trial in individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2013;36:858-64. Epub 24.
16. Heise T, Hermanski L, Nosek L, Feldman A, Rasmussen S, Haahr H. Insulin degludec: four times lower pharmacodynamic variability than insulin glargine under steady-state conditions in type 1 diabetes. *Diabetes, Obesity and Metabolism.* 2012;14:859-64. Epub 19.
17. Vora J, Heise T. Variability of glucose-lowering effect as a limiting factor in optimizing basal insulin therapy: a review. *Diabetes Obes Metab.* 2013;15(8):701-12. Epub 2013/03/05.
18. Heise T, Norskov M, Nosek L, Kaplan K, Famulla S, Haahr H. Insulin Degludec: Four-times Lower Pharmacodynamic Within-patient Variability Compared to Insulin Glargine U300 in Type 1 Diabetes. *Diabetes Technology Meeting.* Bethesda (10.11.2016-12.11.2016). 2016.
19. Heise T, Norskov M, Nosek L, Kaplan K, Famulla S, Haahr HL. Insulin degludec: Lower day-to-day and within-day variability in pharmacodynamic response compared with insulin glargine 300 U/mL in type 1 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2017;19(7):1032-9. Epub 2017/03/16.
20. Kiss I, Arold G, Roepstorff C, Bottcher SG, Klim S, Haahr H. Insulin degludec: pharmacokinetics in patients with renal impairment. *Clinical pharmacokinetics.* 2014;53(2):175-83. Epub 2013/10/29.
21. Korsatko S, Deller S, Mader JK, Glettler K, Koehler G, Treiber G, et al. Ultra-long pharmacokinetic properties of insulin degludec are comparable in elderly subjects and younger adults with type 1 diabetes mellitus. *Drugs & aging.* 2014;31(1):47-53. Epub 2013/11/23.

22. Kupcova V, Arold G, Roepstorff C, Hojbjerg M, Klim S, Haahr H. Insulin degludec: pharmacokinetic properties in subjects with hepatic impairment. *Clinical drug investigation*. 2014;34(2):127-33. Epub 2013/11/28.
23. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale Versorgungsleitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes – Langfassung. 1. Auflage. Version 4. August 2013. Zuletzt geändert: November 2014. 2013. Adresse: <http://www.aezq.de/mdb/downloads/nvl/diabetes-mellitus/dm-therapie-1aufl-vers4-lang.pdf>. Aufgerufen am: 07.09.2018.
24. Bretzel R. Behandlung mit Insulin. In: Häring H, Gallwitz B, Müller-Wieland D, Usadel KH, Mehnert H (Hrsg.). *Diabetologie in Klinik und Praxis*. 6. Stuttgart: Thieme Verlag; 2011. S. 192-211.
25. Garber AJ. Restaging insulin therapy for patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2009;11 Suppl 5:1-5.
26. Eli Lilly Nederland B.V. Fachinformation HUMALOG® (Stand: Mai 2018). 2018. Adresse: www.fachinfo.de. Aufgerufen am: 13.09.2018.
27. Novo Nordisk A/S. Fachinformation NovoRapid® (Stand: April 2018). 2018. Adresse: <http://www.fachinfo.de>. Aufgerufen am: 11.09.2018.
28. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. Fachinformation Apidra® (Stand: April 2018). 2018. Adresse: www.fachinfo.de. Aufgerufen am: 12.09.2018.
29. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. Fachinformation Lantus® - 100 Einheiten/ml Injektionslösung in einer Durchstechflasche, 100 Einheiten/ml Injektionslösung in einer Patrone, SoloStar 100 Einheiten/ml Injektionslösung in einem Fertigpen (Stand: April 2018). 2018. Adresse: www.fachinfo.de. Aufgerufen am: 11.09.2018.
30. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. Fachinformation Toujeo® 300 Einheiten/ml Injektionslösung in einem Fertigpen (Stand: Februar 2018). 2018. Adresse: www.fachinfo.de. Aufgerufen am: 12.09.2018.
31. Novo Nordisk A/S. Fachinformation Levemir® (Stand: April 2018). 2018. Adresse: <http://www.fachinfo.de>. Aufgerufen am: 12.09.2018.
32. Novo Nordisk A/S. Fachinformation NovoMix® 30 (Stand: April 2018). 2018. Adresse: <http://www.fachinfo.de>. Aufgerufen am: 12.09.2018.
33. Novo Nordisk A/S. Fachinformation Actraphane® (Stand: April 2018). 2018. Adresse: <http://www.fachinfo.de>. Aufgerufen am: 12.09.2018.
34. Simon AC, DeVries JH. The future of basal insulin supplementation. *Diabetes Technol Ther*. 2011;13 Suppl 1:S103-8.
35. Hirsch IB. Insulin analogues. *N Engl J Med*. 2005;352(2):174-83. Epub 2005/01/14.
36. Pernicova I, Korbonits M. Metformin—mode of action and clinical implications for diabetes and cancer. *Nat Rev Endocrinol*. 2014;10:143-56.
37. Bailey C, Krentz A. Oral Antidiabetic Agents. In: Holt R, Cockram C, Flyvbjerg A, Goldstein B (Hrsg.). *Textbook of Diabetes*. 4: Blackwell Publishing; 2010. S. 452-77.
38. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes - 2017. *Diabetes Care*. 2017;40(Suppl. 1).
39. Merck Serono GmbH. Fachinformation Glucophage® 500 mg/- 850 mg/- 1000 mg Filmtabletten (Stand: April 2017). 2017. Adresse: <https://www.fachinfo.de>. Aufgerufen am: 11.09.2018.
40. Gemeinsamer Bundesausschuss. Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage III – Übersicht der Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse

- Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. 2010. Adresse: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1141/2010-06-17_AM-RL3_Glitazone_BAnz.pdf.
Aufgerufen am: 13.09.2018.
41. Gemeinsamer Bundesausschuss. G-BA schließt Glinide und Glitazone zur Diabetes-Therapie von der Verordnungsfähigkeit zu Lasten der GKV aus. 2010. Adresse: <https://www.g-ba.de/downloads/34-215-342/18-2010-06-17-NB-Glinide%20und%20Glitazone.pdf>. Aufgerufen am: 13.09.2018.
 42. Ratiopharm GmbH. Fachinformation Glib-ratiopharm® S Tabletten (Stand: November 2014). 2014. Adresse: <https://www.fachinfo.de>. Aufgerufen am: 11.09.2018.
 43. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. Fachinformation Amaryl® (Stand: April 2017). 2017. Adresse: <https://www.fachinfo.de>. Aufgerufen am: 11.09.2018.
 44. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*. 1998;352(9131):837-53.
 45. Bayer Vital GmbH. Fachinformation Glucobay® 50 mg, Glucobay® 100 mg (Stand: Oktober 2014). 2014. Adresse: <https://www.fachinfo.de>. Aufgerufen am: 13.09.2018.
 46. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M, et al. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial. *Lancet*. 2002;359(9323):2072-7.
 47. Boehringer Ingelheim International GmbH. Fachinformation Jardiance® Filmtabletten (Stand: Mai 2018). 2018. Adresse: <https://www.fachinfo.de>. Aufgerufen am: 11.09.2018.
 48. AstraZeneca GmbH. Fachinformation Forxiga® 5 mg Filmtabletten Forxiga® 10 mg Filmtabletten (Stand: Oktober 2017). 2017. Adresse: <https://www.fachinfo.de>. Aufgerufen am: 13.09.2018.
 49. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2117-28.
 50. Meier J. GLP-1 receptor agonists for individualized treatment of type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol*. 2012;8:728-42.
 51. Nauck M. Incretin therapies: highlighting common features and differences in the modes of action of glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *Diabetes Obes Metab*. 2016;18(3):203-16. Epub 2015/10/23.
 52. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Bewertung der Studie LEADER zu Liraglutid. 2017. Adresse: https://www.iqwig.de/download/A17-09_Bewertung-der-Studie-LEADER-zu-Liraglutid_Rapid-Report_V1-0.pdf.
Aufgerufen am: 03.09.2018.
 53. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(4):311-22.
 54. Marso SP, McGuire DK, Zinman B, Poulter NR, Emerson SS, Pieber TR, et al. Efficacy and Safety of Degludec versus Glargine in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377(8):723-32. Epub 2017/06/13.
 55. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Veranlassung einer erneuten Nutzenbewertung von Insulin degludec nach § 35a Abs. 1 i. v. m. § 3 Abs. 1 Nr. 4 AM-NutzenV und 5. Kapitel § 13 VerfO. 2018.

Adresse: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3225/2018-02-15_AM-RL-XII_Insulin%20degludec_erneute-Nutzenbewertung.pdf. Aufgerufen am: 09.07.2018.

56. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2017-B-130/131. 2017.