

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Insulin degludec (Tresiba®)

Novo Nordisk Pharma GmbH

Modul 3C

*Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 mit
einem hohen Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse*

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	8
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	17
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	17
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	20
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	20
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	34
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	45
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	52
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	59
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	60
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	61
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	75
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	75
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	79
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	86
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	88
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	97
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	100
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	103
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	104
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	107
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation.....	107
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	121
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	122
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	125
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	128
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	129
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	129

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Anamnese und klinische Untersuchungen bei Menschen mit Diabetes mellitus Typ 2.....	27
Tabelle 3-2: Lebenszeitprävalenz (%) des bekannten Diabetes mellitus nach Geschlecht und Altersgruppe (DEGS1).....	46
Tabelle 3-3: 12-Monats-Prävalenz (%) des bekannten Diabetes mellitus (ohne Schwangerschaftsdiabetes) nach Geschlecht und Altersgruppe (GEDA 2014/2015-EHIS) ...	46
Tabelle 3-4: Prävalenz (%) des Diabetes mellitus Typ 2 nach Geschlecht und Altersgruppe im Jahr 2010 (DIMDI)	47
Tabelle 3-5: Inzidenz (pro 1.000 Personenjahre) des Diabetes mellitus Typ 2 nach Geschlecht und Altersgruppe im Jahr 2010 (DIMDI).....	48
Tabelle 3-6: Inzidenz (%) des Diabetes mellitus Typ 2 nach Altersklasse, Geschlecht und Jahr	49
Tabelle 3-7: Geschätzte Entwicklung der Prävalenz von Menschen mit Diabetes mellitus Typ 2 und einem hohen Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse.....	52
Tabelle 3-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	53
Tabelle 3-9: Identifikation der prävalenten erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und CVD/CKD in der InGef Forschungsdatenbank.....	58
Tabelle 3-10: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	59
Tabelle 3-11: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	76
Tabelle 3-12: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	78
Tabelle 3-13: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	79
Tabelle 3-14: Aufteilung des Gesamtinsulinbedarfs auf Basal- und Bolusinsulin	85
Tabelle 3-15: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	86
Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	88
Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	93
Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt).....	95
Tabelle 3-19: Berechnung der jährlichen Arzneimittelkosten für die GKV	97
Tabelle 3-20: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	100

Tabelle 3-21: Berechnung der durch Insulin degludec im Rahmen der häuslichen
Krankenpflege möglichen Einsparungen pro Patient..... 103

Tabelle 3-22: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung 125

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Medikamentöse Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 gemäß NVL (Quelle: [8]).....	31
Abbildung 2: 1-Jahres-Prävalenz des Diabetes mellitus Typ 2 nach Altersklasse, Geschlecht und Jahr	49
Abbildung 3: Flowchart zur Identifikation der Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 mit CVD/CKD.....	55
Abbildung 4: Zeitliche Entwicklung des Durchschnittsalters von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 im DMP von 2003 bis 2016 (eigene Darstellung, basierend auf [15, 16])	83
Abbildung 5: Zeitliche Entwicklung des durchschnittlichen BMI von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 im DMP von 2003 bis 2012 (eigene Darstellung, basierend auf [15]).....	84

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACCORD	Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes
ADVANCE	Action in Diabetes and Vascular disease: preterAx and diamicroN MR Controlled Evaluation
AkdÄ	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
AOK	Allgemeine Ortskrankenkasse
ARRIBA	Absolutes und relatives Risiko – individuelle Beratung in der Allgemeinpraxis
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemische Klassifikation
AUC	Area Under the Curve
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
BMI	Body Mass Index
bspw.	beispielsweise
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CHARM	Candesartan in Heart failure Assessment of Reduction of Mortality and morbidity
CKD	Chronische Nierenerkrankung
C _{Max}	Maximale Konzentration
CT	Konventionelle Insulintherapie
CVD	Kardiovaskuläre Erkrankung
DDD	Defined Daily Dose
DDG	Deutsche Diabetes Gesellschaft
DEGAM	Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin
DEGS1	Erste Welle der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland
DEVOTE	Degludec Cardiovascular Outcomes Trial
DGIM	Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin
d.h.	das heißt
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DIVE	Diabetes Versorgungs-Evaluation
dL	Deziliter

Abkürzung	Bedeutung
DMP	Disease Management Programm
DPP-IV	Dipeptidylpeptidase-IV
DPV	Diabetes Patienten Verlaufsdokumentation
E	Einheit
EKG	Elektrokardiogramm
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
EURD	European Reference Dates and Frequency
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEDA	Gesundheit in Deutschland aktuell
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
ggf.	gegebenenfalls
GIR	Glucose Infusion Rate
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GLP-1	Glucagon-like Peptide-1
HAAF	Hypoglycemia Associated Autonomic Failure
HbA _{1c}	glykiertes Hämoglobin
HRI	Health Risk Institute
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
ICT	Intensivierte konventionelle Insulintherapie
IDeg	Insulin degludec
IDF	International Diabetes Federation
I.E.	Internationale Einheit
InGef	Institut für angewandte Gesundheitsforschung Berlin
inkl.	inklusive
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ISAR-Risk	Improved Stratification of Autonomic Regulation for Risk Prediction Postinfarction Survey Program
IU	International Unit
kg	Kilogramm
KHK	Koronare Herzkrankheit

Abkürzung	Bedeutung
KORA	Kooperative Gesundheitsforschung in der Region Augsburg
L	Liter
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
m ²	Quadratmeter
mg	Milligramm
mL	Milliliter
NPH	Neutral-Protamin-Hagedorn
NVL	Nationale VersorgungsLeitlinie
OAD	Orales Antidiabetikum/Orale Antidiabetika
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
ORIGIN	Outcome Reduction with Initial Glargine Intervention
ORIGINALE	Outcome Reduction with Initial Glargine Intervention and Legacy Effects
pAVK	periphere Arterielle Verschlusskrankheit
PROCAM	Prospective Cardiovascular Münster Study
PSUR	Periodic Safety Update Report
RKI	Robert Koch Institut
RMP	Risk Management Plan
SCORE	Systematic COronary Risk Evaluation
SGB	Sozialgesetzbuch
SGLT	Sodium Dependent Glucose Transporter
SIT	Supplementäre Insulintherapie
SmPC	Summary of Product Characteristics
SoC	Standard of Care
SS	Steady State
u.a.	unter anderem
UKPD	UK Prospective Diabetes
VADT	Veterans Affairs Diabetes Trial
VK	Variationskoeffizient
vs.	versus
z.B.	zum Beispiel
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. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt. 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.
5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss auch geeignet sein für Bewertungen von Arzneimitteln auf Veranlassung des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 35a Absatz 6 SGB V, die vor dem 1. Januar 2011 in den Verkehr gebracht worden sind.

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.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) für erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 mit einem hohen Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse ist Insulin plus eine patienten-individuelle Hintergrundtherapie sowohl des Diabetes mellitus Typ 2 als auch ihrer makrovaskulären Begleiterkrankungen gemäß lokalem Standard - *Insulin + Standard of Care (SoC)*.

Novo Nordisk Pharma GmbH folgt bei der Festlegung der Vergleichstherapie für das vorliegende Anwendungsgebiet C bisherigen Nutzenbewertungsbeschlüssen des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) und berücksichtigt, dass sich die im vorliegenden Anwendungsgebiet betrachteten Patienten in einer antidiabetischen Therapiesituation befinden, die eine Insulintherapie erforderlich macht. Für den Nachweis des Zusatznutzens von Insulin degludec für erwachsene Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus mit einem hohen Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse wird daher die zVT als *Insulin + SoC* festgelegt. SoC umfasst die antidiabetische Begleittherapie und die kardiovaskuläre Hintergrundtherapie gemäß lokalem Standard.

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. Sofern ein Beratungsprotokoll erstellt wurde, benennen Sie dieses als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Ein separates Beratungsgespräch mit dem G-BA für das vorliegende Anwendungsgebiet („Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 mit einem hohen Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse“) zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ hat nicht stattgefunden.

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 5. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die Wahl der zVT für das vorliegende Anwendungsgebiet („Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 mit einem hohen Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse“) erfolgt auf Grundlage der zVT, die im Rahmen der G-BA Beratung am 21. Sep. 2017 (Vorgangsnummer: 2017-B-130/131) festgelegt beziehungsweise (bzw.) seitens des G-BA in der Niederschrift vom 29. Nov. 2017 festgehalten [1] wurde.

Gegenstand der zuvor genannten Beratung war der Wirkstoff Insulin degludec im folgenden Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation [2]:

„Behandlung des Diabetes mellitus bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab dem Alter von 1 Jahr. [...]

Bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 kann Tresiba® allein oder in einer Kombination mit oralen Antidiabetika (OAD), Glucagon-like Peptide-1 (GLP-1) Rezeptor-Agonisten und Bolusinsulin angewendet werden (siehe Abschnitt 5.1). [...].“

Vom G-BA wurde die folgende zVT festgelegt [1]:

„Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Insulin degludec, zusätzlich zu Diät und Bewegung, zur Behandlung von Erwachsenen mit Typ 2 Diabetes mellitus ist:

In der Mono- oder Kombinationstherapie

- a) für Patienten, die durch die Behandlung mit mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) nicht ausreichend kontrolliert sind:
 - Humaninsulin + Metformin *oder*
 - Humaninsulin + Empagliflozin¹ *oder*
 - Humaninsulin + Liraglutid¹ *oder*
 - Humaninsulin, wenn Metformin und Empagliflozin¹ und Liraglutid¹ gemäß Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert oder aufgrund eines fortgeschrittenen Diabetes mellitus Typ 2 nicht ausreichend wirksam sind.
- b) für Patienten, die durch die Behandlung mit Insulin (mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel) nicht ausreichend kontrolliert sind:
 - Die Optimierung des Humaninsulinregimes (ggf. + Metformin oder Empagliflozin¹ oder Liraglutid¹)“

¹ „Empagliflozin bzw. Liraglutid in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und/oder Lipidsenker und nur für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung (zur Operationalisierung siehe Studienprotokolle: [3] bzw. [4] und [1].

Bezüglich der zVT „Optimierung des Humaninsulinregimes (ggf. + Metformin oder Empagliflozin¹ oder Liraglutid¹)“ kommen, je nach unzureichender Insulintherapie im aktuellen Regime, orientierend an der Nationalen VersorgungsLeitlinie (NVL) [5] folgende Optimierungsmöglichkeiten in Betracht:

- Wechsel zu Basalinsulin ± OAD ± GLP-1 Rezeptor-Agonisten
- Wechsel zur konventionellen Insulintherapie (CT) ± OAD ± GLP-1 Rezeptor-Agonisten
- Wechsel zur intensivierten Insulintherapie ± OAD ± GLP-1 Rezeptor-Agonisten
- Wechsel des Insulins (Basal- und/oder Bolusinsulin) und/oder Erhöhung der Insulindosis

Das vorliegende Anwendungsgebiet („Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 mit einem hohen Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse“) umfasst Patienten aus den beiden oben genannten Population a) und b).

Novo Nordisk Pharma GmbH folgt der Festlegung der zVT für diese Anwendungsgebiete durch den G-BA und betrachtet zudem den folgenden Aspekt:

In bisherigen Nutzenbewertungsbeschlüssen des G-BA zur Population „erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 mit einem hohen kardiovaskulären Risiko“ wurde eine patientenindividuelle Hintergrundtherapie sowohl des Diabetes mellitus Typ 2 als auch ihrer makrovaskulären Begleiterkrankungen, gemäß den entsprechenden Leitlinien als Vergleichstherapie anerkannt [6].

Novo Nordisk Pharma GmbH folgt bei der Festlegung der Vergleichstherapie für das vorliegende Anwendungsgebiet C diesen bisherigen Nutzenbewertungsbeschlüssen des G-BA und berücksichtigt, dass sich die in diesem Anwendungsgebiet betrachteten Patienten in einer antidiabetischen Therapiesituation befinden, die eine Insulintherapie erforderlich macht (Therapieoptionen wie oben ausgeführt).

Für den Nachweis des Zusatznutzens von Insulin degludec für erwachsene Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus mit einem hohen Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse wird den zuvor ausgeführten Gründen folgend die zVT als *Insulin + SoC* umgesetzt. SoC umfasst die antidiabetische Begleittherapie und die kardiovaskuläre Hintergrundtherapie gemäß lokalem Standard.

Laut G-BA-Beratung vom 21. Sep. 2017 wird für die Nutzenbewertung für Insulin degludec „ebenfalls Evidenz aus Studien berücksichtigt, in denen Insulinanaloga eingesetzt wurden, sofern die Übertragbarkeit der Ergebnisse aus Studien mit Insulinanaloga auf Humaninsulin gegeben ist. Der Zulassungsstatus der Insulinanaloga ist zu berücksichtigen. Studienergebnisse sind auf mögliche Effektmodifikationen durch die Art der eingesetzten Insuline zu untersuchen, sofern die Studien sowohl mit Humaninsulin als auch mit Insulinanaloga durchgeführt wurden. Beim Kostenvergleich sind jedoch die Therapiekosten für Humaninsulin zu berücksichtigen, da dies als zVT bestimmt wurde“ [1].

Für den Nachweis des Zusatznutzens von Insulin degludec zieht Novo Nordisk Insulinanaloga als zVT heran.

Evidenz zur Übertragbarkeit der Ergebnisse zu Insulinanaloga auf Humaninsulin

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse zu Insulinanaloga auf Humaninsulin ist durch folgende Evidenz gegeben:

Die Langzeitstudien „Outcome reduction with initial glargine intervention“ (ORIGIN) und „Outcome reduction with an initial glargine intervention and legacy effects“ (ORIGINALE), die Folgestudie von ORIGIN, zeigten, dass das lang wirksame Insulin glargin (100 Einheiten (E)/Milliliter (mL)² bei Patienten mit kardiovaskulärem Risiko bezüglich kardiovaskulärer Morbiditäts- und Mortalitätsendpunkte sowie bezüglich des Krebsrisikos mit der Standardtherapie vergleichbar ist [7, 8]. Mit den Ergebnissen dieser Studien liegen Langzeitdaten für das Insulinanalogon Insulin glargin unter anderem (u.a.) zu kardiovaskulären Endpunkten vor.

Die Ergebnisse für die Insulinanaloga Insulin glargin und Insulin detemir sind auf Humaninsulin übertragbar, da in einer systematischen Übersichtsarbeit der Cochrane Collaboration [9] keine klinisch relevanten Unterschiede bezüglich der Senkung des glykierten Hämoglobins (HbA_{1c}) und schweren Hypoglykämien zwischen lang wirksamen Insulinanaloga und lang wirksamem Humaninsulin (Neutral-Protamin-Hagedorn (NPH)) gefunden wurden. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass aus den verfügbaren Daten keine Unterschiede zwischen lang wirksamen Insulinanaloga und Humaninsulin bezüglich Mortalität, Morbidität und Lebensqualität abgeleitet werden können [9].

Eine Gleichwertigkeit der lang wirksamen Insulinanaloga (hier Insulin glargin und Insulin detemir) gegenüber den lang wirksamen Humaninsulinen für die Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 wurde im Rahmen der Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) aus dem Jahr 2009 festgestellt [10].

² Die Dosis von 100 E/mL für Insulin glargin ist für das gesamte Dokument zutreffend und wird in weiterer Folge nicht mehr explizit ausgewiesen.

Bereits in früheren Verfahren erkennt der G-BA den vergleichbaren Nutzen zwischen Humaninsulin und Insulinanaloga an [11]. Es wird festgestellt, „dass die miteinander verglichenen Arzneimittelgruppen über einen vergleichbaren therapeutischen Nutzen zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 verfügen, sie also vergleichbar therapeutisch wirksam sind. Mit anderen Worten: Es handelt sich um zwei gleichermaßen zur Behandlung einer Erkrankung geeignete Arzneimittelgruppen“ [12].

Auch der G-BA und das Bundesministerium für Gesundheit (BMG) erkennen an, dass es sich bei Insulinanaloga und Humaninsulin um pharmakologisch-therapeutisch vergleichbare Wirkstoffe handelt [13, 14]. Im kürzlich erschienenen Bericht „Leitlinienrecherche zur Aktualisierung des DMP Diabetes mellitus Typ 1“ stellte das IQWiG fest, dass aktuelle internationale Leitlinien Insulinanaloga als mit dem Humaninsulin gleichwertige Therapieoptionen ansehen [15]. Daher empfiehlt das IQWiG, das vorhandene DMP, in dem Humaninsulin bisher als „Mittel der Wahl“ genannt wird, entsprechend zu aktualisieren.

Eine Gleichwertigkeit von kurz wirkendem Insulinanalogon mit kurz wirkendem Humaninsulin haben die Nutzenbewertungen aus dem Jahr 2006 ergeben. Die tragenden Gründe zu diesem Verfahren führen aus, dass „(...) die miteinander verglichenen Arzneimittelgruppen über einen vergleichbaren therapeutischen Nutzen zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 verfügen, sie also vergleichbar therapeutisch wirksam sind...“ [16].

Zusammenfassend ist von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse zu Insulinanaloga auf Humaninsulin auszugehen.

Evidenz zur Übertragbarkeit der Ergebnisse zu Insulinanaloga untereinander

In der Nutzenbewertung des IQWiG aus dem Jahr 2009 wurde kein Unterschied zwischen den untersuchten lang wirksamen Insulinanaloga (Insulin glargin/Insulin detemir) festgestellt [10].

Das Vorhaben des G-BA, Humaninsulin und Insulinanaloga (hier Insulin detemir und Insulin glargin) in einer Festbetragsgruppe zusammenzufassen, spricht ebenfalls für die Vergleichbarkeit der entsprechenden Insulinanaloga untereinander [13].

Zusammenfassend ist von einer entsprechenden Übertragbarkeit der Ergebnisse auszugehen.

Versorgungssituation mit Insulinanaloga

Insulinanaloga sind in der Versorgungsrealität etablierte Wirkstoffe. Weltweit werden Insulinanaloga in der Behandlung von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 eingesetzt.

In Deutschland ergibt sich die Zweckmäßigkeit der Insulinanaloga für die Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 unter anderem aus deren Verordnungsfähigkeit. So liegen derzeit Rabatt- oder Mehrwertverträge zwischen dem Großteil der gesetzlichen Krankenkassen und den Herstellern von Insulinanaloga vor (siehe beispielsweise (bspw.) [17] oder [18]).

Gleichermaßen zeigt die aktuelle Verordnungssituation der Insuline in Deutschland die Bedeutung und Zweckmäßigkeit der Insulinanaloga. So ist seit 2007 die Verordnungshäufigkeit der Insulinanaloga kontinuierlich angestiegen und hat sich bis 2016 mehr als verdoppelt [19]. Seit dem Jahr 2013 liegen die Verordnungen von Insulinanaloga über denen von Humaninsulin und erreichten im Jahr 2016 einen Anteil von 65 % am Gesamtvolumen der Insulinverordnungen [19]. Die Anzahl der zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) verordneten Tagesdosen von lang wirksamen Insulinanaloga (239,6 Millionen) übersteigt die Anzahl der verordneten Tagesdosen von Humaninsulinen (Verzögerungsinsulinen) (74,6 Millionen) um mehr als das Dreifache. Dabei ist Insulin glargin (Lantus®) mit einem Verordnungsanteil in Höhe von circa (ca.) 56 % unter allen lang wirksamen Insulinanaloga das mit Abstand am häufigsten verordnete Präparat [19].

Insulin glargin als zweckmäßige Vergleichstherapie

Aus Sicht des G-BA besteht für Insulinanaloga „nach derzeitigem allgemein anerkanntem Stand der medizinischen Erkenntnisse weder ein Vor- noch ein Nachteil gegenüber Humaninsulin, es liegen jedoch keine Langzeitdaten mit Vorteilen hinsichtlich harter Endpunkte zu Insulinanaloga vor“ [1]. „Aufgrund fehlender Langzeitdaten zu mikro- und makrovaskulären Endpunkten für Insulinanaloga kann jedoch nicht von einer generellen Übertragbarkeit der Ergebnisse von Studien mit Insulinanaloga auf Humaninsulin ausgegangen werden. Für andere Endpunkte einer kurzfristigen Behandlung kann eine Übertragbarkeit der Ergebnisse von Studien mit Insulinanaloga auf Humaninsulin angenommen werden“ [20].

Für die Nutzenbewertung von Insulin degludec wurden auch Studien berücksichtigt, in denen Insulinanaloga eingesetzt wurden, da für Endpunkte einer kurzfristigen Behandlung eine Übertragbarkeit der Ergebnisse von Studien mit Insulinanaloga auf Humaninsulin angenommen werden kann ([20] bzw. [1]). Unter Endpunkten einer kurzfristigen Behandlung werden hierbei bspw. (schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse inklusive Hypoglykämien und Veränderungen des HbA_{1c}-Wertes verstanden. Im Gegensatz dazu stellen bspw. kardiovaskuläre und nierenbezogene Endpunkte langfristige Folgen eines Diabetes mellitus Typ 2 bzw. einer antidiabetischen Behandlung dar.

Die Studie EX1250-4080 (einschließlich des verwendeten Komparators Insulin glargin, siehe Modul 4C) wurde als kardiovaskuläre Sicherheitsstudie, in Absprache mit und unter Berücksichtigung der Vorgaben der Zulassungsbehörde Food and Drug Administration, durchgeführt. In der Studie EX1250-4080 wurde die kardiovaskuläre Sicherheit von Insulin degludec mit dem weltweit am häufigsten verwendeten Basalinsulin (d. h. Insulin glargin) [21] verglichen. Die Studienergebnisse, auch und insbesondere bezüglich langfristiger kardiovaskulärer Endpunkte, finden sich dementsprechend in den aktuellen Fachinformationen [2, 22].

Es liegen keine Hinweise vor, dass die weiter oben vorgelegte Evidenz zur Übertragbarkeit der Ergebnisse zu Insulinanaloga auf Humaninsulin nicht ebenso für Endpunkte einer längerfristigen Behandlung herangezogen werden kann.

Eine Gleichwertigkeit von kurz wirkendem Insulinanalogon mit kurz wirkendem Humaninsulin haben die Nutzenbewertungen aus dem Jahre 2006 ergeben. Die tragenden Gründe zu diesem Verfahren führen aus, dass „(...) die miteinander verglichenen Arzneimittelgruppen über einen vergleichbaren therapeutischen Nutzen zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 verfügen, sie also vergleichbar therapeutisch wirksam sind...“ [16].

In-vitro-Studien haben gezeigt, dass Insulin glargin und seine Metaboliten eine ähnliche Affinität zum Humaninsulinrezeptor haben wie Humaninsulin [23]. Daher ist davon auszugehen, dass die physiologische Wirkung von Insulin glargin mit derjenigen von Humaninsulin sowohl bei kurzfristiger als auch bei langfristiger Behandlung vergleichbar ist.

Bezüglich der weiter oben vorgelegten Evidenz zur Übertragbarkeit der Ergebnisse zu Insulinanaloga auf Humaninsulin sind die Studienergebnisse der Studie ORIGIN und deren Folgestudie ORIGINALE hervorzuheben [7, 8], die Langzeitdaten für das Insulinanalogon Insulin glargin liefern. Die Studienergebnisse zeigen, dass Insulin glargin bei Patienten mit kardiovaskulärem Risiko bezüglich kardiovaskulärer Morbiditäts- und Mortalitätsendpunkte sowie bezüglich des Krebsrisikos mit der Standardtherapie vergleichbar ist.

Weiterhin zeigten die Ergebnisse einer retrospektiven Kohortenstudie mit 65.619 Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, dass kardiovaskuläre Ereignisse (Myokardinfarkt, Schlaganfall und Herzinsuffizienz) unter Insulin glargin vergleichbar häufig auftreten wie unter Humaninsulin (in dieser Studie wurden lang wirksames Insulin Ultralente, Intermediärinsuline NPH (N), Insulin Lente und Insulin Lente (L) berücksichtigt) [24].

Fazit zur Relevanz von Insulinanaloga als zweckmäßige Vergleichstherapie

Neben der Tatsache, dass Insulinanaloga weltweit in der Versorgung etablierte Wirkstoffe sind und Langzeitergebnisse ein vergleichbares Wirksamkeits- und Risikoprofil für Insulinanaloga zeigen, ist insbesondere aus dem vom G-BA festgestellten therapeutisch vergleichbaren Nutzen [11, 13] die Vergleichbarkeit von Humaninsulin und Insulinanaloga gegeben. Es liegen hierzu u.a. Nachweise der höchstmöglichen Evidenzstufe vor (Evidenzstufe Ia „Systematische Übersichtsarbeiten von Studien der Evidenzstufe Ib“ [25]), die die Angemessenheit der Übertragbarkeit von Studienergebnissen zu den untersuchten Insulinanaloga auf Humaninsulin belegen.

Insgesamt sind Insulinanaloga und insbesondere Insulin glargin daher als geeignete Komparatoren anzusehen und als zVT sowohl für kurzfristige als auch für langfristige Endpunkte anzuerkennen.

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.

Die Niederschrift zum Beratungsgespräch wurde vom G-BA an Novo Nordisk übermittelt.

Des Weiteren wurden Fachpublikationen sowie öffentlich zugängliche Berichte/Beschlüsse des IQWiG/G-BA herangezogen. Eine systematische Literaturrecherche wurde nicht durchgeführt.

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. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2017-B-130/131. 2017.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGBV - Empagliflozin. 2016. Adresse: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3955/2016-09-01_AM-RL-XII_Empagliflozin_D-214_TrG.pdf. Aufgerufen am: 10.09.2018.
7. ORIGIN Trial Investigators, Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, Diaz R, Jung H, et al. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med.* 2012;367(4):319-28.

8. Punthakee Z. et al. Outcome reduction with an initial glargine intervention and legacy effects (ORIGINALE). European Association for the Study of Diabetes 2014 Meeting; September 18, 2014; Vienna, Austria. Abstract 1270; Abstracts of the 50th EASD Annual Meeting. Diabetologia. 2014;57(1):S 516.
9. Horvath K, Jeitler K, Berghold A, Ebrahim SH, Gratzner TW, Plank J, et al. Long-acting insulin analogues versus NPH insulin (human isophane insulin) for type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev. 2007(2):CD005613.
10. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Langwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Abschlussbericht A05-03. Version 1.1. Stand: 26.2.2009. 2009. Adresse: https://www.iqwig.de/download/A05-03_Abschlussbericht_Langwirksame_Insulinanaloga_bei_Diabetes_mellitus_Typ_2_V1.1.pdf. Aufgerufen am: 07.09.2018.
11. Gemeinsamer Bundesausschuss. Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage III – Übersicht der Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse Lang wirkende Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. 2010. Adresse: http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1109/2010-03-18-AMR3_Insulinanaloga_Typ2_BAnz.pdf. Aufgerufen am: 07.09.2018.
12. Gemeinsamer Bundesausschuss. Zusammenfassende Dokumentation über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage III – Übersicht der Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse, Lang wirkende Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. 2010. Adresse: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1280/2010-03-18-AMR3_Insulinanaloga_Typ2_ZD.pdf. Aufgerufen am: 07.09.2018.
13. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM -RL): Anlage IX – Festbetragsgruppenbildung und Anlage X – Aktualisierung von Vergleichsgrößen. Humaninsulin und Analoga, Gruppe 1,2 und 3 in Stufe 2 nach § 35 Absatz 1 SGB V Anlage III – Übersicht der Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse. Nummer 33 und 33a. 2013. Adresse: www.g-ba.de/downloads/40-268-2209/2013-02-21_AM-RL-IX-X_Humaninsulin-Analoga_TrG.pdf. Aufgerufen am: 07.09.2018.
14. Bundesministerium für Gesundheit. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses vom 21. Februar 2013 über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage IX – Festbetragsgruppenbildung und Anlage X – Aktualisierung von Vergleichsgrößen Humaninsulin und Analoga, Gruppe 1, 2 und 3 in Stufe 2 nach § 35 Absatz 1 SGB V Anlage III – Übersicht der Verordnungseinschränkungen und –ausschlüsse Nummer 33 und 33a. 2013. Adresse: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2262/2013-02-21_AM-RL-IX-X_Humaninsulin-Analoga_BMG.pdf. Aufgerufen am: 07.09.2018.
15. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Leitliniensynopse für das DMP Diabetes mellitus Typ 1. Abschlussbericht. Auftrag: V16-02. Version: 1.0. Stand: 13.07.2018. 2018. Adresse: https://iqwig.de/download/V16-02-Leitliniensynopse-fuer-das-DMP-Diabetes-mellitus-Typ-1_Abschlussb....pdf. Aufgerufen am: 12.09.2018.
16. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie - Einfügung eines Abschnitts I und Neubildung einer

- Anlage 10 der Arzneimittel-Richtlinie. 2006. Adresse: http://www.g-ba.de/downloads/40-268-76/2006-07-18-AMR-Insulinanaloge_TrG.pdf. Aufgerufen am: 03.09.2018.
17. AOK Die Gesundheitskasse. Wirkstoffe für die die AOK in Bayern 2018 Rabattverträge abgeschlossen hat. (Stand: September 2018). 2018. Adresse: <http://www.aok-gesundheitspartner.de/include/datenbanken/rabattvertraege/pdf.php?bl=by>. Aufgerufen am: 10.09.2018.
 18. DAK-Gesundheit. Rabattarzneimittel-Tabelle (Originale und Generika) der DAK-Gesundheit (Stand: 01.09.2018). 2018. Adresse: <https://www.dak.de/dak/download/gesamtuebersicht-der-dak-rabattarzneimittel-stand-september-2018-1859038.pdf>. Aufgerufen am: 07.09.2018.
 19. Freichel M, Mengel K. Antidiabetika. In: Schwabe U, Paffrath D, Ludwig W-D, Klauber J (Hrsg.). Arzneiverordnungs-Report 2017. 2017. S. 299-316.
 20. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII -Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Insulin degludec. Stand: 16.10.2014. 2014. Adresse: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2976/2014-10-16_AM-RL-XII_Insulin%20degludec_2014-05-01-D-109_TrG.pdf. Aufgerufen am: 03.09.2018.
 21. Philippidis A. The Top 15 Best-Selling Drugs of 2016; Prospect of Price Curbs May Dent Future Results for Blockbusters. 2017. Adresse: <https://www.genengnews.com/the-lists/the-top-15-best-selling-drugs-of-2016/77900868>. Aufgerufen am: 09.07.2018.
 22. Novo Nordisk A/S. Prescribing Information TRESIBA® (insulin degludec injection), for subcutaneous use Initial U.S. Approval: 2015 (Revised: August 2018). 2018. Adresse: <https://www.novo-pi.com/tresiba.pdf>. Aufgerufen am: 10.09.2018.
 23. 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.
 24. Juhaeri J, Gao S, Dai WS. Incidence rates of heart failure, stroke, and acute myocardial infarction among Type 2 diabetic patients using insulin glargine and other insulin. *Pharmacoepidemiology and drug safety*. 2009;18(6):497-503.
 25. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008 veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009 in Kraft getreten am 1. April 2009 zuletzt geändert am 16. März 2018 veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 04.07.2018 B1 in Kraft getreten am 5. Juli 2018. 2018. Adresse: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1614/VerfO_2018-03-16_iK-2018-07-05.pdf. Aufgerufen am: 03.09.2018.

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.

Definition

Diabetes mellitus Typ 2 und sein Leitbefund, die chronische Hyperglykämie, beruhen auf der Insulinresistenz und einer fortschreitend nachlassenden Insulinwirkung, einhergehend mit einer gestörten Insulinsekretion und relativem Insulinmangel. Insulinresistenz wird oft in Verbindung mit kardiovaskulären Risikofaktoren wie einer zentralen Adipositas, arteriellen Hypertonie, Dyslipidämie [1] und Hyperkoagulopathie [2] beobachtet. Generell sind neben dem Glucosemetabolismus meist auch andere Stoffwechselfunktionen gestört [2, 3]. Folgen der chronischen Hyperglykämie sind Folgeerkrankungen und Komplikationen, die in der Summe Lebensqualität [4, 5] und Lebenserwartung [6] der Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 stark reduzieren. In Deutschland sind 21 % aller Todesfälle Diabetes mellitus bzw. 16 % Diabetes mellitus Typ 2 zuzuordnen [7].

Risikofaktoren

Als entscheidender manifestationsfördernder Faktor für Diabetes mellitus Typ 2 gilt das metabolische Syndrom, also die Kombination aus abdominaler Adipositas (Taillenumfang: Männer > 94 cm, Frauen > 80 cm), Insulinresistenz, Hyperinsulinämie, gestörter Glucosetoleranz, Dyslipoproteinämie, Hypertonie und Albuminurie³. Weiterhin geht die Erkrankung Diabetes mellitus Typ 2 selbst häufig mit dem metabolischen Syndrom und multiplen begleitenden Risikofaktoren, die Verlauf und Therapie beeinflussen, einher [8]. Weitere Risikofaktoren sind, neben einer familiären Vorbelastung, bestimmte Lebensstilfaktoren wie sozialer Status, Bewegungsmangel, Fehlernährung und Rauchen sowie ein höheres Lebensalter. Im Vergleich zu 40- bis 59-Jährigen steigt ab dem Alter von 60 Jahren der Anteil der Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 bei Männern und Frauen von 4 % auf 18 % bzw. von 10 % auf 28 % an [9]. Jedoch sinkt, wegen der zunehmenden Verbreitung von Adipositas und Bewegungsmangel, in jüngeren Jahren das durchschnittliche Erkrankungsalter [2, 3].

³ Merkmal nur in der Definition der WHO.

Es existieren seltenere Diabetesformen wie der Gestationsdiabetes oder der durch endokrine Erkrankungen oder Medikamente verursachte Diabetes [8], auf die hier jedoch nicht gesondert eingegangen wird.

Zentraler Risikofaktor für Diabetes mellitus Typ 2 ist Übergewicht [10, 11]. Adipositas Grad 1 (Body mass index [BMI] 30–35 Kilogramm (kg)/Quadratmeter (m²)) bzw. Adipositas Grad 2 oder 3 (BMI \geq 35 kg/m²) können im Vergleich zu einem geringeren Körpergewicht (BMI < 23 kg/m²) das Risiko für Diabetes mellitus Typ 2 um das 20- bzw. 39-fache erhöhen [12].

Pathogenese

Die Entwicklung des Diabetes mellitus Typ 2 beruht auf einer multiplen Ätiologie, jedoch vollzieht sich die Pathogenese im Allgemeinen in den folgenden Schritten. Meist führt eine kalorische Überversorgung zu einer zunehmenden Insulinresistenz [13] und einem gestörten Protein- und Fettmetabolismus [14]. Diese Insulinresistenz erhöht aufgrund des schwächeren Ansprechens auf Insulin den Insulinbedarf bzw. die Insulinsekretion durch die Betazellen des Pankreas. Die Fähigkeit den gesteigerten Insulinbedarf zu kompensieren, ist dabei offenbar genetisch und epigenetisch determiniert [15]. Reicht diese Kompensation nicht mehr aus, entwickelt sich eine Hyperglykämie bzw. Diabetes mellitus Typ 2. Während eine gestörte Betazellfunktion noch durch eine Monotherapie mit OAD ausgeglichen werden kann, resultiert die zunehmende Erschöpfung der Betazellen in einem Insulinmangel, der eine Insulintherapie notwendig macht [2, 16].

Nach einer asymptomatischen Anfangsphase mit eher unspezifischen Symptomen führt die manifeste Hyperglykämie zu den typischen Diabetes mellitus-Symptomen (vor allem Polyurie, Polydipsie und Gewichtsabnahme) [8]. Mit dem Anstieg der individuellen Blutglucosekonzentration steigen die Risiken für mikrovaskuläre Komplikationen der Augen (Retinopathie), der Nieren (Nephropathie) und des Nervensystems (Neuropathie) [13] sowie für makrovaskuläre Komplikationen (kardiovaskuläre, zerebrovaskuläre und peripher-vaskuläre Erkrankungen) [17].

Zusammenhang von Diabetes mellitus und kardiovaskulären Erkrankungen

Die Pathophysiologie des Zusammenhangs von Diabetes mellitus und kardiovaskulären Erkrankungen ist komplex und multifaktoriell. Diabetes mellitus zeichnet sich durch eine generalisierte und beschleunigte Form der Atherosklerose aus, die als diabetische Makroangiopathie bezeichnet wird [18]. Als Ursachen für die akzelerierte Atherosklerose bei Patienten mit Diabetes mellitus werden Hyperglykämie, Dyslipidämie, die bei bis zu 97 % der Patienten mit Diabetes mellitus vorliegt [19, 20], das Auftreten von erhöhten Werten von asymmetrischem Dimethylarginin und „advanced glycation end products“ angesehen [18]. Die genannten Mechanismen verursachen die Bildung und Freisetzung von Zytokinen, Chemokinen, freien Sauerstoffradikalen, Adhäsionsmolekülen und aktivierten Gerinnungsfaktoren. Diese Faktoren zusammen mit der bereits früh bei Menschen mit Diabetes mellitus vorliegenden endothelialen Dysfunktion führen zu einem progredienten und schnellen Atherosklerose-Prozess in verschiedenen großen und mittleren Arterien [18]. Die dabei entstehenden Plaques führen zur Verengung (Stenosierung) und Verstopfung (Thrombosierung) der betroffenen Gefäße, welche sich klinisch als Myokardinfarkt, Schlaganfall oder arteriellen Verschlusskrankheit in den Beinen äußern können.

Mikro- und Makrovaskuläre Folgeerkrankungen

Das Vorhandensein eines Diabetes mellitus und dessen Auswirkungen auf die kleinsten Gefäße, diabetische Mikroangiopathie genannt, führen nicht nur zur Entwicklung bspw. einer für Diabetespatienten typischen Retino-, Nephro- oder Neuropathie. Es können ebenso kleine Gefäße im Gehirn, am Herzen oder an den Extremitäten betroffen sein.

Häufig werden bei Menschen mit Diabetes mellitus beide, makro- und mikrovaskuläre, Folgekomplikationen gemeinsam gefunden [21]. Dies kann durch mehrere gemeinsame pathophysiologische Mechanismen erklärt werden, wie Entzündung, Hyperkoagulabilität, endotheliale Dysfunktion und die gleichen kardiovaskulären Risikofaktoren. Rauchen, erhöhte Blutdruck- und Lipidwerte sind ebenso für Mikro- als auch für die Makroangiopathie als wichtige progressionsfördernde Faktoren anerkannt [21].

Grundsätzlich wird zur Reduktion des Risikos für Mikro- und Makroangiopathie eine gute Blutzuckereinstellung empfohlen [8].

Die Veränderungen der kleinsten Gefäße in Folge von Diabetes tragen neben der Atherosklerose der größeren Arterien zur erhöhten kardiovaskulären Morbidität und Mortalität bei Patienten mit Diabetes mellitus bei [19]. Es entsteht ein Teufelskreis von Gefäßkomplikationen, die zu progressiven Gewebe- und Organschäden führen [21].

Die Schädigung des Herzens eines Menschen mit Diabetes mellitus ist ein komplexes Geschehen und insgesamt gekennzeichnet durch folgende vier Merkmale:

- Relativer Energiemangel
- Gewebeumbau
- autonome Neuropathie, die einerseits zu einer erhöhten Anfälligkeit für Rhythmusstörungen und andererseits zu einer veränderten Symptomwahrnehmung führt
- Eingeschränkte hämodynamische Leistungsfähigkeit [22]

Die Pathogenese der Herzinsuffizienz bei Diabetes wird wie folgt beschrieben: „Der Zusammenhang von Herzinsuffizienz und Diabetes lässt sich durch die metabolische Gesamtstörung mit Hyperglykämie und Insulinresistenz, die veränderte myokardiale Binnenstruktur mit Verlust von Flexibilität bei der Energiegewinnung im Herzen erklären. Je weniger Glucose verstoffwechselt wird, umso höher ist die Inzidenz für Herzinsuffizienz. Je höher das HbA_{1c}, desto schlechter ist die klinische Prognose“ [23].

Der plötzliche Herztod wird auf die folgenden Mechanismen zurückgeführt: eingeschränkte linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF), kardiale autonome Neuropathie mit gegebenenfalls (ggf.) gestörter Repolarisation (QT-Zeit-Verlängerung) und Aktivierung des Sympathikus, die durch eine relative Unterfunktion des Parasympathikus zustande kommt und bei Hypoglykämien zusätzlich zu einer elektrischen Instabilität führt [22].

Folgekomplikationen können sich auch bereits während der asymptomatischen Phase entwickeln. So wird bei 17 % bis 22 % der Patienten mit kardiovaskulärer Symptomatik ein bislang unentdeckter Diabetes mellitus diagnostiziert [24, 25].

Die Retinopathie als mikrovaskuläre Folgekomplikation betrifft etwa 28 % der Patienten mit bekanntem Diabetes mellitus [26] und ist in Industrieländern die Hauptursache für einen Sehverlust im Erwerbsalter [27]. Bei Menschen mit Diabetes mellitus Typ 2 verläuft die Retinopathie altersbedingt häufiger unter dem Bild einer Makulopathie als unter dem Bild einer proliferativen Retinopathie [8]. Die diabetische Nephropathie wird durch erhöhte Blutdruckwerte, Mikroalbuminurie, Proteinurie sowie eine kontinuierlich abnehmende glomeruläre Filtrationsrate (GFR) charakterisiert [28]. Etwa 20 % bis 40 % der Patienten mit Diabetes mellitus entwickeln eine Nierenerkrankung [8] und die diabetische Nephropathie in Industriestaaten ist die Hauptursache für ein Nierenversagen im Endstadium [29]. Bis zu 50 % der Patienten mit Diabetes mellitus entwickeln eine periphere diabetische Neuropathie [17, 30]. Eine diabetische Neuropathie kann, insbesondere in Kombination mit einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK), zum diabetischen Fußsyndrom führen [8]. Etwa 60 % bis 70 % aller Amputationen in Deutschland stehen im Zusammenhang mit Diabetes mellitus bzw. mit diabetischem Fußsyndrom [31].

Diabetes mellitus gilt als Treiber von Herz-Kreislauf-Erkrankungen und bestimmt somit die Prognose und die Lebenserwartung der betroffenen Patienten [22].

Etwa 80 % der Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 entwickeln makrovaskuläre Komplikationen wie Angina pectoris, Myokardinfarkt, Schlaganfall oder die pAVK, die mit Abstand die wichtigsten Ursachen für Morbidität und Mortalität darstellen [8].

Das kardiovaskuläre Risiko bei Menschen mit Diabetes mellitus ist im Vergleich zu Stoffwechselgesunden insgesamt 2- bis 4-fach erhöht, bei Frauen bis 6-fach [22].

Das Risiko für einen Myokardinfarkt bei Menschen mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne vorangegangenen Myokardinfarkt ist vergleichbar mit dem Risiko eines Menschen ohne Diabetes mellitus nach einem erlittenen Myokardinfarkt. Das Risiko, an der Koronaren Herzkrankheit (KHK) zu versterben, ist bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne vorangegangenen Myokardinfarkt mit dem Risiko der Stoffwechselgesunden nach einem erlittenen Myokardinfarkt vergleichbar [32].

Das Risiko für ein Re-Ereignis ist bei einem Patienten mit Diabetes mellitus etwa doppelt so hoch wie bei Stoffwechselgesunden [32].

Das Mortalitätsrisiko von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, die bereits ein kardiovaskuläres Ereignis erlitten haben, ist im Vergleich zu Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne ein solches Ereignis in der Vergangenheit 2-fach erhöht [32, 33].

Obwohl in den letzten Jahren deutliche Therapieverbesserungen in der Therapie von kardiovaskulären Erkrankungen und des Diabetes mellitus Typ 2 erzielt wurden, bleibt die Lebenserwartung von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 deutlich hinter der der Allgemeinbevölkerung zurück [34-36].

Die erhöhte Mortalität der Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 kann u.a auf die Herzinsuffizienz und plötzlichen Herztod zurückgeführt werden. Ebenso werden pAVK und Vorhofflimmern als prognostisch wirksame Komorbiditäten angesehen [22].

Der plötzliche Herztod stellt ein bisher häufig unterschätztes Risiko für Patienten mit Diabetes mellitus dar. In der „Candesartan in Heart failure Assessment of Reduction of Mortality and morbidity“ (CHARM)-Studie wurde die erhöhte Gesamtmortalität sowie eine höhere Inzidenz des plötzlichen Herztodes bei Menschen mit Diabetes mellitus bei erhaltener und eingeschränkter LVEF demonstriert. Die Auswertungen der Daten der Vierjahres-Follow-up der Studien „Multiple Risk Factor Analysis Trial“ (MRFAT) und „Improved Stratification of Autonomic Regulation for Risk Prediction Postinfarction Survey Program“ (ISAR)-Risk zeigten eine 3-fach höhere Sterblichkeit durch Herztod bei Menschen mit Diabetes mellitus. Besonders hoch war das Risiko des plötzlichen Herztodes bei reduzierter Ejektionsfraktion im linken Ventrikel ($LVEF \leq 35\%$) [22].

Eine blutzuckersenkende Therapie mit Insulin ist angezeigt, wenn die Therapieziele mit Lebensstiländerungen allein und einer Therapie mit OAD nicht erreicht werden oder Kontraindikationen bestehen [8]. Somit befinden sich mit Insulin behandelte Patienten in einem fortgeschrittenen Stadium ihres Diabetes mellitus. Dementsprechend legen Beobachtungsstudien nahe, dass mit Insulin behandelte Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 häufiger kardiovaskuläre Ereignisse erleiden als Patienten, die andere antihyperglykämische Therapien erhalten [37-39].

Neben der Tatsache, dass Diabetes mellitus bereits an sich mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse assoziiert ist (siehe Abschnitt 3.2.2), können verschiedene Faktoren ebenjenes Risiko weiter erhöhen. Hierzu gehören zum Beispiel die Faktoren fortgeschrittenes Alter und weibliches Geschlecht, vorangegangene kardiovaskuläre Ereignisse, Herzinsuffizienz, pAVK, Rauchen oder erhöhte Lipidwerte [20, 22, 40]. Pathologische Zustände, die mit einem Diabetes mellitus assoziiert sind und das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse erhöhen, sind beispielsweise eine lange andauernde Diabetes-erkrankung, Nierenerkrankungen (niedrige GFR-Werte, Proteinurie, Mikroalbuminurie) und das metabolische Syndrom [20, 40].

Zur Bewertung des kardiovaskulären Risikos einer antidiabetischen Therapie empfehlen Zulassungsbehörden eine dementsprechende Patientenpopulation bei der Studienplanung zu berücksichtigen [41]. Dementsprechend wurde in der DEVOTE (Degludec Cardiovascular Outcomes Trial)-Studie, einer Langzeitstudie zur Untersuchung der kardiovaskulären Sicherheit von Insulin degludec in Vergleich zu Insulin glargin, dieses Patientenkollektiv wie folgt definiert [42, 43]:

- Alter ≥ 50 Jahre und eine vorangegangene kardiovaskuläre Erkrankung⁴ oder moderate Niereninsuffizienz⁵ oder
- Alter ≥ 60 Jahre und mindestens einer der folgenden Punkte: Mikroalbuminurie oder Proteinurie; Hypertonie mit linksventrikulärer Hypertrophie gemäß Elektrokardiogramm (EKG) oder Bildgebung; linksventrikuläre systolische oder diastolische Dysfunktion gemäß Bildgebung; Knöchel-Arm-Index $< 0,9$.

⁴ Vorangegangener Myokardinfarkt, Schlaganfall oder transitorische ischämische Attacke; Revaskularisation der Koronararterien, der Karotisarterie oder der peripheren Arterien; >50 %-ige Stenose der Koronararterien, der Karotisarterie oder der Arterien der unteren Extremitäten gemäß Angiographie oder anderer bildgebender Verfahren; Symptomatische koronare Herzkrankheit in der Anamnese gemäß dokumentiertem positivem Belastungstest oder kardialer Bildgebung, oder instabile Angina pectoris mit Veränderungen im Elektrokardiogramm; Asymptomatische kardiale Ischämie gemäß positiver nuklearmedizinischer Bildgebung oder Belastungstest oder Dobutamin-Stress-Echokardiographie; Chronische Herzinsuffizienz gemäß New York Heart Association Klasse II-III.

⁵ Glomeruläre Filtrationsrate von 30-59 mL/min/L, 73m² nach CKD-EPI.

Diagnose

Diabetesverdacht besteht bei der entsprechenden typischen Symptomatik und/oder bei erhöhtem Diabetesrisiko. Zur Diagnose – und später zur Verlaufskontrolle – werden eines oder mehrere der drei folgenden Verfahren zur Bestimmung der Blutglucosekonzentration eingesetzt. Die Diagnosebedingungen sind dabei wie folgt [44]:

- $\text{HbA}_{1c} \geq 6,5 \%$ (48 mmol/mol) *oder*
- Nüchternplasmaglucose $> 7,0 \text{ mmol/l}$ ($> 126 \text{ Milligramm (mg)/Deziliter (dL)}$)
und/oder
- Plasmaglucose $\geq 11,1 \text{ mmol/l}$ ($\geq 200 \text{ mg/dL}$) im oralen Glucosetoleranztest zwei Stunden nach Glucosestimulus.

Gemäß NVL [8] sollen bei Menschen mit Diabetes mellitus Typ 2 die in Tabelle 3-1 genannten Untersuchungen vorgenommen werden:

Tabelle 3-1: Anamnese und klinische Untersuchungen bei Menschen mit Diabetes mellitus Typ 2

Anamnese	Zu untersuchender Parameter
Anamnese	<p>Übergewicht, hoher Blutdruck, Fettstoffwechselstörungen, Durst, häufiges Wasserlassen, ungewollte Gewichtsabnahme, Infektneigung – insbesondere Entzündungen der Haut, Abgeschlagenheit, Müdigkeit, Schwäche, körperliche Aktivität, Medikamenteneinnahme (z. B. Glucocorticoide), Rauchen, Depression, Merk- und Konzentrationsfähigkeit, Sehstörungen, erektile Dysfunktion, Geburt von Kindern > 4.000 g</p> <p>Zu beachten ist, dass der Diabetes mellitus Typ 2 initial symptomarm ist bzw. dass die Symptome häufig verkannt werden.</p>
Familienanamnese	Diabetes, Übergewicht, Bluthochdruck, Fettstoffwechselstörungen, Herzinfarkt, Schlaganfall, frühe Sterblichkeit, Amputation
Körperliche Untersuchung	Größe, Gewicht (BMI), Taillen-/Hüftumfang, kardiovaskuläres System, Blutdruck, periphere Arterien, peripheres Nervensystem, Haut, Augenuntersuchungen, Fußuntersuchung, Hinweise auf sekundäre Formen der Glucosetoleranz (zum Beispiel (z.B.) bei Glucocorticoid-Therapie oder bei einigen endokrinologischen Erkrankungen)
Laborwerte	Plasmaglucoese, HbA _{1c} , Kreatinin, Kalium, Lipidprofil, Urinanalysen, Ketonkörper im Urin (nur bei hohen Glucosewerten)
Technische Untersuchungen	EKG, augenärztliche Untersuchung, Belastungs-EKG bei Verdacht auf Myokardischämie und normalem Ruhe-EKG, Knöchel-Arm-Index bei nicht oder nur schwach tastbaren Fußpulsen (Cave: Mediasklerose)
Quelle: nach [8].	

Zusammenhang von Diabetes mellitus und kardiovaskulären Erkrankungen

Zur Abschätzung des kardiovaskulären Risikos sollten alle neu diagnostizierten Patienten mit Diabetes mellitus bereits bei Diagnosestellung auf diabetesassoziierte, u.a. kardiovaskuläre, Komplikationen untersucht werden. Zur Berechnung des Risikos für kardiovaskuläre Ereignisse stehen unterschiedliche Risikoscores zur Verfügung (z.B. ARRIBA (Absolutes und relatives Risiko – individuelle Beratung in der Allgemeinpraxis), Framingham, PROCAM (Prospective Cardiovascular Münster Study), QRisk, UKPDS (RiskEngine), SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation)). Darüber hinaus sollten die Untersuchungen auf mikro- und makrovaskuläre Komplikationen bei einem bestehenden Diabetes mellitus Typ 2 alle ein bis zwei Jahre [8] bzw. in „geeigneten Abständen“ [45] wiederholt werden. Da eine frühzeitige Erkennung und Therapie von mikro- und makrovaskulärer Angiopathie deren Fortschreiten deutlich verlangsamen kann, wird das Auftreten dieser Folgekomplikationen im Rahmen des Disease Management Programms (DMP) Diabetes mellitus Typ 2 systematisch erfasst [46, 47].

Es ist zu beachten, dass bei Patienten mit Diabetes mellitus aufgrund einer kardialen autonomen Neuropathie „stumme“ Myokardinfarkte auftreten können, die prognostisch genauso schwer zu bewerten sind, wie die symptomatischen Ereignisse [22].

Da kardiovaskuläre Ereignisse sich bereits in der asymptomatischen Phase der Erkrankung entwickeln können, ist es andererseits wichtig, bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen auf die Anzeichen eines bislang unentdeckten Diabetes mellitus zu achten. So wird bei etwa 20 % der Patienten mit kardiovaskulären Ereignissen ein bis dahin unentdeckter Diabetes mellitus Typ 2 und bei etwa 35 % eine prädiabetische Glucosestoffwechselstörung festgestellt [1]. Umgekehrt liegen bei etwa 20-30 % der Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 bereits zum Zeitpunkt der Erstdiagnose angiopathische Folgekomplikationen vor. Es sollen rechtzeitig Interventionen gegen bereits vorhandene und zur Prävention weiterer kardiovaskulärer Ereignisse eingeleitet werden [8, 24, 25].

Therapie

Therapieziele

Bei Menschen mit Diabetes mellitus Typ 2 soll zur Prävention von Folgekomplikationen ein HbA_{1c}-Korridor von 6,5 % bis 7,5 % unter Berücksichtigung der individualisierten Therapieziele angestrebt werden [8].

Davon zu unterscheiden ist das mit einem Patienten ausgemachte „individuell vereinbarte Therapieziel“, das im – aber auch ober- oder unterhalb – des medizinisch definierten Zielkorridors liegen kann. Dieses „individuell vereinbarte Therapieziel“ kann sowohl aus medizinischen als auch aus individuellen Gründen des Patienten vom Zielkorridor abweichen. Es kann zudem in verschiedenen Lebenssituationen zwischen dem Patienten und dem Arzt neu ausgemacht werden, also sich verändern.

Bei Wahl des individualisierten HbA_{1c}-Therapiezieles sollen folgende Aspekte berücksichtigt werden:

- Patientenpräferenz nach Aufklärung
- Alter und (Ko-)Morbidity
- Abwägung zwischen Nutzen (Risikoreduktion hinsichtlich diabetesbedingter Folgeerkrankungen) und Schaden (z.B. Risiko für Hypoglykämien und Gewichtszunahme) der Substanzen
- Art der einzusetzenden Therapie.

Neben der Reduktion von Morbidity und Mortality aufgrund der direkten und indirekten Diabetesfolgen zählen die Reduktion von Nebenwirkungen und Belastungen durch die Therapie sowie die Verbesserung der Lebensqualität und die Behandlungszufriedenheit zu den zentralen Therapiezielen [8]:

- Erhaltung bzw. Wiederherstellung der Lebensqualität
- Kompetenzsteigerung („Empowerment“) der Patienten und Verminderung eines Krankheitsstigmas
- Förderung der Therapieadhärenz und Behandlungszufriedenheit
- Reduktion des Risikos für mikro- und makroangiopathische Folgekomplikationen inklusive (inkl.) diabetisches Fußsyndrom
- Vermeidung und Behandlung von Symptomen durch verbesserte Stoffwechseleinstellung
- Behandlung und Besserung von Begleitkrankheiten
- Minimierung der therapeutischen Nebenwirkungen und Belastungen
- Reduktion von Morbidity und Mortality.

Die therapeutischen Maßnahmen umfassen, je nach Erreichen des individuellen HbA_{1c}-Zielwertes, vier Behandlungsstufen (Abbildung 1). Bei der Wahl der Therapieoptionen sollten neben der Symptomatik und der Komplikationsrisiken immer auch Komorbiditäten, Lebenserwartung, Lebensqualität sowie die Präferenzen und das soziale Umfeld des Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 berücksichtigt werden [8].

Grundlage jeder Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 sind nicht-medikamentöse Maßnahmen wie die Schulung der Patienten, Ernährungsumstellung, Steigerung der körperlichen Aktivität und eine Raucherentwöhnung. Diese sogenannte Basistherapie (erste Stufe) soll auch für alle weiteren Therapiestufen von Bedeutung bleiben. Wird das individuelle HbA_{1c}-Ziel des Patienten nicht erreicht, ist eine medikamentöse antihyperglykämische Therapie (zweite bis vierte Stufe) indiziert (Abbildung 1).

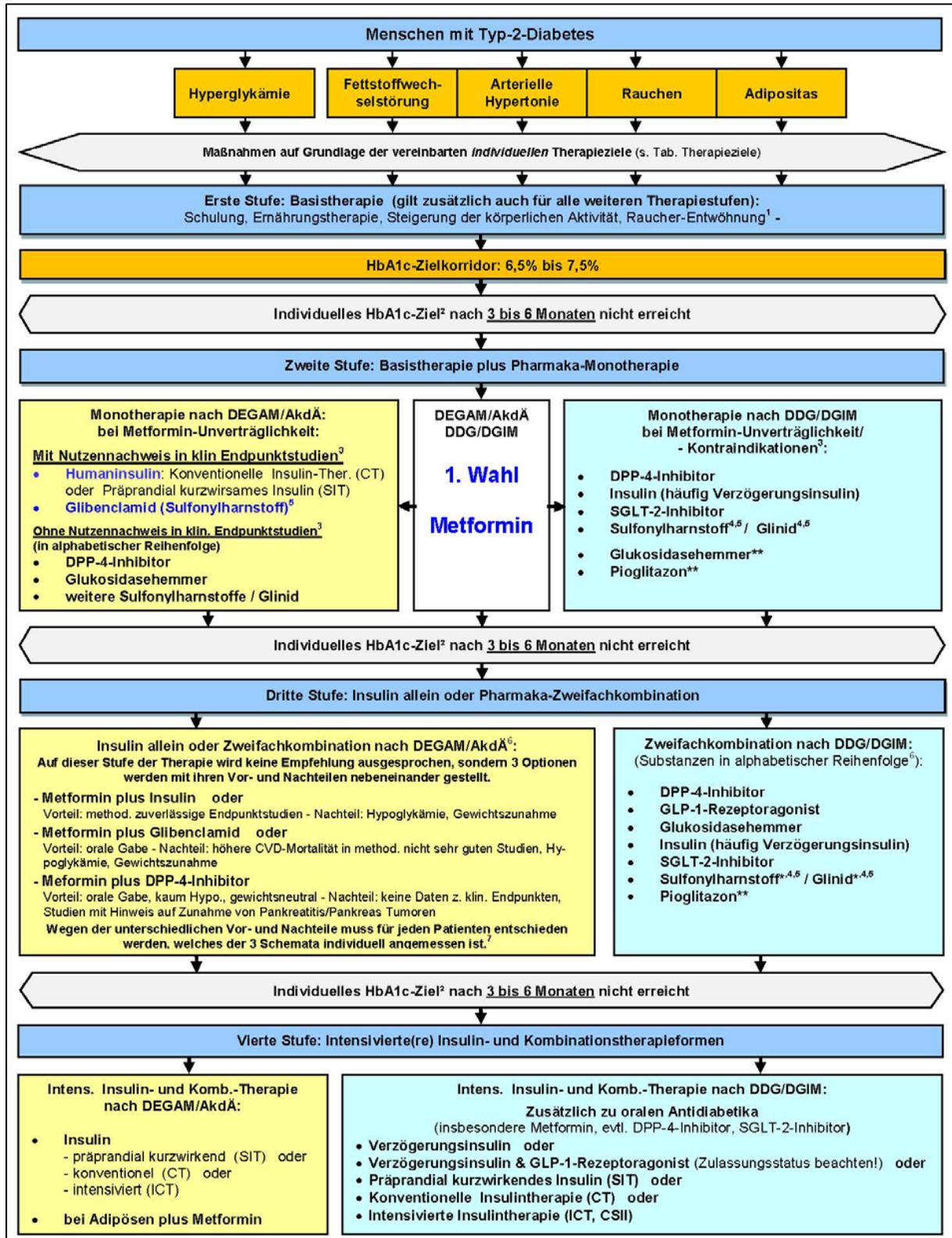


Abbildung 1: Medikamentöse Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 gemäß NVL (Quelle: [8])

1. Stufe, Basistherapie

Die Basistherapie beinhaltet nicht-medikamentöse, Lebensstil-modifizierende Maßnahmen wie eine Schulung zur gesunden Ernährung und Lebensweise (Bewegungssteigerung, Verzicht auf Rauchen und Alkohol [8]). Nur bei Adhärenzproblemen, Multimorbiditäten oder bei einem besonderen Schweregrad kann während der Basistherapie eine medikamentöse Behandlung (meist Metformin) erwogen werden. Ansonsten wird eine medikamentöse antihyperglykämische Therapie initiiert, sobald das individuelle Therapieziel innerhalb des HbA_{1c}-Zielkorridors nach drei bis sechs Monaten nicht erreicht werden konnte [8].

2. Stufe, Basistherapie mit medikamentöser Monotherapie

Entsprechend der NVL wird für die medikamentöse Monotherapie der zweiten Stufe meist Metformin eingesetzt. Bei Unverträglichkeit oder Kontraindikation gegen Metformin können alternative Medikamente als Monotherapie eingesetzt werden, wobei sich die Empfehlungen zum Therapiealgorithmus zwischen den Fachgesellschaften unterscheiden [8]:

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin e. V. (DEGAM): Sulfonylharnstoff, α -Glucosidase-Hemmer, Glinid, Dipeptidylpeptidase-IV (DPP-IV) Inhibitor, konventionelles Insulin oder präprandial kurz wirksames Insulin.

Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG), Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM): DPP-IV Inhibitor, Insulin (häufig Verzögerungsinsulin), Sodium Dependent Glucose Transporter (SGLT)-2 Inhibitor, Sulfonylharnstoff, Glinid, α -Glucosidase Inhibitor, Pioglitazon.

Wurde das HbA_{1c}-Ziel nach drei bis sechs Monaten nicht erreicht, erfolgt die Umstellung auf eine Insulin-Monotherapie oder eine Zweifach-Kombinationstherapie [8].

3. Stufe, Insulin-Monotherapie oder medikamentöse Zweifachkombination

In der dritten Stufe werden zwei Medikamente kombiniert bzw. Insulin als Monotherapie eingesetzt:

- AkdÄ, DEGAM: Insulin allein oder Metformin mit Insulin oder Metformin mit Glibenclamid oder Metformin mit DPP-IV Inhibitor.
- DDG, DGIM: Zweifachkombination aus einem der folgenden Wirkstoffe und Metformin: DPP-IV Inhibitor, GLP-1 Rezeptor-Agonist, α -Glucosidase Inhibitor, Insulin (häufig Verzögerungsinsulin), SGLT-2 Inhibitor, Sulfonylharnstoff, Glinid, Pioglitazon.

Falls das HbA_{1c}-Ziel nach drei bis sechs Monaten nicht erreicht wurde, wird die Behandlung auf die intensivierete Insulintherapie bzw. Kombinationstherapieformen umgestellt.

4. Stufe, Intensivierte Insulintherapie oder Kombinationsformen

Die vierte Stufe beinhaltet eine intensivierete Insulintherapie und Kombinationsformen:

- AkdÄ, DEGAM: Supplementäre Insulintherapie (SIT) oder CT oder Intensivierte konventionelle Insulintherapie (ICT); bei Adipösen zusätzlich Metformin
- DDG/DGIM: zusätzlich zu einem OAD (insbesondere Metformin; evtl. DPP-IV Hemmer, SGLT-2 Inhibitor): Verzögerungsinsulin oder Verzögerungsinsulin + GLP-1 Rezeptor-Agonist (je nach Zulassung) oder SIT oder CT oder ICT.

Patienten unter einer Monotherapie mit Insulin degludec bzw. unter einer Kombinations-therapie aus Insulin degludec und OAD, GLP-1 Rezeptor-Agonisten und/oder Bolusinsulin im hier vorliegenden Anwendungsgebiet C haben im Verlauf ihrer Erkrankung ein fortgeschrittenes Stadium erreicht, in dem die Therapieziele ohne den (zusätzlichen) Einsatz von Basalinsulin nicht mehr zu erreichen sind [8].

Zusammenhang von Diabetes mellitus und kardiovaskulären Erkrankungen

Die oben beschriebenen individuell (also auch unter Berücksichtigung von (kardiovaskulären) Komorbiditäten) zu bestimmenden Therapieziele und -ansätze des Diabetes mellitus Typ 2 gelten im Wesentlichen gleichermaßen für die hier betrachtete Patientenpopulation. Die Patienten in dieser Teilpopulation müssen jedoch zusätzlich bezüglich ihrer kardiovaskulären Komorbiditäten und Risikofaktoren bei Fachärzten nach entsprechenden Leitlinien behandelt werden [8, 48].

Besondere Aufmerksamkeit bei der Therapie von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und einem hohen Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse gilt der Vermeidung der Hypoglykämien, insbesondere schweren Hypoglykämien. Es konnte gezeigt werden, dass schwere Hypoglykämien nicht nur das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse erhöhen [49-51], sondern auch das Risiko zu versterben (Gesamtmortalität) [50-54]. Daher sind Therapien, die mit einem geringeren Hypoglykämierisiko assoziiert sind, zu bevorzugen.

Charakterisierung der Zielpopulation

Gemäß Zulassung wird Insulin degludec zur Behandlung des Diabetes mellitus bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab dem Alter von 1 Jahr angewendet. Bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 kann Insulin degludec allein oder in einer Kombination mit OAD, GLP-1 Rezeptor-Agonisten und/oder Bolusinsulin eingesetzt werden [55]. Insulin degludec ist nicht für die Insulinpumpentherapie geeignet.

Gemäß G-BA Beratung [56] ist die Zielpopulation von Insulin degludec für die vorliegende Nutzenbewertung wie folgt zu unterteilen:

Insulin degludec, zusätzlich zu Diät und Bewegung, zur Behandlung von Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2, in der Mono- oder Kombinationstherapie,

- a) für Patienten, die durch die Behandlung mit mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) nicht ausreichend kontrolliert sind.
- b) für Patienten, die durch die Behandlung mit Insulin (mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel) nicht ausreichend kontrolliert sind.

Das vorliegende Modul 3C bezieht sich auf Patienten beider Teilpopulationen a) und b), fokussiert sich aber auf diejenige Patientenpopulation, die zusätzlich ein hohes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse aufweist.

Somit umfasst die Zielpopulation im Anwendungsgebiet C Erwachsene (≥ 18 Jahre) mit Diabetes mellitus Typ 2 mit einem hohen Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse⁶, die entsprechend für eine Therapie mit Insulin degludec allein oder in einer Kombination mit OAD, GLP-1 Rezeptor-Agonisten und/oder Bolusinsulin infrage kommen.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei im Überblick, 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 Angabe von Quellen.

⁶ definiert wie in der DEVOTE-Studie [43].

3.2.2.1 Adäquate Blutzuckerkontrolle zur Vermeidung diabetischer Folgekomplikationen

Diabetische Folgeerkrankungen und Komplikationen sind zu einem wesentlichen Anteil auf die Folgen einer chronischen Hyperglykämie zurückzuführen [57]. Eines der zentralen Ziele eines erfolgreichen Diabetesmanagements ist daher eine gute Blutzuckerkontrolle. Deutsche und internationale Leitlinien zur Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 empfehlen einen HbA_{1c}-Zielkorridor zwischen 6,5 % und 7,5 % [8, 13, 58, 59], dabei sollten jedoch unter kritischer Wertung von u.a. Alter und Komorbiditäten des Patienten individuelle Therapieziele festgelegt werden. Trotz wirksamer Therapieoptionen erreichen in Deutschland aber nur rund zwei Drittel der Menschen mit Diabetes mellitus Typ 2 das Stoffwechselziel eines HbA_{1c}-Wertes $\leq 7,5$ % [60].

Mikro- und makrovaskuläre Folgeerkrankungen des Diabetes mellitus sind die häufigsten Todesursachen von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 [61]. Wegweisende Studien wie die UK Prospective Diabetes (UKPD)-Studie haben die Langzeitvorteile einer Blutzuckerkontrolle zeigen können: Ein um 1 % verminderter HbA_{1c}-Wert reduziert mikrovaskuläre Komplikationen um 37 %, Myokardinfarkte um 14 % und die Gesamtmortalität um 21 % [62].

Diabetes mellitus Typ 2 ist eine chronisch-progrediente Erkrankung, deren Behandlung einer ständigen Anpassung bedarf [8]. Benötigen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 aufgrund ihres Erkrankungsstadiums eine Therapie mit Basalinsulin, um eine adäquate Blutzuckerkontrolle zu erreichen, ist diese Insulintherapie alternativlos. Einer Therapieintensivierung mit Basalinsulin stehen oftmals Barrieren, wie zum Beispiel Angst vor Hypoglykämien als häufige Komplikation einer Insulintherapie, unflexible Injektionszeitpunkte und folglich mangelnde Therapieadhärenz im Weg [63-68]. Diese Barrieren zum Erreichen einer adäquaten Blutzuckerkontrolle und damit zur Vermeidung von Folgeerkrankungen werden im Folgenden näher erläutert und der Beitrag, den Insulin degludec zum Abbau dieser beitragen kann, beschrieben.

3.2.2.2 Erreichen einer adäquaten Blutzuckerkontrolle bei möglichst geringem Hypoglykämierisiko

Eine adäquate Blutzuckereinstellung bei einem gleichzeitig möglichst geringen Risiko für Hypoglykämien zu erreichen, ist eine der größten Herausforderungen bei der Insulinbehandlung von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 [69]. „Die Vermeidung von Hypoglykämien hat in den letzten Jahren einen viel höheren Stellenwert erlangt“ [70]. Hypoglykämien unterscheiden sich in der Schwere ihrer Ausprägung und dem Zeitpunkt ihres Auftretens, wobei jede Hypoglykämie potenziell gefährlich ist für den Menschen mit Diabetes mellitus und sein persönliches Umfeld (z.B. Eltern, Partner) [8]. Grundsätzlich lassen sich schwere und nicht-schwere Hypoglykämien abgrenzen:

Hypoglykämien, bei denen der Patient sich nicht mehr selbst helfen kann (Selbsttherapie nicht möglich, Fremdhilfe erforderlich) werden als **schwere Hypoglykämien** definiert [54, 71]. Ist

der Patient noch bei Bewusstsein, soll eine Behandlung mittels oraler Kohlenhydrate erfolgen. Bei Bewusstlosigkeit soll intravenös Glucose oder, falls ein intravenöser Zugang nicht verfügbar ist, Glucagon intramuskulär oder subkutan verabreicht werden. Schwere Hypoglykämien gehen mit schweren neuroglykopenischen Symptomen wie Bewusstseins-einschränkung, Handlungseinschränkung, Bewusstlosigkeit oder Krämpfen einher [71].

Nicht-schwere Hypoglykämien bedingen keine Fremdhilfe, können aber entweder durch hypoglykämie-typische Symptome wie Schwitzen, Zittern, Herzklopfen, Hunger und Angstgefühle oder durch einen erniedrigten Blutzuckerwert oder beides - Symptome plus eine bestätigende Blutzuckermessung - definiert werden [72].

Auf die Folgen schwerer, nicht-schwerer und nicht-schwerer nächtlicher Hypoglykämie wird im Folgenden detailliert eingegangen:

Schwere Hypoglykämien erhöhen das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse sowie das allgemeine Mortalitätsrisiko. Laut einer Meta-Analyse von insgesamt 6 Studien mit 903.510 eingeschlossenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 sind schwere Hypoglykämien mit einem etwa 2-fach erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen assoziiert [49].

Die kardiovaskuläre Outcome-Studie „Action in Diabetes and Vascular disease: preterAx and diamicroN MR Controlled Evaluation“ (ADVANCE) berichtet von einem erhöhten Mortalitätsrisiko im Zusammenhang mit schweren Hypoglykämien. So betrug die Mortalitätsrate während der fünfjährigen Beobachtungsdauer der ADVANCE-Studie 19,5 % bei Patienten, die mindestens eine schwere Hypoglykämie erlitten hatten, versus (vs.) 9 % bei Patienten ohne schwere Hypoglykämie [50]. Ebenso zeigten die Studien „Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes“ (ACCORD) [52] und „Veterans Affairs Diabetes Trial“ (VADT) [54], dass schwere Hypoglykämien mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko assoziiert waren.

In einer aktuellen prospektiven Studie [53] war das Risiko für Gesamtmortalität bzw. kardiovaskuläre Mortalität bei mindestens einer schweren Hypoglykämie (medianer Follow-up 10,4 Jahre) um mehr als das 2-fache bzw. mehr als das 6-fache erhöht. Auch in der DEVOTE-Studie (7.637 Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse; mediane Beobachtungszeit 1,99 Jahre) wiesen Patienten, die eine schwere Hypoglykämie erlitten haben, ein signifikant höheres Mortalitätsrisiko auf als Patienten, die keine schwere Hypoglykämie erlebt haben [73].

Schwere Hypoglykämien können zu muskuloskelettalen Verletzungen nach Krämpfen [74] (Schultergürtel [75, 76], Schenkelhals [77], Wirbelkörper [74, 78]) führen. Sie sind mit einem erhöhten Sturzrisiko [79, 80] sowie mit Angst und Depressionen [81] assoziiert. Ältere Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 zeigen bei multiplen schweren Hypoglykämien einen schrittweisen Anstieg des Demenzrisikos [82, 83]. Schlimmstenfalls können Hypoglykämien zu bleibenden Hirnschäden, Koma und Tod führen [84-86]. Etwa 50 % aller schweren

Hypoglykämien treten während der Nacht auf. Sie können als Folge der adrenergen Gegenregulation mit konsekutiven Herzrhythmusstörungen zum Tod führen [87-95].

Auch **nicht-schwere Hypoglykämien** tragen zum erhöhten kardiovaskulären Risiko bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 bei [96]. Dies ist auf den während einer Hypoglykämie gegenregulatorisch ansteigenden Katecholaminspiegel zurückzuführen, der wiederum Blutdruck, Herzfrequenz und Auswurfleistung und damit den Sauerstoffbedarf des Herzens erhöht. Die verlängerte QT-Zeit während einer Hypoglykämie kann das Auftreten von Arrhythmien begünstigen. In einer Studie bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 mit kontinuierlicher Glucosemessung und Langzeit-EKG wurde gezeigt, dass während einer Hypoglykämie vermehrt Sinusbradykardien, ventrikuläre Extrasystolen oder ein wechselnder Vorhofsrittmacher auftraten [97, 98].

Rezidivierende Hypoglykämien stellen ein erhöhtes Risiko für den Patienten dar: Das wiederholte Auftreten von nicht-schweren Hypoglykämien ist einer der wichtigsten Risikofaktoren für die Progression zu schweren Hypoglykämien [89]. Ebenfalls begünstigen wiederholt auftretende Hypoglykämien das Risiko für kognitive Störungen bis hin zur Entwicklung einer Demenz [83]. Jede stattgefundene Hypoglykämie schwächt die physiologische Gegenregulation („Hypoglycemia associated autonomic failure“ [HAAF]: eingeschränkte neuroendokrine Reaktion, geänderte Schwelle für die Freisetzung von gegenregulatorischen Hormonen, Hypoglykämiewahrnehmungsstörung). Man spricht von einer Hypoglykämie-Wahrnehmungsstörung, wenn Patienten ihre Hypoglykämie inadäquat wahrnehmen. Das heißt die typischen, adrenerg vermittelten initialen Warnsymptome der Hypoglykämie sind abgeschwächt, fehlen oder der Patient bzw. seine Angehörigen bemerken erst im fortgeschrittenen Stadium der Hypoglykämie atypische, häufig neuropsychiatrische Symptome. Der komplette Verlust der Hypoglykämie-Wahrnehmung ist selten. Durch eine Hypoglykämie-Wahrnehmungsstörung erhöht sich das Risiko, in Zukunft weitere Hypoglykämien zu erleiden um ein Vielfaches [99].

Nicht-schwere nächtliche Hypoglykämien sind von besonderer Bedeutung für die Patienten, da sie oftmals, aufgrund der reduzierten Wahrnehmung während des Schlafs, unbemerkt bleiben. Im Rahmen des Diabetesmanagements nehmen nächtliche Hypoglykämien daher einen besonderen Stellenwert ein [70, 100]. Kontinuierliche Blutglucosemessungen belegen, dass nächtliche Hypoglykämien häufiger auftreten als bisher angenommen [91, 101, 102]. Tritt eine Hypoglykämie tagsüber auf, kann dieser in der Regel mit Gegenmaßnahmen begegnet werden. Dies steht im Gegensatz zu nächtlich auftretenden Hypoglykämien, bei denen der Patient einer Hypoglykämie praktisch ausgeliefert ist und keine Möglichkeit hat, angemessen zu reagieren. Bei einer gleichzeitig vorliegenden gestörten physiologischen Gegenreaktion kann zudem der Aufwachreiz beeinträchtigt sein und der Patient ist einer nächtlichen Hypoglykämie umso länger ausgesetzt [51].

Zwei wichtige Faktoren für die Entstehung von nächtlichen Hypoglykämien sind der physiologische circadiane Insulinbedarf und die Variabilität der Insulinwirkung. In der Nacht sind Schwankungen des Insulinbedarfs ausgeprägter als tagsüber [103] und auch die Variabilität des Wirkmaximums des Basalinsulins kann zu nächtlichen Hypoglykämien beitragen [87, 104]. Gründe für die Variabilität des nächtlichen Insulinbedarfs können körperliche Aktivität im Tagesverlauf (7-11 Stunden nach 45 Minuten körperlicher Aktivität besteht erhöhter Glucosebedarf [105]) sowie der Genuss von Alkohol am Abend sein [106]. Der Einfluss von gegebenenfalls zum Abendessen verabreichten Bolusinsulin als Faktor für das Auftreten nächtlicher Hypoglykämien ist vernachlässigbar: Bereits nach drei bis fünf Stunden klingt [107] die Wirkung von Bolusinsulin ab. Um die Sicherheit eines lang wirksamen Basalinsulins mit Hinblick auf die Nebenwirkung „Hypoglykämie“ zu untersuchen, ist daher das Auftreten nächtlicher Hypoglykämien gesondert zu betrachten.

Wie bereits ausgeführt, sind Hypoglykämien per se bereits mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko assoziiert [49, 92, 93, 96], wobei dies noch ausgeprägter auf nächtliche Hypoglykämien zutrifft. Vor allem nachts erhöhen asymptotische Hypoglykämien bei Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus die Arrhythmie-Raten, insbesondere ventrikuläre Rhythmusstörungen [51, 91]. Eine signifikant gesteigerte QT-Dynamik, einem prognostischen Marker, der mit einer erhöhten Mortalität nach Herzinfarkt und bei chronischer Herzinsuffizienz assoziiert ist, wurde signifikant häufiger bei Patienten mit einer stattgefundenen nächtlichen Hypoglykämien als bei Patienten ohne nächtliche Hypoglykämien beobachtet [108].

Nach einer nächtlichen Hypoglykämie ist zudem die Gesamtkalorienaufnahme am nächsten Tag deutlich erhöht [109], was zu einer Gewichtszunahme führen kann. Dies ist bei übergewichtigen Menschen mit Diabetes mellitus Typ 2 von Relevanz, da eine weitere Gewichtszunahme einerseits oft die Therapieadhärenz beeinträchtigt und andererseits wiederum zu einer weiteren Erhöhung des kardiovaskulären Risikos bei den betroffenen Patienten beitragen kann. Mit einem höheren Gewicht gehen zudem höhere Insulindosen einher [110] und damit höhere Kosten für das Gesundheitssystem.

Schwere und nicht-schwere Hypoglykämien belasten zudem das Gesundheitssystem durch folgende **direkte und indirekte Kosten**: In einer amerikanischen Querschnittsstudie von registrierten endokrinologischen Notfällen waren Hypoglykämien mit 94,7 % klar führend [111]. Entsprechende Daten liegen auch für Deutschland vor [112]. Bei schweren Hypoglykämien wird überwiegend ein Krankenwagen oder Arzt gerufen, und es resultiert ein Krankenhausaufenthalt [112]. Eine ambulant behandelte schwere Hypoglykämie verursachte im Jahr 2007 Kosten in Höhe von 359 €, eine schwere Hypoglykämie mit stationärer Therapie direkte und indirekte Kosten in Höhe von 3.023 € [112]. Die direkten und indirekten Kosten nicht-schwerer hypoglykämischer Ereignisse verursachen vergleichbare Gesamtausgaben pro Jahr wie schwere Hypoglykämien, da nicht-schwere häufiger als schwere Hypoglykämien auftreten [113-116].

Zusammenfassend stellen Hypoglykämien für den Patienten sowohl eine akute als auch eine mittelfristige Bedrohung im Sinne einer erhöhten Mortalität und Morbidität dar. Zusätzlich führen schwere und auch nicht-schwere Hypoglykämien zu einer hohen ökonomischen Belastung des Gesundheitssystems.

Mit Insulin degludec steht Menschen mit Diabetes mellitus Typ 2, die aufgrund ihres Erkrankungsstadiums eine Therapie mit Basalinsulin benötigen, eine Therapieoption zur Verfügung, die bei effektiver Blutzuckersenkung im Vergleich zu Insulin glargin sowohl weniger schwere als auch nicht-schwere Hypoglykämien, insbesondere nächtliche und rezidivierende Hypoglykämien, aufweist (siehe Module 4).

3.2.2.3 Erreichen einer adäquaten Blutzuckerkontrolle durch Erreichen geringerer Blutzuckerschwankungen

Auch bei einem gut eingestellten HbA_{1c}-Wert und einer konstanten mittleren Blutglucosekonzentration können hyperglykämische Spitzen und hypoglykämische Phasen vorkommen [117-120]. Die glykämische Variabilität wird daher als zusätzlicher Wirksamkeitsparameter zur Beurteilung der Therapie diskutiert [121].

Studien zeigen, dass es zwischen erhöhter glykämischer Variabilität und makrovaskulären Komplikationen offenbar eine Assoziation gibt [62, 122]. Die ADVANCE-Studie [123] wies einen Zusammenhang zwischen der HbA_{1c}-Variabilität mit dem Risiko vaskulärer Ereignisse und Mortalität nach. Die DEVOTE-Studie [124] fand eine Assoziation der glykämischen Variabilität mit dem Risiko schwerer Hypoglykämien, schwerwiegender kardiovaskulärer Ereignisse und Gesamtmortalität. Bei Verdopplung der Variabilität erhöhten sich die Risiken entsprechend 2,7-, 1,2- und 1,4-fach. Auch mikrovaskuläre Diabeteskomplikationen wie die Retinopathie sind mit der glykämischen Variabilität assoziiert [120, 125, 126]. Clamp-Studien zeigten Effekte, in denen die kurzfristigen Fluktuationen der Blutglucose einen höheren oxidativen Stress sowie eine ausgeprägte endotheliale Dysfunktion bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 induzierten [127-129].

Für Insulin degludec konnte eine viermal geringere intraindividuelle Tag-zu-Tag Variabilität der blutzuckersenkenden Wirkung im Vergleich zu Insulin glargin bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 gezeigt werden (für mehr Details siehe Modul 2) [130].

Mit Insulin degludec steht für Menschen mit Diabetes mellitus Typ 2, die aufgrund ihres Erkrankungsstadiums eine Therapie mit Basalinsulin benötigen, eine Therapieoption zur Verfügung, die im Vergleich zu Insulin glargin mit geringeren Blutzuckerschwankungen assoziiert ist und somit zur Reduktion des Risikos für akute als auch längerfristige Diabeteskomplikationen beitragen kann.

3.2.2.4 Erreichen einer adäquaten Blutzuckerkontrolle bei gleichzeitiger Minimierung der individuellen Krankheitslast

Eine 100%-ige Therapieadhärenz wird unter Alltagsbedingungen regelmäßig nicht erreicht. In einer Umfrage [67] unter Ärzten und insulinpflichtigen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 oder 2 berichtete ein Drittel der Patienten, dass sie mindestens einmal im vergangenen Monat ihre Insulingabe ausgelassen oder ihr Insulin nicht zum vorgegebenen Zeitpunkt verabreicht hatten (an durchschnittlich 3,3 Tagen pro Monat). Fast drei Viertel der befragten Ärzte berichteten, dass ihre typischen Patienten das Insulin nicht wie vorgeschrieben verabreichten, und die Mehrzahl der Ärzte bestätigten, dass viele Patienten auch unter Insulintherapie keine ausreichende Blutzuckereinstellung aufweisen.

Als Gründe für die unzureichende Therapieadhärenz gaben Patienten in einer Befragung an [67]: Arbeitsbelastung, Reisetätigkeit, ausgelassene Mahlzeiten, Stress oder emotionale Probleme, Verlegenheit in der Öffentlichkeit zu injizieren und die Herausforderung, zur selben Tageszeit zu verabreichen (9,4 %). Patienten berichten von Schwierigkeiten und Unzufriedenheit bezüglich der Injektionszeitpunkte und der Anzahl der täglichen Injektionen. Entsprechend wünschten sich auch die meisten Ärzte eine flexiblere Insulinbehandlung, die sich leichter in den Alltag ihrer Patienten integrieren lässt.

Bei vielen berufstätigen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 stößt eine Tagesplanung entsprechend der Injektionszeitpunkte und Blutzuckermessungen an ihre Grenzen. Unregelmäßige Arbeitszeiten, Reisetätigkeit und Arbeit im Schichtsystem [131] erschweren die Einhaltung von Mess- und Injektionszeitpunkten, besonders wenn sich im Mehrschichtsystem Tag- und Nachtrhythmus immer wieder verschieben. Viele ältere Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 können sich antidiabetische Medikamente nicht mehr selbst verabreichen und die regelmäßige Blutzuckerkontrolle nicht mehr eigenständig durchführen [132-134] – sei es aufgrund kognitiver Einschränkungen, einer mangelnden Feinmotorik etwa aufgrund einer Parkinson-Erkrankung oder auch als Folge typischer Diabeteskomplikationen wie Polyneuropathie und Retinopathie. Zudem muss im Alter der Therapieplan an die sich ändernden Ess- und Bewegungsgewohnheiten angepasst werden [135]. Oftmals übernehmen Angehörige, Pflegeeinrichtungen oder ambulante Pflegedienste einen großen Teil der Versorgung. In diesem Zusammenhang sind die Häufigkeit und der Zeitpunkt der Insulingabe ein relevanter Kosten- und Zeitfaktor.

Insulin degludec erlaubt größere Flexibilität im Injektionszeitpunkt, ohne die glykämische Kontrolle zu beeinträchtigen. Insulin degludec hat eine lange Halbwertszeit von 25 Stunden und ein flaches stabiles Wirkprofil. Es ermöglicht eine Verabreichung zu jeder Tageszeit und täglich zu einem anderen Zeitpunkt - wenn mindestens 8 und höchstens 40 Stunden zwischen den Injektionen liegen [136]. Somit lässt sich Insulin degludec einfacher in die Tagesplanung von berufstätigen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 integrieren und bietet auch im Rahmen enger Pflegezeitpläne aufgrund der nur 1x täglichen Gabe zu einem flexiblen Tageszeitpunkt einen großen Zeit- und Kostenvorteil, ohne dass dies zulasten der glykämischen Kontrolle geht (siehe Abschnitt 3.3.6).

Mit Insulin degludec steht für Menschen mit Diabetes mellitus Typ 2, die aufgrund ihres Erkrankungsstadiums eine Therapie mit Basalinsulin benötigen, das bislang einzige Basalinsulin zur Verfügung, das zu flexiblen Zeitpunkten, an individuelle Tagesabläufe angepasst injiziert werden kann, ohne die glykämische Kontrolle zu beeinträchtigen. Damit unterstützt Insulin degludec die Therapieadhärenz und somit das stabile Erreichen eines normnahen Blutzuckers.

3.2.2.5 Erreichen einer adäquaten Blutzuckerkontrolle bei nicht eingeschränkter Lebensqualität

Eine schlechte glykämische Kontrolle eines Diabetes mellitus kann sich direkt negativ auf die psychische Gesundheit auswirken [137, 138] und zu Folgekomplikationen führen, die wiederum die Lebensqualität der Betroffenen einschränken. Während Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne Folgekomplikationen meist eine nur geringfügig verminderte Lebensqualität im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung aufweisen, führen vor allem mikro- und makrovaskuläre Folgekomplikationen zu deutlichen Lebensqualitätseinbußen [139]. Liegen zwei oder mehr Folgekomplikationen vor, verdoppelt sich außerdem das Risiko, an einer Depression zu erkranken [140]. Laut einer Meta-Analyse haben Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 ein um 24 % erhöhtes Risiko, eine Depression zu entwickeln [141]. Depressionen gehen mit einer schlechteren Ernährungskontrolle und Therapieadhärenz sowie einer eingeschränkten Funktionalität einher [142], was zu weiteren Einschränkungen der Lebensqualität führen kann [143].

Das Auftreten von therapiebedingten Hypoglykämien hat einen starken Einfluss auf die Lebensqualität von Patienten mit Diabetes [90, 144-146]. Nicht-schwere Hypoglykämien beeinflussen Wohlergehen und Alltagsaktivitäten der Patienten durch die Beeinträchtigung der Konzentrationsfähigkeit und der beruflichen und sportlichen Leistungsfähigkeit. Wenn ein Patient aufgrund stattgefundener schwerer Hypoglykämien kein Kraftfahrzeug führen darf, bedeutet dies oft nicht nur eine Einschränkung seiner Mobilität, sondern kann im Falle von Berufskraftfahrern oder Außendienstmitarbeitern den Verlust des Arbeitsplatzes zur Folge haben [147, 148]. Auch weniger schwere Hypoglykämien können die Berufsausübung beeinträchtigen, wenn sie im öffentlichen Raum etwa während eines wichtigen Telefonats oder Meetings stattfinden.

Neben den konkret erlebten Symptomen [149] verursachen Hypoglykämien auch indirekte Konsequenzen für das Befinden (verändertes Essverhalten, Dosisänderungen). Auch kann die Furcht vor Folgekomplikationen und Hypoglykämien Angststörungen und Depressionen nach sich ziehen [150]. Die Angst vor Hypoglykämien kann zu persönlichen Einschränkungen und Spannungen [86] sowie zu Partnerschaftsproblemen führen [63]. Hypoglykämien können Abhängigkeiten, soziale Stigmatisierung und eine schlechtere Selbstwahrnehmung zur Folge haben, wobei die Angst vor Kontrollverlust und Unsicherheit im Mittelpunkt stehen [151]. Patienten erklärten außerdem, nach einer leichten bzw. mittelschweren Hypoglykämie eine größere Angst vor zukünftigen Hypoglykämien zu haben, andere Personen bitten zu müssen, auf sie zu achten, Bedenken zu haben, Auto zu fahren, die Arbeit oder eine sonstige Aktivität abbrechen oder am Tag nach der Hypoglykämie zuhause bleiben zu müssen [65]. Die Furcht vor einer Hypoglykämie steigt mit der Schwere der erlebten Hypoglykämien an [152]. Letztendlich erreicht sie ein ähnliches Ausmaß wie die Furcht vor diabetischen Folgeerkrankungen [153]. Dies beeinträchtigt die Therapieadhärenz: Patienten reduzieren ihre Insulindosis, lassen Dosen vollständig aus oder ändern den Verabreichungszeitpunkt [154]. Manche Patienten nehmen aus Angst vor einer Hypoglykämie sogar bewusst eine Hyperglykämie in Kauf [63], was wiederum zu einer geringeren Behandlungszufriedenheit führt [155]. Durch die unzureichende Therapieadhärenz kommt es folglich zu einem erhöhten Blutzuckerspiegel, wodurch Patienten sich einem erhöhten Risiko diabetischer Langzeitkomplikationen aussetzen [63, 156-158].

Nicht-schwere nächtliche Hypoglykämien wirken sich ausgeprägter auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität aus als nicht-schwere tagsüber auftretende Hypoglykämien. Auch haben bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 nächtliche Hypoglykämien einen stärkeren, negativen Einfluss auf die Lebensqualität als bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 [159]. Betroffene können unter Fatigue und Stimmungsschwankungen leiden [91] und viele Patienten geben an, sich am Folgetag in einer emotionalen Tiefstimmung zu befinden [160]. Zudem beeinträchtigen nächtliche Hypoglykämien die Schlafentiefe [161] sowie die Funktionsfähigkeit am Folgetag [160]. Die Konzentrations- und Arbeitsfähigkeit ist bei einer nächtlichen Hypoglykämie länger beeinträchtigt als bei einer Hypoglykämie, die tagsüber auftritt [91]. Nicht-schwere nächtliche Hypoglykämien mindern daher die Arbeitsproduktivität [162]; der Verlust an Arbeitszeit pro nächtlichem, nicht-schwerem hypoglykämischem Ereignis wurde auf 3,3 bis 7,5 Stunden beziffert [163].

Auch die Art der Diabetestherapie selbst hat Einfluss auf die Lebensqualität: Unflexible Therapieschemata erschweren nicht nur die Therapieadhärenz, sondern wirken sich unmittelbar auf die Lebensführung und Lebensqualität der Patienten aus. Viele Patienten geben an, ihr Leben um die Injektionen herum zu planen. Fast die Hälfte berichtete, die Lebensführung geändert zu haben, um Injektionen zu vermeiden, und etwa ein Fünftel der Patienten sagte aus, ihre physischen und sozialen Aktivitäten geändert zu haben [164]. Die Einhaltung von festen Injektionszeitpunkten stellt aus Sicht der Ärzte und Patienten eine Hürde bei der Insulintherapie dar [67]. Flexible Injektionszeitpunkte des Basalinsulins können hier die gesundheitsbezogene Lebensqualität günstig beeinflussen [165].

Mit Insulin degludec steht für Menschen mit Diabetes mellitus Typ 2, die aufgrund ihres Erkrankungsstadiums eine Therapie mit Basalinsulin benötigen, eine Therapieoption zur Verfügung, die aufgrund effektiver Blutzuckersenkung bei gleichzeitig verringertem Hypoglykämierisiko im Vergleich zu Insulin glargin sowie größerer Flexibilität hinsichtlich der Injektionszeitpunkte zum Erhalt der Lebensqualität beitragen kann.

3.2.2.6 Insulin degludec erfüllt den therapeutischen Bedarf in der Behandlung von Menschen mit Diabetes mellitus Typ 2

Mit Insulin degludec steht eine wirksame Therapieoption für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 zur Verfügung, die aufgrund ihres Erkrankungsstadiums eine Therapie mit Basalinsulin benötigen. Eine Insulintherapie ist zum Erreichen einer adäquaten Blutzuckerkontrolle und damit zur Vermeidung diabetischer Folgeerkrankungen für diese Patienten alternativlos, ungeachtet der bekannten möglichen Komplikationen einer Insulintherapie wie Hypoglykämien. Durch die pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Eigenschaften von Insulin degludec können die Barrieren für das Erreichen einer normnahen Blutzuckerkontrolle, nämlich die Angst vor Hypoglykämien als häufige Komplikation einer Insulintherapie, unflexible Injektionszeitpunkte und folglich mangelnde Therapieadhärenz, abgebaut werden. Somit unterstützt Insulin degludec ein erfolgreiches Diabetesmanagement zur Vermeidung diabetischer Folgekomplikationen und trägt zudem zum Erhalt der Lebensqualität der Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 bei.

In klinischen Studien (siehe Modul 2 und Module 4) wurde gezeigt, dass

- Insulin degludec hinsichtlich seiner blutzuckersenkenden Wirkung so effektiv ist wie Insulin glargin,
- Insulin degludec im Vergleich zu Insulin glargin mit einem geringeren Hypoglykämierisiko sowohl für schwere, als auch für nicht-schwere, vor allem für nächtliche und rezidivierende Hypoglykämien, assoziiert ist,
- Insulin degludec im Vergleich zu Insulin glargin mit geringeren Blutzuckerschwankungen (Tag-zu-Tag Variabilität) assoziiert ist und somit zur Reduktion des Risikos für akute als auch längerfristige Diabeteskomplikationen beitragen kann,
- Insulin degludec ein flaches und stabiles Wirkprofil hat und somit bei Bedarf flexiblere Injektionszeitpunkte und eine Anpassung der Insulintherapie an individuelle tägliche Gegebenheiten erlaubt,
- Insulin degludec gegenüber Insulin glargin bei der kardiovaskulären Sicherheit nicht unterlegen ist, wodurch die kardiovaskuläre Sicherheit von Insulin degludec bestätigt wurde.

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 Fach- und Gebrauchsinformation 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.

Zur Schätzung der Prävalenz und Inzidenz des Diabetes mellitus Typ 2 in Deutschland wurden interne Datenbanken von Novo Nordisk herangezogen und ergänzend gezielte Literatur-recherchen durchgeführt. Es wurden hierbei mehrere Studien identifiziert. Die aktuellsten und relevantesten davon werden nachfolgend beschrieben.

Häufig werden in epidemiologischen Studien alle Formen des Diabetes mellitus gemeinsam abgehandelt und nicht separat berichtet [166]. Der Anteil an erwachsenen Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2 wird von der International Diabetes Federation (IDF) für Länder mit einem hohen Einkommen auf 87-91 % aller Fälle des Diabetes mellitus geschätzt [166]. Aus Literatur zum deutschen Versorgungskontext lässt sich entnehmen, dass von allen Diabetestypen der Diabetes mellitus Typ 2 mit über 95 % den höchsten Anteil hat [167]. Weiterhin ist für Deutschland von einer Dunkelziffer in Höhe von etwa 2 Millionen Menschen mit Diabetes mellitus auszugehen. Dies betrifft insbesondere den Typ 2 aufgrund der oftmals fehlenden sowie unspezifischen Symptomatik [167].

Basierend auf Angaben der IDF betrug die altersadjustierte Prävalenz des Diabetes mellitus in Deutschland im Jahr 2017 für Menschen im Alter zwischen 20 und 79 Jahren 8,3 %. Dies entspricht bei geschätzten 7.476.800 Menschen mit Diabetes mellitus insgesamt ca. 7.102.960 Menschen mit einem Diabetes mellitus Typ 2 im Alter zwischen 20 und 79 Jahren (basierend auf einem Anteil des Diabetes mellitus Typ 2 in Höhe von 95 % am gesamten Diabetes mellitus). Eine weitere Kategorisierung der Fallzahlen nach Diabetestyp, Altersgruppen oder Geschlecht wird von der IDF nicht vorgenommen [168].

DEGS1

Die in der Informationsbeschaffung weiterhin identifizierten epidemiologischen Daten entstammen der „Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland“ (DEGS1) des Robert-Koch Instituts (RKI). Hierbei wurde die Lebenszeitprävalenz eines bekannten (ärztlich diagnostizierten) Diabetes mellitus bei insgesamt 7.080 Erwachsenen im Alter von 18-79 Jahren, basierend auf Befragungs- und Untersuchungssurveys von 2008-2011, erfasst [169]. Die Studie ergab eine Lebenszeitprävalenz des bekannten Diabetes mellitus in Höhe von 7,2 %, wobei Frauen etwas häufiger betroffen waren (7,4 %) als Männer (7,0 %). Insgesamt war ein höheres Alter geschlechterübergreifend mit einer gesteigerten Lebenszeitprävalenz eines Diabetes mellitus assoziiert (Tabelle 3-2).

Tabelle 3-2: Lebenszeitprävalenz (%) des bekannten Diabetes mellitus nach Geschlecht und Altersgruppe (DEGS1)

Geschlecht	18-39 Jahre	40-49 Jahre	50-59 Jahre	60-69 Jahre	70-79 Jahre	Gesamt
Frauen	3,7 [2,5;5,5]	4,5 [3,0;6,8]	4,0 [2,6;6,0]	10,7 [8,2;13,8]	21,8 [17,6;26,7]	7,4 [6,5;8,5]
Männer	0,9 [0,3;2,3]	2,0 [1,1;3,7]	7,3 [5,3;10,1]	17,0 [13,1;21,7]	22,0 [17,6;27,2]	7,0 [6,0;8,1]
Gesamt	2,3 [1,5;3,4]	3,2 [2,3;4,6]	5,7 [4,4;7,2]	13,8 [11,4;16,6]	21,9 [18,7;25,5]	7,2 [6,5;8,0]

Angaben in Klammern bezeichnen 95 %-Konfidenzintervalle.
Quelle: [169]

Die in der DEGS1 ermittelten Lebenszeitprävalenzen entsprechen insgesamt etwa 4.600.000 Menschen zwischen 20 und 79 Jahren, bei denen jemals ein Diabetes mellitus diagnostiziert wurde [169]. Auf der DEGS1 basierende Inzidenzdaten liegen nicht vor.

GEDA

Die „Gesundheit in Deutschland aktuell“ (GEDA)-Studie stellt eine regelmäßige Gesundheitsbefragung des RKI dar, die Untersuchungs- und Befragungssurveys wie die DEGS ergänzen. In der neuesten Befragungswelle aus den Jahren 2014-2015 wurden 24.016 Personen ab 18 Jahren zu ihrem Gesundheitszustand befragt. Aus der Selbstangabe der Befragten ergab sich eine 12-Monats-Prävalenz in Höhe von 7,7 %, wobei Frauen, im Gegensatz zu den Ergebnissen der DEGS1, seltener betroffen waren (7,0 %) als Männer (8,6 %) [170]. Dies ist vermutlich auf den Ausschluss eines Schwangerschaftsdiabetes bei der Frageformulierung der GEDA-Studie zurückzuführen. Mit steigendem Alter ist ein Anstieg der 12-Monatsprävalenz sowohl bei Frauen als auch bei Männern zu verzeichnen (Tabelle 3-3). Inzidenzdaten aus der GEDA-Studie liegen nicht vor.

Tabelle 3-3: 12-Monats-Prävalenz (%) des bekannten Diabetes mellitus (ohne Schwangerschaftsdiabetes) nach Geschlecht und Altersgruppe (GEDA 2014/2015-EHIS)

Geschlecht	18-29 Jahre	30-44 Jahre	45-64 Jahre	≥65 Jahre	Gesamt
Frauen	1,1 [0,6;1,9]	1,4 [0,9;2,1]	5,2 [4,5;6,1]	17,6 [15,9;19,6]	7,0 [6,4;7,6]
Männer	0,5 [0,2;1,0]	2,0 [1,4;2,9]	9,3 [8,2;10,6]	21,1 [19,1;23,2]	8,6 [7,9;9,2]

Angaben in Klammern bezeichnen 95 %-Konfidenzintervalle.
Quelle: [170]

DIMDI

Aktuelle Prävalenz- und Inzidenzdaten lassen sich weiterhin aus den krankenkassenübergreifenden Routinedaten des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI)-Datensatzes ableiten. Hierbei werden, im Gegensatz zur DEGS1, auch die Daten von über 80-jährigen Menschen berücksichtigt. Der zugrundeliegende Datensatz stammt aus den Jahren 2009 bzw. 2010 und umfasst jeweils ca. 65 Millionen GKV-Versicherte. Im Jahr 2010 lag die Gesamtprävalenz des Diabetes mellitus nach Standardisierung auf die deutsche Bevölkerung bei 9,9 %. Für den Diabetes mellitus Typ 2 betrug die Gesamtprävalenz im Jahr 2010 7,1 %. Sowohl bei Männern als auch bei älteren Versicherten war die Gesamtprävalenz in der Regel höher als bei Frauen und jüngeren Versicherten [171] (Tabelle 3-4).

Tabelle 3-4: Prävalenz (%) des Diabetes mellitus Typ 2 nach Geschlecht und Altersgruppe im Jahr 2010 (DIMDI)

Altersgruppe	Männer	Frauen
0-19 Jahre	0,03 [0,03;0,03]	0,04 [0,04;0,04]
20-79 Jahre	8,68 [8,67;8,69]	6,99 [6,98;7,00]
≥ 80 Jahre	25,55 [25,47;25,63]	24,68 [24,63;24,73]
Angaben in Klammern bezeichnen 95 %-Konfidenzintervalle. Quelle: [171]		

Die in der Routinedatenanalyse ermittelten Prävalenzen entsprechen insgesamt 5.800.000 GKV-Versicherten jeden Alters, die an einem Diabetes mellitus Typ 2 erkrankt sind [171].

Die Inzidenz des Diabetes mellitus Typ 2 betrug in der hierfür ausgewerteten Altersgruppe ab 40 Jahren 16 bzw. 13 Neuerkrankungen pro 1.000 Personenjahre für Männer bzw. Frauen. Die Inzidenz lag bei Männern in allen untersuchten Altersgruppen über der Inzidenz der Frauen. In einem Alter von 80-99 Jahren war die Inzidenz bei beiden Geschlechtern am höchsten [171] (Tabelle 3-5).

Tabelle 3-5: Inzidenz (pro 1.000 Personenjahre) des Diabetes mellitus Typ 2 nach Geschlecht und Altersgruppe im Jahr 2010 (DIMDI)

Geschlecht / Mittleres Alter	Inzidenz pro 1.000 Personenjahre	
	Männer	Frauen
45 Jahre	4	2
55 Jahre	9	6
65 Jahre	18	13
75 Jahre	24	19
85 Jahre	29	24
95 Jahre	26	21
105 Jahre	17	14
≥ 40 Jahre	16	13
Quelle: [171]		

Bundesweite Abrechnungsdaten

In einer auf bundesweiten vertragsärztlichen Abrechnungsdaten nach § 295 Sozialgesetzbuch (SGB) V basierenden Analyse ergab sich für das Jahr 2015 eine alters- und geschlechts-adjustierte 1-Jahres-Prävalenz in Höhe von 9,81 % [172]. Hier zeigte sich ebenso ein geschlechterübergreifender Anstieg der Diabetesprävalenz mit dem Alter, insbesondere ab 50 Jahren (Abbildung 1).

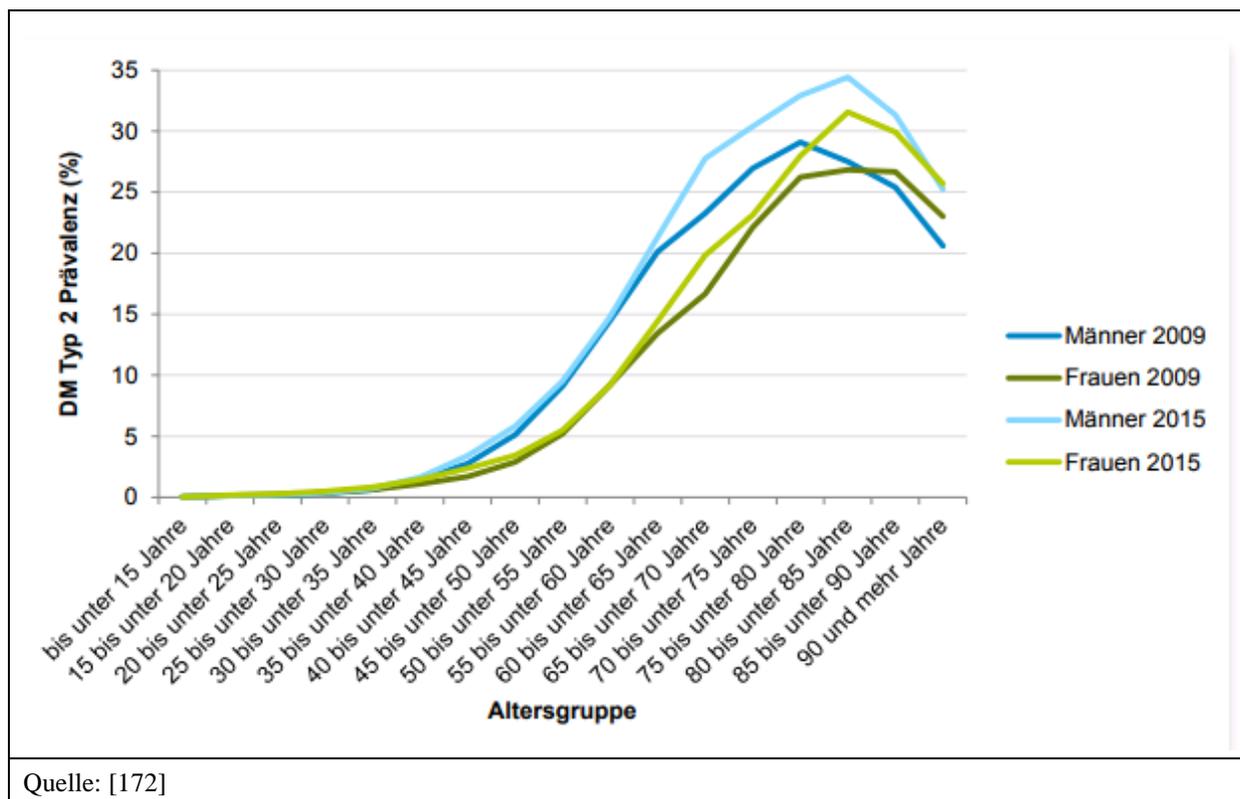


Abbildung 2: 1-Jahres-Prävalenz des Diabetes mellitus Typ 2 nach Altersklasse, Geschlecht und Jahr

Bezüglich der Inzidenz für die Jahre 2012-2014 zeigten sich große Unterschiede bei der Aufschlüsselung nach Alter und Geschlecht. In jüngeren Altersklassen (< 40 Jahre) ist die Inzidenz bei Frauen im Vergleich zu Männern leicht erhöht. Hingegen ist ab einem Alter von 40 Jahren die Inzidenz bei Männern im Vergleich zu Frauen deutlich höher (siehe Tabelle 3-6).

Tabelle 3-6: Inzidenz (%) des Diabetes mellitus Typ 2 nach Altersklasse, Geschlecht und Jahr

Altersgruppe	Männer			Frauen			Gesamt		
	2012	2013	2014	2012	2013	2014	2012	2013	2014
0- < 20 Jahre	0,02	0,02	0,02	0,03	0,03	0,03	-	-	-
20- < 40 Jahre	0,18	0,19	0,19	0,21	0,22	0,23	-	-	-
40- < 60 Jahre	1,26	1,25	1,21	0,80	0,81	0,76	1,63	1,60	1,47
60- < 80 Jahre	2,52	2,47	2,26	2,01	1,97	1,78			
≥ 80 Jahre	2,20	2,14	1,95	2,02	1,98	1,80			

Quelle: [172]

Angaben zur Unsicherheit der Schätzung

Die Prävalenzangaben zum Diabetes mellitus der DEGS1 und des DIMDI-Datensatzes liegen in einer vergleichbaren Größenordnung [171]. Ebenso sind die rohen Prävalenzen des Diabetes mellitus Typ 2 des DIMDI-Datensatzes mit denen der bundesweiten Abrechnungsdaten vergleichbar [172]. Die Ergebnisse der oben beschriebenen Studien können, vor allem aufgrund der umfangreichen Datenbasis, als valide und als mit einer relativ geringen Unsicherheit behaftet angesehen werden.

Dementsprechend werden die Ergebnisse bezüglich Inzidenz aus dem DIMDI-Datensatz bzw. den oben genannten bundesweiten Abrechnungsdaten als die derzeit bestverfügbare Evidenz eingestuft.

Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und einem hohen Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse

Für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und einem hohen Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse liegen, im Sinne der ebenso in der DEVOTE-Studie (siehe Modul 4C) als Einschlusskriterium verwendeten manifesten kardiovaskulären Erkrankung, keine validen Angaben vor [173]. Nichtsdestotrotz konnten in einer unsystematischen Handsuche Studien identifiziert werden, die die Häufigkeit einiger der in der DEVOTE-Studie genannten Risikofaktoren für kardiovaskuläre Ereignisse, beziffern:

Im Rahmen der Bevölkerungsstudien „Kooperative Gesundheitsforschung in der Region Augsburg“ (KORA) wurde eine Kostenanalyse des Diabetes mellitus Typ 2 durchgeführt. Ziel der Analyse war die Evaluierung der durch die Krankheit verursachten direkten und indirekten Kosten inklusive der Auswirkung medizinischer Maßnahmen auf selbige. Zu diesem Zweck wurden die Daten von 5 Studien gepoolt, sodass in Summe 880 Menschen mit Diabetes mellitus Typ 2 aus den Jahren 2004 bis 2010 ausgewertet werden konnten. Das mittlere Alter der Patienten lag bei 71 Jahren und 88,9 % befanden sich bezüglich ihres Diabetes mellitus in Behandlung durch Diät oder blutzuckersenkende Arzneimittel. Eine Insulinbehandlung erhielten 20 % der Patienten. Von den in die Studie eingeschlossenen Patienten hatten 15,8 % einen Myokardinfarkt und 10,5 % einen Schlaganfall erlitten [174].

Weitere Daten zu kardiovaskulären Risikofaktoren von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 liegen aus einer Studie zu den Auswirkungen von Dyslipidämie und deren Behandlungsformen zwischen Patienten mit und ohne Diabetes mellitus Typ 2 aus dem Diabetes Versorgung Evaluations (DIVE) Register und der Diabetes Patienten Verlaufsdokumentation (DPV) Initiative vor. Die Analyse der Daten von 363.949 Patienten im Jahr 2016 aus 589 Praxen in Deutschland und Österreich ergab ein Durchschnittsalter von 68 Jahren. Am häufigsten wurden die Patienten mit Insulin (49,5 %), gefolgt von Metformin (33,7 %) behandelt. Bei 59,5 % der Patienten wurde ein Bluthochdruck, bei 10,0 % eine KHK festgestellt. In der Vergangenheit hatten 13,9 % der Patienten ein kardiovaskuläres Ereignis, davon 6,9 % einen Schlaganfall und 8,3 % einen Myokardinfarkt, erlitten [175].

Daten zu kardiovaskulären Komplikationen von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 konnten ebenfalls in einer Analyse der DEGS1-Studie (Jahre 2008-2011) zur Beurteilung der Entwicklung der Versorgungsqualität ermittelt werden. Der Stand und die Qualität der medizinischen Versorgung wurden in Form von Fragebögen, Interviews und physiologischen Messdaten ermittelt. Der Patientenpool umfasste 526 Menschen mit Diabetes mellitus Typ 2. Die Patienten wurden zwei Altersgruppen von 45-64 Jahren (37,6 %) und 65-79 Jahren (62,4 %) zugeordnet. Insgesamt 82,7 % der Patienten erhielten Diät oder blutzuckersenkende Arzneimittel zur Behandlung ihres Diabetes mellitus, davon 25,2 % Insulin. Bei 31,3 % der Patienten wurde Bluthochdruck ($\geq 140/90$ mmHg) festgestellt. Eine kardiovaskuläre Begleiterkrankung hatten 37,1 %, eine chronische Nierenerkrankung 40,3 % aller Patienten [176].

Da aus publizierter Literatur keine ausreichend differenzierte Quantifizierung der Zielpopulation möglich ist, wurde diesbezüglich eine GKV-Routinedatenanalyse in der Forschungsdatenbank des Instituts für angewandte Gesundheitsforschung Berlin (InGef)-durchgeführt (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 Angabe von Quellen.

Für die nachfolgende Berechnung wurde angenommen, dass der Anteil der Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, die gleichzeitig ein hohes kardiovaskuläres Risiko aufweisen (ca. 50 %, siehe Abschnitt 3.2.4), in den kommenden Jahren stabil bleibt.

Basierend auf den weiter oben genannten bundesweiten vertragsärztlichen Abrechnungsdaten nach § 295 SGB V [172] ergab sich für die Jahre 2009 bis 2012 eine durchschnittliche jährliche Wachstumsrate der Prävalenz des Diabetes mellitus Typ 2 in Höhe von 1,82 %⁷. Unter Berücksichtigung dieser Wachstumsrate ergaben sich die in Tabelle 3-7 angegebenen Schätzungen zur Prävalenz von Menschen mit Diabetes mellitus Typ 2 und einem hohen Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse für die nächsten fünf Jahre.

⁷ berechnet als $\left(\frac{9,47\%}{8,50\%}\right)^{\frac{1}{2015-2009}} - 1$.

Tabelle 3-7: Geschätzte Entwicklung der Prävalenz von Menschen mit Diabetes mellitus Typ 2 und einem hohen Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse

Jahr	Prävalenz Diabetes mellitus Typ 2 ^a	Bevölkerung ^b	Menschen mit Diabetes mellitus Typ 2	Menschen mit Diabetes mellitus Typ 2 und einem hohen Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse ^c
2015	9,47 %	80.333.000	7.607.535	3.803.768
2016	9,64 %	80.099.000	7.723.229	3.861.615
2017	9,82 %	79.855.000	7.839.634	3.919.817
2018	10,00 %	79.599.000	7.956.519	3.978.260
2019	10,18 %	79.331.000	8.073.843	4.036.921
2020	10,36 %	79.051.000	8.191.559	4.095.779
2021	10,55 %	78.758.000	8.309.516	4.154.758
2022	10,74 %	78.452.000	8.427.658	4.213.829
2023	10,94 %	78.132.000	8.545.818	4.272.909

a: Wert 2015 [172]; Werte ab 2015, eigene Berechnung.
b: [177]
c: siehe Abschnitt 3.2.4.

Den in Abschnitt 3.2.3 aufgeführten epidemiologischen Studien waren keine ausreichend differenzierten Angaben zur geschlechterübergreifenden Inzidenz im Zeitverlauf zu entnehmen, sodass eine Schätzung der diesbezüglichen Entwicklung wie oben nicht durchführbar war.

Zur Entwicklung der Prävalenz und Inzidenz des Diabetes mellitus im Allgemeinen siehe entsprechende Ausführungen in den Modulen 3A und 3B in diesem Abschnitt.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 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.

Generell soll für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV folgende Quelle verwendet werden: Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln – (http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/Kennzahlen_und_Faustformeln_GKV_2001-2012_120903.pdf). Gibt es Hinweise, dass sich dies in einem Krankheitsbild anders verhält, kann unter Angabe der Gründe und entsprechender Nachweise davon abgewichen werden.

Tabelle 3-8: 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 degludec zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 mit einem hohen Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse	638.324	552.150

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. 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.

Anzahl der Patienten insgesamt

Wie in den Modulen 3A und 3B beschrieben, ist die Datenlage bezüglich Prävalenz und Inzidenz des Diabetes mellitus Typ 2 heterogen und insbesondere für die Quantifizierung von Teilpopulationen nicht ausreichend spezifisch. Für die Anzahl der Patienten in den Anwendungsgebieten A und B wurde daher auf vom G-BA veröffentlichte Zahlen aus den Beschlüssen zur Nutzenbewertung von Insulin degludec [178, 179] zurückgegriffen. Die Summe der GKV-Patienten aus den Anwendungsgebieten A (99.387) und B (1.004.913) diene auch als Ausgangswert für die Berechnung der Zielpopulation im vorliegenden Modul 3C.

Anzahl der Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko

Obwohl Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko eine relevante Teilpopulation im Anwendungsgebiet Diabetes mellitus Typ 2 darstellen, ist die Datenlage bezüglich des Anteils der Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 mit hohem kardiovaskulärem Risiko auch aus Sicht des G-BA begrenzt [173].

Zur Abschätzung des Anteils der Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko wurde daher eine Routinedatenanalyse durchgeführt, die den Anteil von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 mit makrovaskulären Komplikationen untersucht [180].

Methodik der GKV-Routinedatenanalyse

Datenbasis

Die Datenbasis der Routinedatenanalyse ist die InGef Forschungsdatenbank – ehemals Health Risk Institute (HRI). Diese enthält Krankenkassendaten von ca. vier Millionen Versicherten, abhängig vom Studienjahr und Beobachtungszeitraum. Die Gesundheitsversorgung dieser Individuen wird durch die gesetzliche Krankenversicherung übernommen.

Die Datenbank beinhaltet Daten verschiedener Sektoren im Gesundheitswesen, wie z.B. dem stationären oder ambulanten Sektor oder dem pharmazeutischen Sektor, und bietet detaillierte Informationen zur Inanspruchnahme und den Kosten der bereitgestellten Leistungen.

Die InGef Forschungsdatenbank enthält Abrechnungsdaten von ungefähr 70 verschiedenen Krankenkassen (das entspricht etwa zwei Drittel aller gesetzlichen Krankenversicherungen in Deutschland). Die ca. vier Millionen Versicherten pro Kalenderjahr repräsentieren 4,8 % der deutschen Bevölkerung und 5,6 % aller gesetzlich Krankenversicherten in Deutschland. Die InGef Forschungsdatenbank enthält anonymisierte Daten des Ressourcenverbrauchs auf individueller Patientenebene. Der Datensatz entspricht den deutschen Bevölkerungsstrukturen nach Alter und Geschlecht des jeweiligen Kalenderjahres (Struktur gemäß DESTATIS/Statistisches Bundesamt) [181]. Es besteht eine gute Übereinstimmung der InGef-Forschungsdatenbank mit der deutschen Gesamtbevölkerung hinsichtlich Morbiditätsfaktoren, Mortalität und Arzneimittelgebrauch [182]

Der Datensatz entspricht allen deutschen Datenschutzbestimmungen und ist zertifiziert. Aus Gründen des Datenschutzes werden keine Ergebnismengen < 5 ausgegeben.

Datenanalyse

Um aus der Stichprobe der InGef-Forschungsdatenbank die Prävalenz der zu untersuchenden Patientengruppe zu erfassen, wurden erwachsene (≥ 18 Jahre) prävalente Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung (CVD) und chronischer Nierenerkrankung (CKD) identifiziert (Abbildung 3). Die Definition von CVD und CKD-Risikofaktoren bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 basiert auf einer unsystematischen Literaturrecherche zum Thema Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, CVD und deren Prävalenz und Inzidenz in Deutschland [180]. Alle verwendeten ICD (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)-10-GM und OPS (Operationen- und Prozedurenschlüssel)-Codes wurden durch einen unabhängigen, medizinischen Experten validiert.

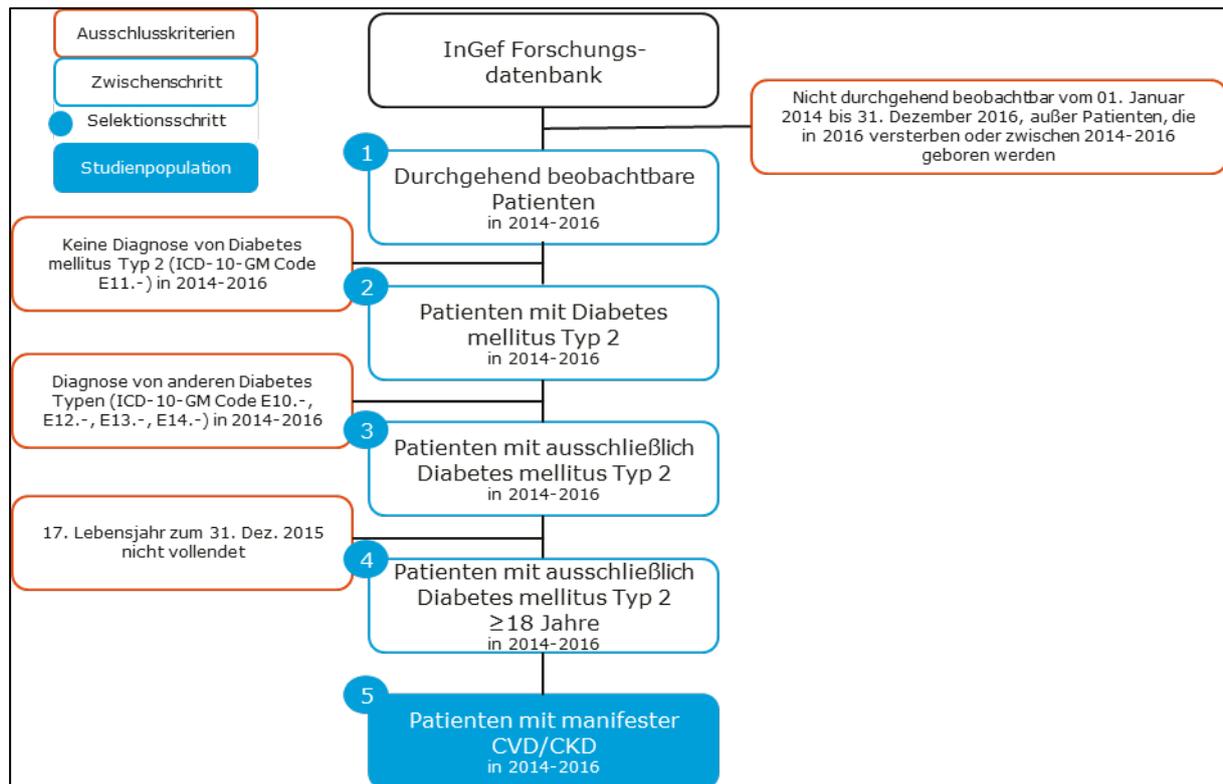


Abbildung 3: Flowchart zur Identifikation der Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 mit CVD/CKD

Die folgenden Schritte beschreiben das Vorgehen zum Zugriff der verschiedenen Studienpopulationen:

In **Schritt 1**, wurden alle Individuen in der InGef Forschungsdatenbank aufgegriffen, die im Zeitraum vom 01. Jan. 2014 bis 31. Dez. 2016 durchgehend beobachtbar waren. Ausgenommen waren Individuen, die in 2016 verstorben sind oder zwischen dem 01. Jan. 2014 bis 31. Dez. 2016 geboren sind.

In **Schritt 2** wurden von den verbleibenden Individuen alle Patienten mit einer Diabetes mellitus Typ 2-Diagnose identifiziert. Hierfür mussten die Patienten im Zeitraum vom 01. Jan. 2014 bis 31. Dez. 2016 den folgenden ICD-10-GM Code im stationären Sektor (Haupt- oder Nebendiagnose) und/oder im ambulanten Sektor (gesicherte Diagnose) aufweisen:

- E11.- Diabetes mellitus, Typ 2

In **Schritt 3** wurden alle Patienten ausgeschlossen, welche im Zeitraum vom 01. Jan. 2014 bis 31. Dez. 2016 einen der folgenden ICD-10-GM Codes im stationären Sektor (Haupt- oder Nebendiagnose) und/oder im ambulanten Sektor (gesicherte Diagnose) aufwiesen:

- E10.- Diabetes mellitus, Typ 1 ODER
- E12.- Diabetes mellitus in Verbindung mit Fehl- oder Mangelernährung [Malnutrition] ODER
- E13.- Sonstiger näher bezeichneter Diabetes mellitus ODER
- E14.- Nicht näher bezeichneter Diabetes mellitus

In **Schritt 4** wurden alle Patienten, die das 17. Lebensjahr zum 31. Dez. 2015 noch nicht vollendet hatten, ausgeschlossen.

In **Schritt 5** wurden von den verbleibenden Patienten aus Schritt 4 diejenigen identifiziert, welche im Zeitraum vom 01. Jan. 2014 bis 31. Dez. 2016 mindestens einen der folgenden ICD-10-GM Code im stationären Sektor (Haupt- oder Nebendiagnose) und/oder im ambulanten Sektor (gesicherte Diagnose (G) und/oder Zustand nach (Z)) aufwiesen:

Manifeste CVD

- Vorangegangener Myokardinfarkt
 - I21.- (G, Z) Akuter Myokardinfarkt
 - I22.- (G, Z) Rezidivierender Myokardinfarkt
 - I24.1 (G) Postmyokardinfarkt-Syndrom
 - I25.2- (G) Alter Myokardinfarkt
- Vorangegangener Schlaganfall oder transitorische ischämische Attacke
 - I60.- (G, Z) Subarachnoidalblutung
 - I61.- (G, Z) Intrazerebrale Blutung
 - I62.- (G, Z) Sonstige nichttraumatische intrakranielle Blutung
 - I63.- (G, Z) Hirninfarkt
 - I64.- (G, Z) Schlaganfall, nicht als Blutung oder Infarkt bezeichnet
 - I69.- (G) Folgen einer zerebrovaskulären Krankheit
 - G45.- (G) Zerebrale transitorische Ischämie und verwandte Syndrome

- Verschluss und Stenose präzerebraler Arterien ohne resultierenden Hirninfarkt/kardiovaskuläre Stenosingungen
 - I25.0 (G) Atherosklerotische Herz-Kreislauf-Krankheit, so beschrieben
 - I25.1- (G) Atherosklerotische Herzkrankheit
 - I65.- (G) Verschluss und Stenose präzerebraler Arterien ohne resultierenden Hirninfarkt
 - I66.- (G) Verschluss und Stenose zerebraler Arterien ohne resultierenden Hirninfarkt
 - I67.9 (G) Zerebrovaskuläre Krankheit, nicht näher bezeichnet
 - I70.2- (G) Atherosklerose der Extremitätenarterien
 - I70.8 (G) Atherosklerose sonstiger Arterien
 - I70.9 (G) Generalisierte und nicht näher bezeichnete Atherosklerose
- Symptomatische Koronare Herzkrankheit
 - I20.- (G) Angina pectoris
 - I24.0 (G) Koronarthrombose ohne nachfolgenden Myokardinfarkt
 - I24.8 (G) Sonstige Formen der akuten ischämischen Herzkrankheit
 - I24.9 (G) Akute ischämische Herzkrankheit, nicht näher bezeichnet
 - I25.2- (G) Alter Myokardinfarkt
 - I25.5 (G) Ischämische Kardiomyopathie
 - I25.6 (G) Stumme Myokardischämie
 - I25.8 (G) Sonstige Formen der chronischen ischämischen Herzkrankheit
 - I25.9 (G) Chronische ischämische Herzkrankheit, nicht näher bezeichnet
- Asymptomatische kardiale Ischämie
 - I25.6 (G) Stumme Myokardischämie
 - I25.8 (G) 8 Sonstige Formen der chronischen ischämischen Herzkrankheit
 - I25.9 (G) Chronische ischämische Herzkrankheit, nicht näher bezeichnet

- Herzinsuffizienz
 - I50 (G) Herzinsuffizienz
- Revaskularisierung
 - OPS-Code Liste im Anhang des Ergebnisberichts [180]
- Chronische Nierenkrankheit
 - N18.3 (G) Chronische Nierenkrankheit, Stadium 3
 - N18.4 (G) Chronische Nierenkrankheit, Stadium 4
 - N18.5 (G) Chronische Nierenkrankheit, Stadium 5

Die Ergebnisse der einzelnen Schritte sind in Tabelle 3-9 zusammengefasst.

Tabelle 3-9: Identifikation der prävalenten erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und CVD/CKD in der InGef Forschungsdatenbank.

Selektionsschritte	Anzahl Patienten
1. Patienten, die durchgehend beobachtbar waren ^a	3.457.913
2. Davon Patienten mit einer Diabetes mellitus Typ 2-Diagnose	362.749
3. Davon Patienten mit ausschließlicher Diabetes mellitus Typ 2-Diagnose	148.807
4. Davon Patienten die in am 01. Jan. 2016 mindestens 18 Jahre alt sind	148.570
5. Davon Patienten mit CVD/CKD	73.889
a: ausgenommen Patienten, die zwischen dem 01. Jan. 2016 und 31 Dez. 2016 verstorben sind oder zwischen dem 01. Jan. 2014 und 31. Dez. 2016 geboren sind.	

Für die gesamte Population der in 2014-2016 Diabetes mellitus Typ 2-prävalenten Patienten (N = 148.570) ergibt sich somit ein Anteil der Patienten mit makrovaskulären Komplikationen von **50 %** (gerundet) [180]. Das Ergebnis kann durch mehrere epidemiologische Publikationen bestätigt werden, in denen die CVD-Anteile bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 zwischen 45 % und 48 % (gerundet) lagen [176, 183, 184].

Der ermittelte Wert von 50 % für den Anteil der Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 mit makrovaskulären Komplikationen wurde angesetzt, um den Anteil der GKV-Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko abzuschätzen. Ausgehend von insgesamt 1.104.300 GKV-Patienten in den Anwendungsgebieten A und B ergibt sich damit für das vorliegende Anwendungsgebiet eine Anzahl von **552.150 GKV-Patienten in der Zielpopulation** (Tabelle 3-8).

Die auf Grundlage des Zensus 2011 geschätzte Bevölkerungszahl für das Jahr 2016 lag laut Statistischem Bundesamt bei 82.521.700 Personen in Deutschland [185]. Die Anzahl der GKV-Versicherten in Deutschland lag im Jahr 2016 bei 71.405.000 [186]. Daraus ergibt sich ein GKV-Versichertenanteil in Höhe von 86,5 % (gerundet). Unter Annahme dieses Versichertenanteils liegt die gesamte Zielpopulation für das vorliegende Anwendungsgebiet damit bei 638.324 Patienten.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 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 3-10: 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 degludec	Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 mit einem hohen Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse (im Folgenden als „Zielpopulation“ bezeichnet).	beträchtlich	552.150

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Bezeichnung der Patientengruppe ergibt sich aus der in Modul 2 Abschnitt 2.2.1 vergebenen Kodierung des Dossiers.

Das Ausmaß des Zusatznutzens entstammt Abschnitt 4.4.2 von Modul 4C.

Zur Ermittlung der Anzahl Patienten in der GKV für das vorliegende Anwendungsgebiet wurde eine Analyse von Routinedaten der InGef-Forschungsdatenbank herangezogen sowie auf die vom G-BA veröffentlichten Zahlen aus den Beschlüssen zur vorangegangenen Nutzen-bewertung von Insulin degludec zurückgegriffen (siehe Abschnitt 3.2.4).

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. 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.

Abschnitt 3.2.1/3.2.2/3.2.3

Die herangezogenen Quellen wurden einer internen Informationssammlung von Novo Nordisk entnommen. Zur Darstellung der Prävalenz und Inzidenz wurden ergänzend gezielte Literaturrecherchen durchgeführt.

Abschnitt 3.2.4/3.2.5

Die Bezeichnung der Patientengruppe ergibt sich aus der in Modul 2 Abschnitt 2.2.1 vergebenen Kodierung des Dossiers.

Das Ausmaß des Zusatznutzens entstammt Abschnitt 4.4.2 von Modul 4C.

Zur Ermittlung der Anzahl Patienten in der GKV für das vorliegende Anwendungsgebiet wurde eine Analyse von Routinedaten der InGef-Forschungsdatenbank herangezogen sowie auf die vom G-BA veröffentlichten Zahlen aus den Beschlüssen zur vorangegangenen Nutzenbewertung von Insulin degludec zurückgegriffen (siehe Abschnitt 3.2.4).

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. 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.
2. Matthaer S, Bierwirth R, Fritsche A, Gallwitz B, Häring H-U, Joost H-G, et al. Medikamentöse antihyperglykämische Therapie des Diabetes mellitus Typ2. Update der Evidenzbasierten Leitlinie der Deutschen Diabetes-Gesellschaft. Diabetologie und Stoffwechsel. 2009;4(1):32-64.
3. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Diabetes mellitus. Empfehlungen zur antihyperglykämischen Therapie des Diabetes mellitus Typ 2. 2009. Adresse: <https://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/TE/A-Z/PDF/Diabetes2.pdf>. Aufgerufen am: 07.09.2018.
4. Schunk M, Reitmeir P, Schipf S, Volzke H, Meisinger C, Thorand B, et al. Health-related quality of life in subjects with and without Type 2 diabetes: pooled analysis of five population-based surveys in Germany. Diabet Med. 2012;29(5):646-53.
5. Wändell PE. Quality of life of patients with diabetes mellitus. An overview of research in primary health care in the Nordic countries. Scand J Prim Health Care. 2005;23(2):68-74.
6. Perna L, Thien-Seitz U, Ladwig KH, Meisinger C, Mielck A. Socio-economic differences in life expectancy among persons with diabetes mellitus or myocardial infarction: results from the German MONICA/KORA study. BMC public health. 2010;10:135.
7. Jacobs E, Hoyer A, Brinks R, Kuss O, Rathmann W. Burden of Mortality Attributable to Diagnosed Diabetes: A Nationwide Analysis Based on Claims Data From 65 Million People in Germany. Diabetes Care. 2017;40(12):1703-9.
8. 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.
9. Hauner H. Diabetesepidemie und Dunkelziffer. In: diabetesDE (Hrsg.). Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes 2011. 2011. S. 8-13.

10. Sluik D, Boeing H, Montonen J, Pischon T, Kaaks R, Teucher B, et al. Associations Between General and Abdominal Adiposity and Mortality in Individuals With Diabetes Mellitus. *Am J Epidemiol*. 2011;174(1):22-34.
11. Hjerkind KV, Stenehjem JS, Nilsen TIL. Adiposity, physical activity and risk of diabetes mellitus: prospective data from the population-based HUNT study, Norway. *BMJ open*. 2017;7(1):e013142.
12. Hu FB, Manson JE, Stampfer MJ, Colditz G, Liu S, Solomon CG, et al. Diet, lifestyle, and the risk of type 2 diabetes mellitus in women. *N Engl J Med*. 2001;345(11):790-7.
13. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: Position Statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2012;35(6):1364-79.
14. DeFronzo RA. Insulin resistance, lipotoxicity, type 2 diabetes and atherosclerosis: the missing links. The Claude Bernard Lecture 2009. *Diabetologia*. 2010;53(7):1270-87.
15. Imamura M, Maeda S. Genetics of type 2 diabetes: the GWAS era and future perspectives. *Endocrine journal*. 2011;58(9):723-39.
16. Pfeiffer AFH, Klein HH. The treatment of type 2 diabetes. *Dtsch Arztebl Int*. 2014;111(5):69-82.
17. Deshpande AD, Harris-Hayes M, Schootman M. Epidemiology of diabetes and diabetes-related complications. *Physical therapy*. 2008;88(11):1254-64.
18. Mulac K. Pathomechanismen der Atherosklerose bei Diabetes mellitus. *Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislaufkrankungen*. 2005;12(1-2):9-14.
19. Dokken B. The Pathophysiology of Cardiovascular Disease and Diabetes: Beyond Blood Pressure and Lipids. *Diabetes Spectrum*. 2008;21(3).
20. Garber AJ. Attenuating cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes. *American family physician*. 2000;62(12):2633-42, 45-6.
21. Janka HU. Allgemeiner Überblick über Gefäßkrankheiten der Diabetes mellitus. In: Häring H-U, Gallwitz B., Müller-Wieland D., Usadel K-H., Mehnert H. (Hrsg.). *Diabetologie in Klinik und Praxis*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2011. S. 354-63.
22. Tschoepe D. Diabetes mellitus und Herzerkrankungen. In: Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG), diabetesDE – Deutsche Diabetes-Hilfe (Hrsg.). *Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes 2018*. 2018. S. 71-85.
23. Tschoepe D. Diabetes mellitus und Herzerkrankungen. In: Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG), diabetesDE – Deutsche Diabetes-Hilfe (Hrsg.). *Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes 2017*. 2017. S. 60-72.
24. Bartnik M, Ryden L, Malmberg K, Ohrvik J, Pyorala K, Standl E, et al. Oral glucose tolerance test is needed for appropriate classification of glucose regulation in patients with coronary artery disease: a report from the Euro Heart Survey on Diabetes and the Heart. *Heart*. 2007;93(1):72-7.
25. Lankisch M, Futh R, Schotes D, Rose B, Lapp H, Rathmann W, et al. High prevalence of undiagnosed impaired glucose regulation and diabetes mellitus in patients scheduled for an elective coronary angiography. *Clinical research in cardiology : official journal of the German Cardiac Society*. 2006;95(2):80-7.
26. Ruta LM, Magliano DJ, Lemesurier R, Taylor HR, Zimmet PZ, Shaw JE. Prevalence of diabetic retinopathy in Type 2 diabetes in developing and developed countries. *Diabet Med*. 2013;30(4):387-98.

27. Hall HN, Chinn DJ, Sinclair A, Styles CJ. Epidemiology of blindness attributable to diabetes in Scotland: change over 20 years in a defined population. *Diabet Med.* 2013;30(11):1349-54.
28. Pieper L, Wittchen HU, Glaesmer H, Klotsche J, Marz W, Stalla G, et al. Kardiovaskuläre Hochrisikokonstellationen in der primärärztlichen Versorgung. DETECT-Studie 2003. *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz.* 2005;48(12):1374-82.
29. Brown WV. Microvascular complications of diabetes mellitus: renal protection accompanies cardiovascular protection. *The American journal of cardiology.* 2008;102(12A):10L-3L.
30. Argoff CE, Cole BE, Fishbain DA, Irving GA. Diabetic peripheral neuropathic pain: clinical and quality-of-life issues. *Mayo Clin Proc.* 2006;81(4 Suppl):S3-11.
31. Deutsche Diabetes Gesellschaft. Diagnostik, Therapie, Verlaufskontrolle und Prävention des diabetischen Fußsyndroms. 2008. Adresse: http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Leitlinien/Evidenzbasierte_Leitlinien/EBL_Fusssyndrom_Update_2008.pdf. Aufgerufen am: 07.09.2018.
32. Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, Pyorala K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1998;339(4):229-34.
33. Emerging Risk Factors Collaboration, Di Angelantonio E, Kaptoge S, Wormser D, Willeit P, Butterworth AS, et al. Association of Cardiometabolic Multimorbidity With Mortality. *JAMA : the journal of the American Medical Association.* 2015;314(1):52-60.
34. Barnett KN, Ogston SA, McMurdo ME, Morris AD, Evans JM. A 12-year follow-up study of all-cause and cardiovascular mortality among 10,532 people newly diagnosed with Type 2 diabetes in Tayside, Scotland. *Diabet Med.* 2010;27(10):1124-9.
35. Franco OH, Steyerberg EW, Hu FB, Mackenbach J, Nusselder W. Associations of diabetes mellitus with total life expectancy and life expectancy with and without cardiovascular disease. *Arch Intern Med.* 2007;167(11):1145-51.
36. Preis SR, Hwang SJ, Coady S, Pencina MJ, D'Agostino RB, Sr., Savage PJ, et al. Trends in all-cause and cardiovascular disease mortality among women and men with and without diabetes mellitus in the Framingham Heart Study, 1950 to 2005. *Circulation.* 2009;119(13):1728-35.
37. Dailey G. Overall mortality in diabetes mellitus: where do we stand today? *Diabetes Technol Ther.* 2011;13 Suppl 1:S65-74.
38. Munnee K, Bundhun PK, Quan H, Tang Z. Comparing the Clinical Outcomes Between Insulin-treated and Non-insulin-treated Patients With Type 2 Diabetes Mellitus After Coronary Artery Bypass Surgery: A Systematic Review and Meta-analysis. *Medicine.* 2016;95(10):e3006.
39. Li J, Tong Y, Zhang Y, Tang L, Lv Q, Zhang F, et al. Effects on All-cause Mortality and Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes by Comparing Insulin With Oral Hypoglycemic Agent Therapy: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Clin Ther.* 2016;38(2):372-86 e6.
40. Bertoluci MC, Rocha VZ. Cardiovascular risk assessment in patients with diabetes. *Diabetology & metabolic syndrome.* 2017;9:25.
41. European Medicines Agency. Reflection paper on assessment of cardiovascular risk of medicinal products for the treatment of cardiovascular and metabolic diseases. 2015.

Adresse:

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/06/WC500187801.pdf. Aufgerufen am: 10.09.2018.

42. Novo Nordisk. Clinical Trial Report - Trial ID: EX1250-4080 - A trial comparing cardiovascular safety of insulin degludec versus insulin glargine in subjects with type 2 diabetes at high risk of cardiovascular events; Trial Phase: 3b (DEVOTE). 2017.
43. Marso SP, McGuire DK, Zinman B, Poulter NR, Emerson SS, Pieber TR, et al. Design of DEVOTE (Trial Comparing Cardiovascular Safety of Insulin Degludec vs Insulin Glargine in Patients With Type 2 Diabetes at High Risk of Cardiovascular Events) - DEVOTE 1. *Am Heart J.* 2016;179:175-83.
44. Müller-Wieland D, Petermann A, Nauck M, Heinemann L, Kerner W, Müller UA, et al. Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus. *Diabetologie.* 2016;11(Suppl 2):S78–S81.
45. Gemeinsamer Bundesausschuss. Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Zusammenführung der Anforderungen an strukturierte Behandlungsprogramme nach § 137f Absatz 2 SGB V (DMP-Anforderungen-Richtlinie/DMP-A-RL) in der Fassung vom 20. März 2014 veröffentlicht im Bundesanzeiger (BAnz AT 26. Juni 2014 B3 AT 26. August 2014 B2) in Kraft getreten am 1. Juli 2014 zuletzt geändert am 19. April 2018 veröffentlicht im Bundesanzeiger (BAnz AT 23. August 2018 B2). Inkrafttreten: 24. August 2018. 2018. Adresse: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1658/DMP-A-RL_2018-04-19_iK-2018-08-24.pdf. Aufgerufen am: 10.09.2018.
46. infas, Medical Netcare GmbH. Bericht der strukturierten Behandlungsprogramme der gesetzlichen Krankenkassen zum 31.12.2017 - Indikation Diabetes mellitus Typ 2. 2017. Adresse: https://www.g-ba.de/downloads/17-98-4439/2017-12-31_DMP-Evaluationsbericht_DM2.pdf. Aufgerufen am: 10.09.2018.
47. Kassenärztliche Vereinigung Bayerns. Ausfüllanleitung zum diagnoseübergreifenden allgemeinen Datensatz (Seiten 2 bis 7) sowie für das strukturierte Behandlungsprogramm (DMP) Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2 (Seiten 8 bis 16) 2017. Adresse: <https://www.kvb.de/fileadmin/kvb/dokumente/Praxis/Alternative-Versorgungsformen/DMP/KVB-DMP-Diabetes-Doku-Ausfuellanleitung.pdf>. Aufgerufen am: 10.09.2018.
48. Berthold HK, Gouni-Berthold I, Besthorn K, Böhm M, Krone W. Kardiovaskuläre Risikofaktoren bei Typ-2-Diabetikern in Deutschland – ein Versorgungsparadox. *Deutsches Arzteblatt international.* 2007;104(13):861.
49. Goto A, Arah OA, Goto M, Terauchi Y, Noda M. Severe hypoglycaemia and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis with bias analysis. *Bmj.* 2013;347:f4533.
50. Zoungas S, Patel A, Chalmers J, de Galan BE, Li Q, Billot L, et al. Severe hypoglycemia and risks of vascular events and death. *N Engl J Med.* 2010;363(15):1410-8.
51. Chow E, Bernjak A, Williams S, Fawdry RA, Hibbert S, Freeman J, et al. Risk of cardiac arrhythmias during hypoglycemia in patients with type 2 diabetes and cardiovascular risk. *Diabetes.* 2014;63(5):1738-47.
52. Bonds DE, Miller ME, Bergenstal RM, Buse JB, Byington RP, Cutler JA, et al. The association between symptomatic, severe hypoglycaemia and mortality in type 2 diabetes: retrospective epidemiological analysis of the ACCORD study. *Bmj.* 2010;340:b4909.

53. Cha SA, Yun JS, Lim TS, Hwang S, Yim EJ, Song KH, et al. Severe Hypoglycemia and Cardiovascular or All-Cause Mortality in Patients with Type 2 Diabetes. *Diabetes & metabolism journal*. 2016;40(3):202-10.
54. Seaquist ER, Anderson J, Childs B, Cryer P, Dagogo-Jack S, Fish L, et al. Hypoglycemia and diabetes: a report of a workgroup of the American Diabetes Association and the Endocrine Society. *Diabetes Care*. 2013;36(5):1384-95.
55. 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.
56. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2017-B-130/131. 2017.
57. Badenhop K, Ramos-Lopez E, Weyrich P. Klassifikation und Genetik. In: Häring HU, Gallwitz B, Müller-Wieland D, Usadel KH, Mehnert H (Hrsg.). *Diabetologie in Klinik und Praxis*. 6. Stuttgart: Thieme Verlag; 2011. S. 51-61.
58. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes - 2017. *Diabetes Care*. 2017;40(Suppl. 1).
59. International Diabetes Federation. Global Guideline for Type 2 Diabetes. 2012. Adresse: <https://www.idf.org/component/attachments/attachments.html?id=725&task=download>. Aufgerufen am: 07.09.2018.
60. Lottmann K, Klein S, Bleß H-H, Kienhöfer J, Höcker M, Jacob S. Prävalenz und Versorgungssituation des Typ-2-Diabetes in Deutschland - Ergebnisse eines Delphi-Verfahrens. *Diabetes, Stoffwechsel und Herz*. 2015;3:159-64.
61. Pitocco D, Rizzi A, Scavone G, Tanese L, Zaccardi F, Manto A, et al. Fields of application of continuous subcutaneous insulin infusion in the treatment of diabetes and implications in the use of rapid-acting insulin analogues. *Minerva endocrinologica*. 2013;38:321-8. Epub 16.
62. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *Bmj*. 2000;321(7258):405-12.
63. Frier BM. How hypoglycaemia can affect the life of a person with diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 2008;24(2):87-92.
64. Kunt T, Snoek FJ. Barriers to insulin initiation and intensification and how to overcome them. *International journal of clinical practice Supplement*. 2009(164):6-10.
65. Leiter LA, Yale JF, Chiasson JL, Harris SB, Kleinstiver P, Sauriol L. Assessment of the Impact of Fear of Hypoglycemic Episodes on Glycemic and Hypoglycemia Management. *Canadian Journal of Diabetes*. 2005;29(3):186-92.
66. Nicolucci A, Kovacs Burns K, Holt RI, Comaschi M, Hermanns N, Ishii H, et al. Diabetes Attitudes, Wishes and Needs second study (DAWN2): cross-national benchmarking of diabetes-related psychosocial outcomes for people with diabetes. *Diabet Med*. 2013;30(7):767-77.
67. Peyrot M, Barnett AH, Meneghini LF, Schumm-Draeger PM. Insulin adherence behaviours and barriers in the multinational Global Attitudes of Patients and Physicians in Insulin Therapy study. *Diabet Med*. 2012;29(5):682-9.

68. 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.
69. Mezquita-Raya P, Reyes-García R, Moreno-Pérez Ó, Muñoz-Torres M, Merino-Torres JF, Gorgojo-Martínez JJ, et al. Position statement: Hypoglycemia management in patients with diabetes mellitus. Diabetes Mellitus Working Group of the Spanish Society of Endocrinology and Nutrition. *Endocrinología y Nutrición (English Edition)*. 2013;60(9):517.e1-.e18.
70. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Leitliniensynopse für das DMP Diabetes mellitus Typ 1. Abschlussbericht. Auftrag: V16-02. Version: 1.0. Stand: 13.07.2018. 2018. Adresse: https://iqwig.de/download/V16-02-Leitliniensynopse-fuer-das-DMP-Diabetes-mellitus-Typ-1_Abschlussb....pdf. Aufgerufen am: 12.09.2018.
71. Deutsche Diabetes Gesellschaft. S3-Leitlinie Therapie des Typ-1-Diabetes. 2. Auflage. 2018. Adresse: https://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Leitlinien/Evidenzbasierte_Leitlinien/2018/S3-LL-Therapie-Typ-1-Diabetes-Auflage-2-Langfassung-09042018.pdf. Aufgerufen am: 07.09.2018.
72. Kern W. Hypoglykämie. In: Häring HU, Gallwitz B, Müller-Wieland D, Usadel KH, Mehnert H (Hrsg.). *Diabetologie in Klinik und Praxis*. 6. Stuttgart: Thieme Verlag; 2011. S. 346-53.
73. Pieber TR, Marso SP, McGuire DK, Zinman B, Poulter NR, Emerson SS, et al. DEVOTE 3: temporal relationships between severe hypoglycaemia, cardiovascular outcomes and mortality. *Diabetologia*. 2018;61(1):58-65.
74. Nabarro JD. Compression fractures of the dorsal spine in hypoglycaemic fits in diabetes. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1985;291(6505):1320. Epub 1985/11/09.
75. Litchfield JC, Subhedar VY, Beevers DG, Patel HT. Bilateral dislocation of the shoulders due to nocturnal hypoglycaemia. *Postgraduate medical journal*. 1988;64(752):450-2. Epub 1988/06/01.
76. Ozcelik A, Dincer M, Cetinkanat H. Recurrent bilateral dislocation of the shoulders due to nocturnal hypoglycemia: a case report. *Diabetes Res Clin Pract*. 2006;71(3):353-5.
77. Langenhan R, Hohendorff B, Trobisch P, Probst A. Simultane beidseitige Humeruskopfluxations- und Acetabulumfraktur. *Der Unfallchirurg*. 2014;117(8):747-51.
78. Majkowska L, Walilko E, Moleda P, Bohatyrewicz A. Thoracic spine fracture in the course of severe nocturnal hypoglycemia in young patients with type 1 diabetes mellitus - the role of low bone mineral density. *The American journal of emergency medicine*. 2014;32(7):816 e5-7.
79. Lu CL, Shen HN, Hu SC, Wang JD, Li CY. A Population-Based Study of All-Cause Mortality and Cardiovascular Disease in Association With Prior History of Hypoglycemia Among Patients With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. 2016;39(9):1571-8.
80. Signorovitch JE, Macaulay D, Diener M, Yan Y, Wu EQ, Gruenberger JB, et al. Hypoglycaemia and accident risk in people with type 2 diabetes mellitus treated with non-insulin antidiabetes drugs. *Diabetes Obes Metab*. 2013;15(4):335-41.

81. Strachan MW, Deary IJ, Ewing FM, Frier BM. Recovery of cognitive function and mood after severe hypoglycemia in adults with insulin-treated diabetes. *Diabetes Care*. 2000;23(3):305-12.
82. Lin CH, Sheu WH. Hypoglycaemic episodes and risk of dementia in diabetes mellitus: 7-year follow-up study. *Journal of internal medicine*. 2013;273(1):102-10.
83. Whitmer RA, Karter AJ, Yaffe K, Quesenberry CP, Jr., Selby JV. Hypoglycemic episodes and risk of dementia in older patients with type 2 diabetes mellitus. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2009;301(15):1565-72.
84. Cryer PE, Davis SN, Shamoon H. Hypoglycemia in diabetes. *Diabetes Care*. 2003;26:1902-12. Epub 05/27.
85. Graveling AJ, Frier BM. Impaired awareness of hypoglycaemia: a review. *Diabetes & metabolism*. 2010;36 Suppl 3:S64-74. Epub 2011/01/08.
86. American Diabetes Association. Defining and reporting hypoglycemia in diabetes: a report from the American Diabetes Association Workgroup on Hypoglycemia. *Diabetes Care*. 2005;28:1245-9. Epub 28.
87. Allen KV, Frier BM. Nocturnal hypoglycemia: clinical manifestations and therapeutic strategies toward prevention. *Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*. 2003;9:530-43.
88. Bendtson I. Nocturnal hypoglycaemia in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Danish medical bulletin*. 1995;42:269-84. Epub 01.
89. Cryer PE. The barrier of hypoglycemia in diabetes. *Diabetes*. 2008;57(12):3169-76.
90. Davis RE, Morrissey M, Peters JR, Wittrup-Jensen K, Kennedy-Martin T, Currie CJ. Impact of hypoglycaemia on quality of life and productivity in type 1 and type 2 diabetes. *Current medical research and opinion*. 2005;21:1477-83. Epub 04.
91. Graveling AJ, Frier BM. The risks of nocturnal hypoglycaemia in insulin-treated diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2017;133:30-9.
92. Landstedt-Hallin L, Englund A, Adamson U, Lins PE. Increased QT dispersion during hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes mellitus. *Journal of internal medicine*. 1999;246:299-307.
93. Lindstrom T, Jorfeldt L, Tegler L, Arnqvist HJ. Hypoglycaemia and cardiac arrhythmias in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med*. 1992;9:536-41.
94. Tsujimoto T, Yamamoto-Honda R, Kajio H, Kishimoto M, Noto H, Hachiya R, et al. Vital signs, QT prolongation, and newly diagnosed cardiovascular disease during severe hypoglycemia in type 1 and type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. 2014;37(1):217-25.
95. Vervoort G, Goldschmidt HM, van Doorn LG. Nocturnal blood glucose profiles in patients with type 1 diabetes mellitus on multiple (> or = 4) daily insulin injection regimens. *Diabet Med*. 1996;13:794-9. Epub 01.
96. Khunti K, Davies M, Majeed A, Thorsted BL, Wolden ML, Paul SK. Hypoglycemia and risk of cardiovascular disease and all-cause mortality in insulin-treated people with type 1 and type 2 diabetes: a cohort study. *Diabetes Care*. 2015;38(2):316-22.
97. Gill GV, Woodward A, Casson IF, Weston PJ. Cardiac arrhythmia and nocturnal hypoglycaemia in type 1 diabetes - the 'dead in bed' syndrome revisited. *Diabetologia*. 2009;52:42-5.
98. Cha S-A, Yun J-S, Lim T-S, Kang Y-G, Lee K-M, Song K-H, et al. Baseline-Corrected QT (QTc) Interval Is Associated with Prolongation of QTc during Severe

- Hypoglycemia in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes & metabolism journal*. 2016;40(6):463-72.
99. Davis TM, Brown SG, Jacobs IG, Bulsara M, Bruce DG, Davis WA. Determinants of severe hypoglycemia complicating type 2 diabetes: the Fremantle diabetes study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(5):2240-7.
 100. National Clinical Guideline Centre. Type 1 diabetes in adults. Type 1 diabetes in adults: diagnosis and management. Clinical guideline NG17. 2015. Adresse: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng17/evidence/full-guideline-pdf-435400241>. Aufgerufen am: 12.09.2018.
 101. Chico A, Vidal-Rios P, Subira M, Novials A. The continuous glucose monitoring system is useful for detecting unrecognized hypoglycemia in patients with type 1 and type 2 diabetes but is not better than frequent capillary glucose measurements for improving metabolic control. *Diabetes Care*. 2003;26:1153-7. Epub 29.
 102. Weber KK, Lohmann T, Busch K, Donati-Hirsch I, Riel R. High frequency of unrecognized hypoglycaemias in patients with Type 2 diabetes is discovered by continuous glucose monitoring. *Experimental and clinical endocrinology & diabetes : official journal, German Society of Endocrinology [and] German Diabetes Association*. 2007;115(8):491-4.
 103. Ruan Y, Thabit H, Leelarathna L, Hartnell S, Willinska ME, Dellweg S, et al. Variability of Insulin Requirements Over 12 Weeks of Closed-Loop Insulin Delivery in Adults With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. 2016;39(5):830-2.
 104. Brunton SA. Nocturnal hypoglycemia: answering the challenge with long-acting insulin analogs. *MedGenMed : Medscape general medicine*. 2007;9(2):38. Epub 2007/10/24.
 105. McMahan SK, Ferreira LD, Ratnam N, Davey RJ, Youngs LM, Davis EA, et al. Glucose requirements to maintain euglycemia after moderate-intensity afternoon exercise in adolescents with type 1 diabetes are increased in a biphasic manner. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(3):963-8.
 106. Turner BC, Jenkins E, Kerr D, Sherwin RS, Cavan DA. The effect of evening alcohol consumption on next-morning glucose control in type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2001;24(11):1888-93. Epub 2001/10/27.
 107. Novo Nordisk A/S. Fachinformation NovoRapid® (Stand: April 2018). 2018. Adresse: <http://www.fachinfo.de>. Aufgerufen am: 11.09.2018.
 108. Middleton TL, Wong J, Molyneaux L, Brooks BA, Yue DK, Twigg SM, et al. Cardiac Effects of Sulfonylurea-Related Hypoglycemia. *Diabetes Care*. 2017;40(5):663-70.
 109. Schmid SM, Jauch-Chara K, Hallschmid M, Oltmanns KM, Born J, Schultes B. Short-term nocturnal hypoglycaemia increases morning food intake in healthy humans. *Diabet Med*. 2008;25(2):232-5.
 110. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. Fachinformation Insuman® Basal, Insuman® Basal SoloStar® (Stand: April 2018). 2018. Adresse: <https://www.fachinfo.de>. Aufgerufen am: 11.09.2018.
 111. Budnitz DS, Lovegrove MC, Shehab N, Richards CL. Emergency hospitalizations for adverse drug events in older Americans. *N Engl J Med*. 2011;365:2002-12. Epub 25.
 112. Hammer M, Lammert M, Mejias SM, Kern W, Frier BM. Costs of managing severe hypoglycaemia in three European countries. *J Med Econ*. 2009;12(4):281-90.
 113. Brod M, Christensen T, Bushnell DM. The impact of non-severe hypoglycemic events on daytime function and diabetes management among adults with type 1 and type 2 diabetes. *J Med Econ*. 2012;15(5):869-77.

114. Brod M, Christensen T, Thomsen TL, Bushnell DM. The impact of non-severe hypoglycemic events on work productivity and diabetes management. *Value Health*. 2011;14(5):665-71.
115. Kulzer B, Seitz L, Kern W. Impact of non-severe hypoglycemic events on patient well-being and healthcare resource use (Poster PDB59). ISPOR 18th Annual International Meeting, 18-22 Mai 2013, New Orleans, USA. 2013.
116. Parekh W, Ashley D, Chubb B, Evans M, Gillies H. "The 'Local Impact of Hypoglycaemia Tool (LIHT)' for estimating the economic impact of hypoglycaemic episodes in national, local and user-defined populations" in Abstracts of the 50th EASD Annual Meeting, September 15-19, 2014, Vienna, Austria. *Diabetologia*. 2014;57 Suppl 1:S205. Epub 2014/08/20.
117. Garber AJ. Restaging insulin therapy for patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2009;11 Suppl 5:1-5.
118. Heinemann L. Variability of insulin absorption and insulin action. *Diabetes Technol Ther*. 2002;4(5):673-82. Epub 2002/11/27.
119. Simon AC, DeVries JH. The future of basal insulin supplementation. *Diabetes Technol Ther*. 2011;13 Suppl 1:S103-8.
120. Smith-Palmer J, Brandle M, Trevisan R, Orsini Federici M, Liabat S, Valentine W. Assessment of the association between glycemic variability and diabetes-related complications in type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2014;105(3):273-84.
121. Monnier L, Colette C. Glycemic variability: should we and can we prevent it? *Diabetes Care*. 2008;31 Suppl 2:S150-4.
122. Ceriello A, Kilpatrick ES. Glycemic variability: both sides of the story. *Diabetes Care*. 2013;36 Suppl 2:S272-5.
123. Hirakawa Y, Arima H, Zoungas S, Ninomiya T, Cooper M, Hamet P, et al. Impact of visit-to-visit glycemic variability on the risks of macrovascular and microvascular events and all-cause mortality in type 2 diabetes: the ADVANCE trial. *Diabetes Care*. 2014;37(8):2359-65.
124. Zinman B, Marso SP, Poulter NR, Emerson SS, Pieber TR, Pratley RE, et al. Day-to-day fasting glycaemic variability in DEVOTE: associations with severe hypoglycaemia and cardiovascular outcomes (DEVOTE 2). *Diabetologia*. 2018;61(1):48-57.
125. Hirsch IB, Brownlee M. Should minimal blood glucose variability become the gold standard of glycemic control? *J Diabetes Complications*. 2005;19(3):178-81.
126. Hsu CR, Chen YT, Sheu WH. Glycemic variability and diabetes retinopathy: a missing link. *J Diabetes Complications*. 2015;29(2):302-6.
127. Ceriello A, Esposito K, Piconi L, Ihnat MA, Thorpe JE, Testa R, et al. Oscillating glucose is more deleterious to endothelial function and oxidative stress than mean glucose in normal and type 2 diabetic patients. *Diabetes*. 2008;57(5):1349-54.
128. Ceriello A, Taboga C, Tonutti L, Quagliaro L, Piconi L, Bais B, et al. Evidence for an independent and cumulative effect of postprandial hypertriglyceridemia and hyperglycemia on endothelial dysfunction and oxidative stress generation: effects of short- and long-term simvastatin treatment. *Circulation*. 2002;106(10):1211-8.
129. Esper RJ, Nordaby RA, Vilarino JO, Paragano A, Cacharron JL, Machado RA. Endothelial dysfunction: a comprehensive appraisal. *Cardiovasc Diabetol*. 2006;5:4.
130. 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.
131. Robinson N, Yateman NA, Protopapa LE, Bush L. Employment problems and diabetes. *Diabet Med*. 1990;7(1):16-22. Epub 1990/01/01.
132. Borus JS, Laffel L. Adherence challenges in the management of type 1 diabetes in adolescents: prevention and intervention. *Current opinion in pediatrics*. 2010;22:405-11. Epub 22.
133. Danne T, Bangstad HJ, Deeb L, Jarosz-Chobot P, Mungaie L, Saboo B, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014. Insulin treatment in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2014;15 Suppl 20:115-34.
134. Davidson M, Penney ED, Muller B, Grey M. Stressors and self-care challenges faced by adolescents living with type 1 diabetes. *Applied nursing research : ANR*. 2004;17(2):72-80.
135. Skyler JS, Bergenstal R, Bonow RO, Buse J, Deedwania P, Gale EA, et al. Intensive glycemic control and the prevention of cardiovascular events: implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA Diabetes Trials: a position statement of the American Diabetes Association and a Scientific Statement of the American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009;53(3):298-304.
136. European Medicines Agency. Tresiba: EPAR - Product information. 2018. Adresse: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/tresiba-epar-product-information_de.pdf. Aufgerufen am: 22.11.2018.
137. Goldney RD, Phillips PJ, Fisher LJ, Wilson DH. Diabetes, depression, and quality of life: a population study. *Diabetes Care*. 2004;27:1066-70. Epub 28.
138. Katon WJ, Young BA, Russo J, Lin EH, Ciechanowski P, Ludman EJ, et al. Association of depression with increased risk of severe hypoglycemic episodes in patients with diabetes. *Ann Fam Med*. 2013;11(3):245-50.
139. Redekop WK, Koopmanschap MA, Stolk RP, Rutten GE, Wolffenbuttel BH, Niessen LW. Health-related quality of life and treatment satisfaction in Dutch patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2002;25(3):458-63.
140. van Steenberg-Weijnenburg KM, van Puffelen AL, Horn EK, Nuyen J, van Dam PS, van Benthem TB, et al. More co-morbid depression in patients with Type 2 diabetes with multiple complications. An observational study at a specialized outpatient clinic. *Diabet Med*. 2011;28(1):86-9.
141. Nouwen A, Winkley K, Twisk J, Lloyd CE, Peyrot M, Ismail K, et al. Type 2 diabetes mellitus as a risk factor for the onset of depression: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia*. 2010;53(12):2480-6.
142. Ciechanowski PS, Katon WJ, Russo JE. Depression and diabetes: impact of depressive symptoms on adherence, function, and costs. *Arch Intern Med*. 2000;160(21):3278-85.
143. Schram MT, Baan CA, Pouwer F. Depression and quality of life in patients with diabetes: a systematic review from the European depression in diabetes (EDID) research consortium. *Current diabetes reviews*. 2009;5(2):112-9.
144. Currie CJ, Morgan CL, Poole CD, Sharplin P, Lammert M, McEwan P. Multivariate models of health-related utility and the fear of hypoglycaemia in people with diabetes. *Curr Med Res Opin*. 2006;22(8):1523-34.
145. Levy AR, Christensen TL, Johnson JA. Utility values for symptomatic non-severe hypoglycaemia elicited from persons with and without diabetes in Canada and the United Kingdom. *Health Qual Life Outcomes*. 2008;6:73.

146. Matza LS, Boye KS, Yurgin N, Brewster-Jordan J, Mannix S, Shorr JM, et al. Utilities and disutilities for type 2 diabetes treatment-related attributes. *Quality of life research: an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation*. 2007;16(7):1251-65.
147. diabetesDe. Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes 2014. 2014. Adresse: http://www.diabetesde.org/fileadmin/users/Patientenseite/PDFs_und_TEXTE/Infomaterial/Gesundheitsbericht_2014_kl.pdf. Aufgerufen am: 07.09.2018.
148. Ebert O. Kaum Verbote – aber arbeitsmedizinische Vorschriften. *Diabetes-Journal*. 2009;58:38-43.
149. Alvarez-Guisasola F, Yin DD, Nocea G, Qiu Y, Mavros P. Association of hypoglycemic symptoms with patients' rating of their health-related quality of life state: a cross sectional study. *Health Qual Life Outcomes*. 2010;8:86.
150. Brettschneider H. Diabetes, Angst und Depression - Diabetiker plagt die Furcht vor Hypoglykämien und Folgeschäden. *InFo Diabetologie*. 2008;2:62-3.
151. Wild D, von Maltzahn R, Brohan E, Christensen T, Clauson P, Gonder-Frederick L. A critical review of the literature on fear of hypoglycemia in diabetes: Implications for diabetes management and patient education. *Patient education and counseling*. 2007;68(1):10-5.
152. Marrett et al. Patient fear of hypoglycaemia increases with increased severity of hypoglycaemia. HFS: Hypoglycaemia Fear Survey. *Diabetes*. 2008;57 Suppl. 1:A174.
153. Pramming S, Thorsteinsson B, Bendtson I, Binder C. Symptomatic hypoglycaemia in 411 type 1 diabetic patients. *Diabet Med*. 1991;8(3):217-22. Epub 1991/04/01.
154. Brod M, Peyrot M, Rana A, Barnett AH. GAPP2™: Global survey finds one in eight patients intentionally reduce basal insulin doses to avoid hypoglycaemia in the last month. Abstracts of the 48th EASD (European Association for the Study of Diabetes) Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes. October 1-5, 2012. Berlin, Germany. Abstract 955. *Diabetologia*. 2012;55 Suppl 1:S392-3.
155. Alvarez-Guisasola F, Tofe Povedano S, Krishnarajah G, Lyu R, Mavros P, Yin D. Hypoglycaemic symptoms, treatment satisfaction, adherence and their associations with glycaemic goal in patients with type 2 diabetes mellitus: findings from the Real-Life Effectiveness and Care Patterns of Diabetes Management (RECAP-DM) Study. *Diabetes Obes Metab*. 2008;10 Suppl 1:25-32. Epub 2008/04/26.
156. Brod M, Galstyan G, Unnikrishnan AG, Harman-Boehm I, Prusty V, Lavalley F, et al. Self-Treated Hypoglycemia in Type 2 Diabetes Mellitus: Results from the Second Wave of an International Cross-Sectional Survey. *Diabetes therapy : research, treatment and education of diabetes and related disorders*. 2016;7(2):279-93.
157. Nakar S, Yitzhaki G, Rosenberg R, Vinker S. Transition to insulin in Type 2 diabetes: family physicians' misconception of patients' fears contributes to existing barriers. *J Diabetes Complications*. 2007;21(4):220-6.
158. Polonsky WH, Henry RR. Poor medication adherence in type 2 diabetes: recognizing the scope of the problem and its key contributors. *Patient preference and adherence*. 2016;10:1299-307.
159. Evans M, Khunti K, Mamdani M, Galbo-Jorgensen CB, Gundgaard J, Bogelund M, et al. Health-related quality of life associated with daytime and nocturnal hypoglycaemic events: a time trade-off survey in five countries. *Health Qual Life Outcomes*. 2013;11:90.

160. Brod M, Wolden M, Christensen T, Bushnell DM. A nine country study of the burden of non-severe nocturnal hypoglycaemic events on diabetes management and daily function. *Diabetes Obes Metab.* 2013;15(6):546-57.
161. Gais S, Born J, Peters A, Schultes B, Heindl B, Fehm HL, et al. Hypoglycemia counterregulation during sleep. *Sleep.* 2003;26(1):55-9. Epub 2003/03/12.
162. Fulcher G, Singer J, Castaneda R, Fraige Filho F, Maffei L, Snyman J, et al. The psychosocial and financial impact of non-severe hypoglycemic events on people with diabetes: two international surveys. *J Med Econ.* 2014;17(10):751-61.
163. Brod M, Wolden M, Christensen T, Bushnell DM. Understanding the economic burden of nonsevere nocturnal hypoglycemic events: impact on work productivity, disease management, and resource utilization. *Value Health.* 2013;16(8):1140-9.
164. Rubin RR, Peyrot M, Kruger DF, Travis LB. Barriers to insulin injection therapy: patient and health care provider perspectives. *The Diabetes educator.* 2009;35(6):1014-22.
165. Evans M, Jensen HH, Bogelund M, Gundgaard J, Chubb B, Khunti K. Flexible insulin dosing improves health-related quality-of-life (HRQoL): a time trade-off survey. *J Med Econ.* 2013;16(11):1357-65.
166. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. Seventh Edition. 2015. Adresse: <http://www.diabetesatlas.org/component/attachments/?task=download&id=116>. Aufgerufen am: 07.09.2018.
167. Deutsche Diabetes Gesellschaft, diabetesDE. Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes 2018. 2018. Adresse: https://www.diabetesde.org/system/files/documents/gesundheitsbericht_2018.pdf. Aufgerufen am: 07.09.2018.
168. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 8th Edition. Germany Country report 2017. 2017. Adresse: <http://reports.instantatlas.com/report/view/846e76122b5f476fa6ef09471965aedd/DEU>. Aufgerufen am: 07.09.2018.
169. Heidemann C, Du Y, Schubert I, Rathmann W, Scheidt-Nave C. Prävalenz und zeitliche Entwicklung des bekannten Diabetes mellitus. *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz.* 2013;56(5-6):668-77.
170. Heidemann C, Kuhnert R, Born S, Scheidt-Nave C. 12-Monats-Prävalenz des bekannten Diabetes mellitus in Deutschland. *Journal of Health Monitoring.* 2017;2(1):48-56.
171. Tamayo T, Brinks S, Hoyer A, Kuß O, Rathmann W. Prävalenz und Inzidenz von Diabetes mellitus in Deutschland. *Deutsches Ärzteblatt.* 2016;113(11):177-82.
172. Goffrier B, Schulz M, Bätzing-Feigenbaum J. Administrative Prävalenzen und Inzidenzen des Diabetes mellitus von 2009 bis 2015. 2017. Adresse: https://www.versorgungsatlas.de/fileadmin/ziva_docs/79/VA-79-Bericht_Final.pdf. Aufgerufen am: 07.09.2018.
173. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGBV - Empagliflozin. 2016. Adresse: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3955/2016-09-01_AM-RL-XII_Empagliflozin_D-214_TrG.pdf. Aufgerufen am: 10.09.2018.

174. Ulrich S, Holle R, Wacker M, Stark R, Icks A, Thorand B, et al. Cost burden of type 2 diabetes in Germany: results from the population-based KORA studies. *BMJ open*. 2016;6(11):e012527.
175. Bramlage P, Lanzinger S, Rathmann W, Gillessen A, Scheper N, Schmid SM, et al. Dyslipidaemia and its treatment in patients with type 2 diabetes: A joint analysis of the German DIVE and DPV registries. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2017;19(1):61-9.
176. Du Y, Heidemann C, Schaffrath Rosario A, Buttery A, Paprott R, Neuhauser H, et al. Changes in diabetes care indicators: findings from German National Health Interview and Examination Surveys 1997–1999 and 2008–2011. *BMJ Open Diabetes Research & Care*. 2015;3(1).
177. Statistisches Bundesamt. Vorausberechneter Bevölkerungsstand: Deutschland, Stichtag, Varianten der Bevölkerungsvorausberechnung. Tabelle 12421-0001. 2018. Adresse: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online>. Aufgerufen am: 10.09.2018.
178. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 2014. Adresse: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2074/2014-10-16_AM-RL-XII_Insulin%20degludec_2014-05-01-D-109_BAnz.pdf. Aufgerufen am: 10.09.2018.
179. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 (neues Anwendungsgebiet). 2014. Adresse: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2119/2014-12-04_AM-RL-XII_Insulin-degludec_nAWG_2014-06-15-D-118_BAnz.pdf. Aufgerufen am: 10.09.2018.
180. Xcenda GmbH. Analyse der Prävalenz von kardiovaskulären Erkrankungen und entsprechenden Risikofaktoren bei Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus anhand von GKV-Routinedaten. 2018.
181. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung und Erwerbstätigkeit: Bevölkerungsfortschreibung auf Grundlage des Zensus 2011. Fachserie 1, Reihe 1.3. 2015. Adresse: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Bevoelkerung/Bevoelkerungsst and/Bevoelkerungsfortschreibung2010130157004.pdf;jsessionid=02AAEA5BED4B2D68C52977360E242AF0.InternetLive1?_blob=publicationFile. Aufgerufen am: 05.09.2018.
182. Andersohn F, Walker J. Characteristics and external validity of the German Health Risk Institute (HRI) Database. *Pharmacoepidemiology and drug safety*. 2016;25(1):106-9.
183. Wilke T, Groth A, Fuchs A, Seitz L, Kienhofer J, Lundershausen R, et al. Real life treatment of diabetes mellitus type 2 patients: an analysis based on a large sample of 394,828 German patients. *Diabetes Res Clin Pract*. 2014;106(2):275-85.
184. Kosiborod M, Cavender MA, Fu AZ, Wilding JP, Khunti K, Holl RW, et al. Lower Risk of Heart Failure and Death in Patients Initiated on Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors Versus Other Glucose-Lowering Drugs: The CVD-REAL Study (Comparative Effectiveness of Cardiovascular Outcomes in New Users of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors). *Circulation*. 2017;136(3):249-59.

185. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011. 2018. Adresse: https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/Zensus_Geschlecht_Staatsangehoerigkeit.html. Aufgerufen am: 10.09.2018.
186. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln. 2018. Adresse: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2018Bund_Januar_2018.pdf. Aufgerufen am: 10.09.2018.

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 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient und für die GKV insgesamt mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 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 3-11: 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)
Zu bewertendes Arzneimittel: Insulin degludec				
Insulin degludec	Gesamte Zielpopulation	kontinuierlich, 1x täglich	kontinuierlich	365
Humaninsulin (Bolusinsulin)	Gesamte Zielpopulation	kontinuierlich, 3x täglich	kontinuierlich	365
Metformin	Gesamte Zielpopulation	kontinuierlich, 2x bis 3x täglich	kontinuierlich	365
Glibenclamid	Gesamte Zielpopulation	kontinuierlich, 1x bis 2x täglich	kontinuierlich	365
Glimepirid	Gesamte Zielpopulation	kontinuierlich, 1x täglich	kontinuierlich	365
Dulaglutid	Gesamte Zielpopulation	kontinuierlich, 1x wöchentlich	kontinuierlich	52
Zweckmäßige Vergleichstherapie gemäß Abschnitt 3.1.1				
Humaninsulin (NPH-Insulin)	Gesamte Zielpopulation	kontinuierlich, 2x täglich	kontinuierlich	365
Humaninsulin (Bolusinsulin)	Gesamte Zielpopulation	kontinuierlich, 3x täglich	kontinuierlich	365
Metformin	Gesamte Zielpopulation	kontinuierlich, 2x bis 3x täglich	kontinuierlich	365
Empagliflozin	Gesamte Zielpopulation	kontinuierlich, 1x täglich	kontinuierlich	365
Liraglutid	Gesamte Zielpopulation	kontinuierlich, 1x täglich	kontinuierlich	365
<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>				

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

Die Angaben entstammen der Fachinformation von Insulin degludec [1] bzw. der anderen oben genannten Antidiabetika [2-9]. Die Auswahl der OAD bzw. GLP-1 Rezeptor-Agonisten in der obigen und in den nachfolgenden Tabellen folgt der Auswahl in bisherigen Beschlüssen [10, 11].

Analog zum Vorgehen in den Modulen 3A und 3B werden nachfolgend alle mit der zVT möglichen Insulintherapieregime, unter Verwendung der in Tabelle 3-11 enthaltenen Komponenten dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 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 3-11). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-12: 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)
Zu bewertendes Arzneimittel: Insulin degludec			
Insulin degludec	Gesamte Zielpopulation	kontinuierlich, 1x täglich	365
Humaninsulin (Bolusinsulin)	Gesamte Zielpopulation	kontinuierlich, 3x täglich	365
Metformin	Gesamte Zielpopulation	kontinuierlich, 2x bis 3x täglich	365
Glibenclamid	Gesamte Zielpopulation	kontinuierlich, 1x bis 2x täglich	365
Glimepirid	Gesamte Zielpopulation	kontinuierlich, 1x täglich	365
Dulaglutid	Gesamte Zielpopulation	kontinuierlich, 1x wöchentlich	52
Zweckmäßige Vergleichstherapie gemäß Abschnitt 3.1.1			
Humaninsulin (NPH-Insulin)	Gesamte Zielpopulation	kontinuierlich, 2x täglich	365
Humaninsulin (Bolusinsulin)	Gesamte Zielpopulation	kontinuierlich, 3x täglich	365
Metformin	Gesamte Zielpopulation	kontinuierlich, 2x bis 3x täglich	365
Empagliflozin	Gesamte Zielpopulation	kontinuierlich, 1x täglich	365
Liraglutid	Gesamte Zielpopulation	kontinuierlich, 1x täglich	365
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in DDD (Defined Daily Dose) an, d. h. Anzahl DDDs pro Jahr. Zusätzlich ist die festgelegte bzw. den Berechnungen zugrunde liegende Maßeinheit der jeweiligen DDD (z. B. 10 mg) anzugeben. 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 3-13: Jahresdurchschnittsverbrauch 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)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel: Insulin degludec				
Insulin degludec-Monotherapie				
Insulin degludec	Gesamte Zielpopulation	365	1 E ^a /kg	32.850 E ^a
Insulin degludec-Kombinationstherapie mit oralen Antidiabetika				
Insulin degludec	Gesamte Zielpopulation	365	1 E ^a /kg	32.850 E ^a
Metformin	Gesamte Zielpopulation	365	1.000 mg – 3.000 mg	365.000 mg – 1.095.000 mg (365 – 1.095 Filmtabletten)
Glibenclamid	Gesamte Zielpopulation	365	1,75 mg – 10,5 mg	638,75 mg – 3.832,50 mg (182,5 – 1.095 Tabletten)
Glimepirid	Gesamte Zielpopulation	365	1 mg – 6 mg	365 mg – 2.190 mg (365 Tabletten)
Insulin degludec-Kombinationstherapie mit GLP-1 Rezeptor-Agonisten				
Insulin degludec	Gesamte Zielpopulation	365	1 E ^a /kg	32.850 E ^a
Dulaglutid	Gesamte Zielpopulation	52	1,5 mg/Woche	78 mg (52 Fertigsens)
Insulin degludec-Kombinationstherapie mit Bolusinsulin ± ein weiteres Antidiabetikum				
Insulin degludec	Gesamte Zielpopulation	365	(40-60 %) * 1 E ^a /kg = 36-54 E ^{a,b}	13.140-19.710 E ^{a,b}
Humaninsulin	Gesamte	365	(40-60 %) *	13.140-19.710 I.E. ^b

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)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
(Bolusinsulin)	Zielpopulation		1 I.E./kg = 36-54 I.E. ^b	
Metformin	Gesamte Zielpopulation	365	1.000 mg – 3.000 mg	365.000 mg – 1.095.000 mg (365 – 1.095 Filmtabletten)
Glibenclamid	Gesamte Zielpopulation	365	1,75 mg – 10,5 mg	638,75 mg – 3.832,50 mg (182,5 – 1.095 Tabletten)
Glimepirid	Gesamte Zielpopulation	365	1 mg – 6 mg	365 mg – 2.190 mg (365 Tabletten)
Dulaglutid	Gesamte Zielpopulation	52	1,5 mg/Woche	78 mg (52 Fertipens)
Zweckmäßige Vergleichstherapie gemäß Abschnitt 3.1.1^c				
Humaninsulin (NPH-Insulin)-Monotherapie				
Humaninsulin (NPH-Insulin)	Gesamte Zielpopulation	365	1 I.E./kg	32.850 I.E.
Humaninsulin (NPH-Insulin) + orale Antidiabetika				
Humaninsulin (NPH-Insulin)	Gesamte Zielpopulation	365	1 I.E./kg	32.850 I.E.
Metformin	Gesamte Zielpopulation	365	1.000 mg – 3.000 mg	365.000 mg – 1.095.000 mg (365 – 1.095 Filmtabletten)
Empagliflozin	Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung	365	10 mg – 25 mg	3.650 mg – 9.125 mg (365 Filmtabletten)
Humaninsulin (NPH-Insulin) + GLP-1 Rezeptor-Agonist				
Humaninsulin (NPH-Insulin)	Gesamte Zielpopulation	365	1 I.E./kg	32.850 I.E.
Liraglutid	Gesamte Zielpopulation	365	1,2 mg – 1,8 mg	438 mg – 657 mg (24,3 – 36,5 Fertipens)
Humaninsulin (NPH-Insulin + Bolusinsulin) ± ein weiteres Antidiabetikum				
Humaninsulin (NPH-Insulin)	Gesamte Zielpopulation	365	(40 – 60 %) * 1 I.E./kg = 36-54 I.E. ^b	13.140 – 19.710 I.E. ^b
Humaninsulin (Bolusinsulin)	Gesamte Zielpopulation	365	(40 – 60 %) * 1 I.E./kg = 36-54 I.E. ^b	13.140 – 19.710 I.E. ^b
Metformin	Gesamte Zielpopulation	365	1.000 mg – 3.000 mg	365.000 mg – 1.095.000 mg (365 – 1.095 Filmtabletten)

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)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Empagliflozin	Gesamte Zielpopulation	365	10 mg – 25 mg	3.650 mg – 9.125 mg (365 Filmtabletten)
Liraglutid	Gesamte Zielpopulation	365	1,2 mg – 1,8 mg	438 mg – 657 mg (24,3 – 36,5 Fertigpens)

a: Eine Einheit Insulin degludec entspricht einer Wirkstärke von 1 I.E. Humaninsulin.
b: Zur Aufteilung des Gesamtinsulinbedarfs auf Basal- und Bolusinsulin siehe auch Tabelle 3-14.
c: Auf die separate Darstellung einer SIT als weiteres mögliches Insulintherapieregime der zVT wurde verzichtet, da es aufgrund des bestehenden Festbetrags für Humaninsulin und eines angenommenen Gesamtinsulinbedarfs pro Tag zu identischen Arzneimittelkosten wie das Regime Humaninsulin (NPH-Insulin) bzw. Humaninsulin (NPH-Insulin + Bolusinsulin) führt. Gleiches gilt für die CSII. Jedoch ergeben sich zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, z.B. in Form von Lanzetten und Katheterschläuchen.
Das Therapieregime „Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin)“ bzw. Kombinationstherapien hiermit führt zu gleichen Jahrestherapiekosten wie das Regime „Humaninsulin (NPH-Insulin)“ bzw. Kombinationstherapien hiermit. Eine gesonderte Darstellung von „Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin)“ entfällt daher.

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 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 Insulin degludec (Tresiba®) sowie für die zVT ergibt sich der jeweilige Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient aus der Dosierungsempfehlung pro Behandlungstag gemäß Fachinformation multipliziert mit der Anzahl Behandlungstage pro Jahr.

Bei der Bestimmung des Jahresdurchschnittsverbrauchs werden analog zu den bisherigen Nutzenbewertungsbeschlüssen des G-BA in der Indikation Diabetes mellitus Typ 2 ausschließlich Erhaltungsdosen berücksichtigt. Titrationsphasen werden hingegen nicht gesondert dargestellt, da die Titration patientenindividuell erfolgt [12].

Genereller Insulinbedarf

Laut Fachinformation von Humaninsulin variiert der durchschnittliche Insulinbedarf an Humaninsulin zwischen 0,5 internationalen Einheiten (I.E.)/kg/Tag und 1,0 I.E./kg/Tag [13]. Bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 liegen in aller Regel eine Insulinresistenz sowie Übergewicht vor. Durch eine Erhöhung der Insulinkonzentration im Blut kann die Insulinresistenz überwunden werden. Allerdings sind oftmals hohe Insulindosen angezeigt [14]. Somit ist das Gewicht ein zu berücksichtigender Faktor bei der Erkrankung und Therapie und erfordert z.B. eine höhere, dem Körpergewicht angepasste Insulindosis. Daher wird im vorliegenden Anwendungsgebiet mit der Obergrenze von 1,0 I.E./kg/Tag bezüglich des Insulinverbrauchs gerechnet.

Das durchschnittliche Körpergewicht eines Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 lässt sich anhand von Disease Management Programm (DMP)-Evaluationsberichten zu Diabetes mellitus Typ 2 aus dem Beobachtungszeitraum 2003 bis 2016 ermitteln [15, 16]. Bis zum Ende des Beobachtungszeitraums 2016 belief sich die Anzahl der im DMP verbliebenen Patienten auf etwa 3,9 Millionen [16], während laut Angaben des Bundesversicherungsamtes bereits ein Jahr später (Stand: 31. Dez. 2017) etwa 4,1 Millionen Patienten in einem DMP für Typ 2 Diabetes mellitus teilnahmen [17]. Im Durchschnitt entspricht dies etwa 80 % aller an Diabetes mellitus Typ 2 erkrankten GKV-Patienten [18]. Eine Verzerrung im Rahmen der Selektion, bei der tendenziell gesündere Patienten in solchen DMP aufzufinden wären, ist nicht gegeben [19, 20]. Somit stellen die DMP-Daten eine repräsentative Datenbasis für deutsche Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 dar.

Für die Berechnung des durchschnittlichen Körpergewichts eines Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 werden dabei das Durchschnittsalter, der durchschnittliche BMI sowie die entsprechende durchschnittliche Körpergröße der DMP-Teilnehmer wie folgt herangezogen:

- **Durchschnittsalter:** Betrug das durchschnittliche Alter der DMP-Teilnehmer im Beitrittsjahr 1/2003 noch 68,0 Jahre, so sank es bis zum Beitrittsjahr 1/2012 auf 64,2 Jahre, wobei das Durchschnittsalter seit dem Jahr 2009 in einem Bereich zwischen 64 und 65 Jahren bewegte (siehe Abbildung 4). Im aktuellen Evaluationsbericht aus dem Beobachtungszeitraum 2016 hat sich das durchschnittliche Alter der DMP-Teilnehmer nur noch geringfügig auf 64,0 Jahre abgesenkt.

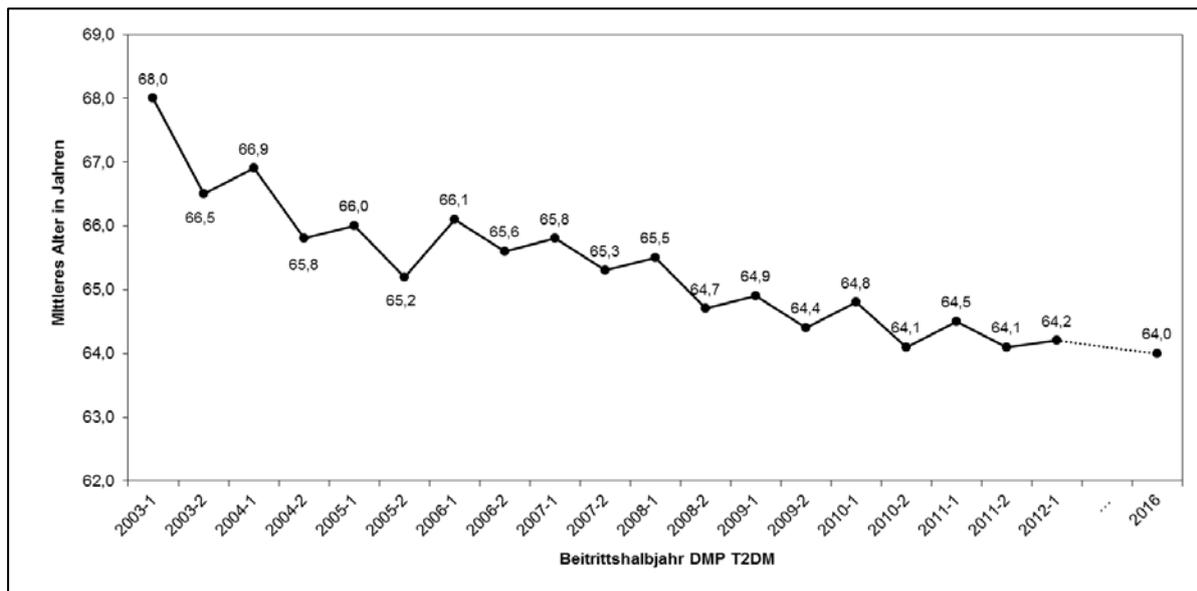


Abbildung 4: Zeitliche Entwicklung des Durchschnittsalters von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 im DMP von 2003 bis 2016 (eigene Darstellung, basierend auf [15, 16])

- BMI:** Der durchschnittliche BMI hat sich im zeitlichen Verlauf von 29,9 kg/m² (Beitrittsjahr 1/2003) auf 31,2 kg/m² (Beitrittsjahr 1/2012) erhöht (siehe Abbildung 5). Obwohl im aktuellen Evaluationsbericht aus dem Beobachtungszeitraum 2016 [16] kein BMI-Wert erhoben wird, ist jedoch aufgrund des konstanten Durchschnittsalters der DMP-Teilnehmer von etwa 64 Jahren und einem konstanten Niveau des BMI-Wertes von etwa 31 kg/m² seit 2009 (bei steigender Teilnehmeranzahl) eher nicht zu erwarten, dass der durchschnittliche BMI absinkt, sondern eher sogar höher ausfallen dürfte. Als konservative Annahme wird der zuletzt verfügbare BMI-Wert von 31,2 kg/m² für die weitere Berechnung zugrunde gelegt.

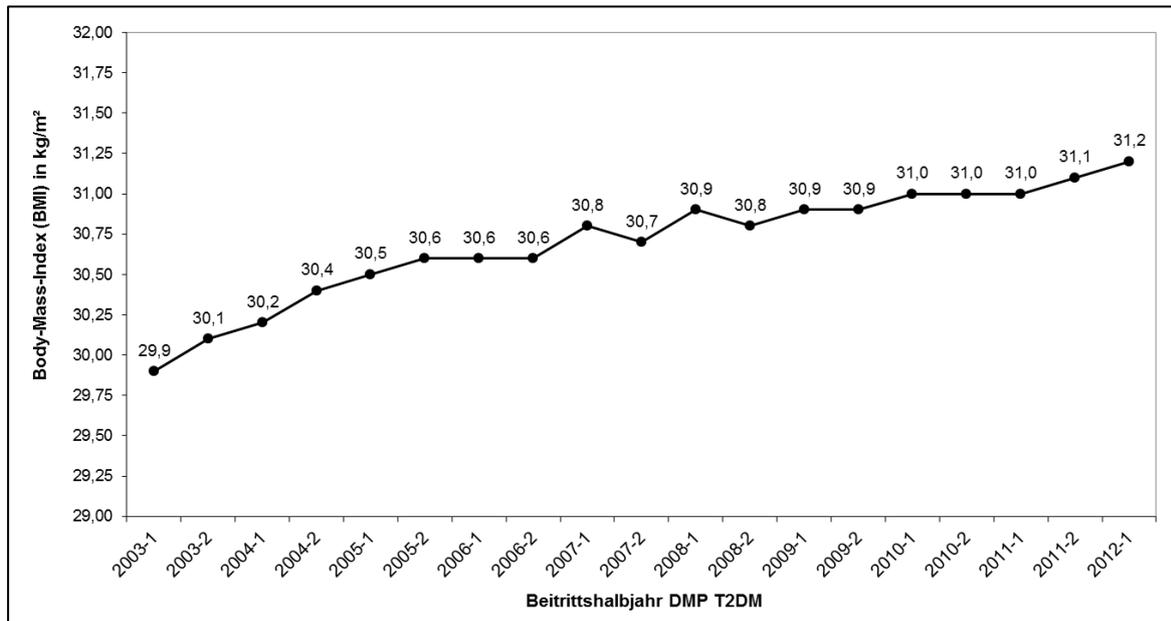


Abbildung 5: Zeitliche Entwicklung des durchschnittlichen BMI von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 im DMP von 2003 bis 2012 (eigene Darstellung, basierend auf [15])

- **Durchschnittskörpergröße:** Laut Gesundheitsberichterstattung des Bundes lag die durchschnittliche Körpergröße für Personen mit einem Alter zwischen 60 und unter 65 Jahren bzw. zwischen 65 und unter 70 Jahren im Jahr 2013 bei 1,70 m [21].

Aus diesen Angaben lässt sich errechnen, dass das Durchschnittsgewicht eines Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 bei ca. 90 kg lag.

Dies liegt sehr nah am in einer Versorgungsstudie in Deutschland [22] ermittelten Wert von 92,7 kg, weshalb der errechnete Wert in Höhe von 90 kg als valide angesehen werden kann.

Unter Berücksichtigung eines durchschnittlichen Insulinbedarfs von 1,0 I.E./kg/Tag und des Durchschnittsgewichts eines Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 in Höhe von 90 kg ergibt sich ein Gesamtinsulinbedarf pro Patient und Tag in Höhe von 90 I.E.

Aufteilung des Insulinbedarfs im Rahmen einer intensivierten konventionellen Insulintherapie

Im Rahmen einer ICT teilt sich der tägliche Gesamtinsulinbedarf auf Basal- und Bolusinsulin auf. „Der basale Insulin-Tagesbedarf liegt in der Regel bei 40-60 % des Insulin-Tagesbedarfs, der restliche Bedarf wird entsprechend über mahlzeitabhängiges Bolusinsulin gedeckt. Bei der Berechnung des Bolusinsulinverbrauchs wird von drei Hauptmahlzeiten ausgegangen“ [12].

Aufgrund der Aufteilung des Gesamtinsulinbedarfs auf Basal- und Bolusinsulin, ergeben sich bezüglich der betrachteten Insuline die folgenden Verbräuche (Tabelle 3-14):

Tabelle 3-14: Aufteilung des Gesamtinsulinbedarfs auf Basal- und Bolusinsulin

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke pro Packung	Verbrauch pro Jahr		
		Untergrenze	Obergrenze	Errechnete Spanne
Zu bewertendes Arzneimittel: Insulin degludec				
Insulin degludec	3.000 E	1 E/kg * 90 kg * 40 % * 365	1 E/kg * 90 kg * 60 % * 365	13.140 – 19.710 E.
Humaninsulin (Bolusinsulin)	3.000 I.E.	1 I.E./kg * 90 kg * 60 % * 365	1 I.E./kg * 90 kg * 40 % * 365	13.140 – 19.710 I.E. ^a
Zweckmäßige Vergleichstherapie gemäß Abschnitt 3.1.1				
Humaninsulin (NPH-Insulin)	3.000 I.E.	1 I.E./kg * 90 kg * 40 % * 365	1 I.E./kg * 90 kg * 60 % * 365	13.140 – 19.710 I.E.
Humaninsulin (Bolusinsulin)	3.000 I.E.	1 I.E./kg * 90 kg * 60 % * 365	1 I.E./kg * 90 kg * 40 % * 365	13.140 – 19.710 I.E. ^a
Humaninsulin (NPH-Insulin + Bolusinsulin)	3.000 I.E.			32.850 I.E.
a: Diese Spanne ergibt sich als Differenz von Gesamtinsulinbedarf (100 %) abzüglich des durch Insulin degludec bzw. Humaninsulin (NPH-Insulin) gedeckten basalen Insulinbedarfs (40 – 60 %). Für das Bolusinsulin wird also mit einer Spanne in Höhe von „60 – 40 %“ gerechnet.				

Die Verbräuche der berücksichtigten OAD bzw. des berücksichtigten GLP-1 Rezeptor-Agonisten Dulaglutid werden entsprechend den Angaben in G-BA Beschlüssen dargestellt [10, 11] bzw. orientieren sich an den Fachinformationen [2-5, 9].

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

Geben Sie in Tabelle 3-15 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.

Tabelle 3-15: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis 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 degludec		
Insulin degludec	103,53 € (10 Stück à 3 mL, 100 E/mL, 3.000 E)	96,64 €
Humaninsulin (Bolusinsulin)	89,64 €(Festbetrag, 100 I.E./ml, 3.000 I.E.)	87,87 €
Metformin	18,78 €(Festbetrag, 180 Stück, 1.000 mg)	17,01 €
Glibenclamid	14,93 €(Festbetrag, 180 Stück, 3,5 mg)	13,16 €
Glimepirid	16,87 - 82,53 €(Festbeträge, 180 Stück, 1 - 6 mg)	15,10 - 80,76 €
Dulaglutid	304,40 €(12 Stück à 1,5 mg, 18 mg)	286,38 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie gemäß Abschnitt 3.1.1		
Humaninsulin (NPH-Insulin)	89,64 €(Festbetrag, 100 I.E./mL, 3.000 I.E.)	87,87 €
Humaninsulin (Bolusinsulin)	89,64 €(Festbetrag, 100 I.E./mL, 3.000 I.E.)	87,87 €
Metformin	18,78 €(Festbetrag, 180 Stück, 1.000 mg)	17,01 €
Empagliflozin	192,34 €(100 Stück à 10 mg bzw. 25 mg)	180,53 €
Liraglutid	570,64 €(10 Stück à 3 mL, 6 mg/mL, 180 mg)	537,88 €
a: Für die nachfolgenden Berechnungen wurde der Erstattungsbetrag herangezogen (siehe Angaben unter dieser Tabelle).		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Der Erstattungsbetrag von Insulin degludec beträgt 73,20 € (Packung mit 10 Patronen à 3 mL zu jeweils 100 E/mL; 3.000 E), der basierend darauf errechnete Apothekenabgabepreis beträgt 103,53 €. Die gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte umfassen den fixen Apothekenabschlag in Höhe von 1,77 € (§ 130 SGB V, Absatz 1) und den Rabatt des pharmazeutischen Unternehmers (§ 130a SGB V, Absatz 1a) in Höhe von 5,12 €. Daraus resultieren GKV-relevante Kosten in Höhe von 96,64 €.

Der Festbetrag von Humaninsulin und der betrachteten OAD Metformin, Glibenclamid und Glimepirid wurde der Festbetragsliste des GKV-Spitzenverbands entnommen (Stand: 01. Sept. 2018) [23]. Für die Berechnung der GKV-relevanten Kosten für Humaninsulin und der betrachteten OAD wurde der Festbetrag um den Apothekenabschlag in Höhe von 1,77 € gekürzt. Die Darstellung auf Basis des Festbetrags erfolgt entsprechend den Angaben des G-BA Beschlusses zu Insulin degludec aus dem Jahr 2014 [10].

Bezüglich der anzusetzenden Preise für Humaninsulin (NPH-Insulin) und Humaninsulin (Bolusinsulin) wurden identische Festbeträge herangezogen. Da grundsätzlich von einem fixen Gesamtinsulinbedarf pro Tag ausgegangen wird (1 I.E./kg/Tag; siehe Abschnitt 3.3.2), der durch Humaninsulin (NPH-Insulin) (40-60 % des täglichen Gesamtinsulinbedarfs) und Humaninsulin (Bolusinsulin) (restliche 40-60 % des täglichen Gesamtinsulinbedarfs) gedeckt wird, ergibt sich in der Summe immer der „100 %“-Preis einer dieser beiden preislich identischen Komponenten (siehe auch [10]⁸). Aufgrund dessen werden nachfolgend Humaninsulin (NPH-Insulin) und Humaninsulin (Bolusinsulin) als ein einzelnes Insulintherapie-regime zusammengefasst dargestellt („Humaninsulin (NPH-Insulin + Bolusinsulin)“).

Die Preis- und Rabattangaben von Empagliflozin und Dulaglutid wurden der Lauer-Taxe entnommen (Stand: 01. Sep. 2018 [24]):

Der Apothekenverkaufspreis von Empagliflozin beträgt 192,34 €. Unter Berücksichtigung des fixen Apothekenabschlags (1,77 €) und dem Rabatt des pharmazeutischen Unternehmers (10,04 €) ergeben sich GKV-relevante Kosten in Höhe von 180,53 €.

Der Apothekenverkaufspreis von Dulaglutid beträgt 304,40 €. Unter Berücksichtigung des fixen Apothekenabschlags (1,77 €) und dem Rabatt des pharmazeutischen Unternehmers (16,25 €) ergeben sich GKV-relevante Kosten in Höhe von 286,38 €.

Der Apothekenverkaufspreis von Liraglutid beträgt 570,64 €. Unter Berücksichtigung des fixen Apothekenabschlags (1,77 €) und dem Rabatt des pharmazeutischen Unternehmers (30,99 €) ergeben sich GKV-relevante Kosten in Höhe von 537,88 €.

⁸ Es ergaben sich identische Arzneimittelkosten für die zVTs „Humaninsulin (NPH-Insulin)“ und „Humaninsulin (NPH-Insulin + Bolusinsulin)“.

Aufgrund der kontinuierlichen Gabe wurden für alle Arzneimittel die Kosten der jeweils größten Packung bzw. der zugehörige Festbetrag angesetzt.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation 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 den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 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 Fach- oder Gebrauchsinformation 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 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (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
Zu bewertendes Arzneimittel: Insulin degludec				
Insulin degludec-Monotherapie	Gesamte Zielpopulation	-	-	-

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 gemäß Abschnitt 3.1.1^a				
Humaninsulin (NPH-Insulin)-Monotherapie	Gesamte Zielpopulation	Blutzuckerteststreifen	365 pro Jahr	365
		Lanzetten	365 pro Jahr	365
		Einmalnadeln	365 pro Jahr	365
Zu bewertendes Arzneimittel: Insulin degludec				
Insulin degludec-Kombinationstherapie mit oralen Antidiabetika	Gesamte Zielpopulation	-	-	-
Zweckmäßige Vergleichstherapie gemäß Abschnitt 3.1.1^a				
Humaninsulin (NPH-Insulin) + Metformin	Gesamte Zielpopulation	Blutzuckerteststreifen	365 pro Jahr	365
		Lanzetten	365 pro Jahr	365
		Einmalnadeln	365 pro Jahr	365
Humaninsulin (NPH-Insulin) + Empagliflozin	Gesamte Zielpopulation	Blutzuckerteststreifen	365 pro Jahr	365
		Lanzetten	365 pro Jahr	365
		Einmalnadeln	365 pro Jahr	365
Zu bewertendes Arzneimittel: Insulin degludec				
Insulin degludec-Kombinationstherapie mit GLP-1 Rezeptor-Agonisten	Gesamte Zielpopulation	-	-	-
Zweckmäßige Vergleichstherapie gemäß Abschnitt 3.1.1^a				
Humaninsulin (NPH-Insulin) + Liraglutid	Gesamte Zielpopulation	Blutzuckerteststreifen	365 pro Jahr	365
		Lanzetten	365 pro Jahr	365
		Einmalnadeln	730 pro Jahr	730
Zu bewertendes Arzneimittel: Insulin degludec				
Insulin degludec-Kombinationstherapie mit Bolusinsulin ± ein weiteres Antidiabetikum	Gesamte Zielpopulation	-	-	-

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 gemäß Abschnitt 3.1.1^a				
Humaninsulin (NPH-Insulin + Bolusinsulin)	Gesamte Zielpopulation	Blutzuckerteststreifen	365 pro Jahr	365
		Lanzetten	365 pro Jahr	365
		Einmalnadeln	365 pro Jahr	365
Humaninsulin (NPH-Insulin + Bolusinsulin) + Metformin		Blutzuckerteststreifen	365 pro Jahr	365
		Lanzetten	365 pro Jahr	365
		Einmalnadeln	365 pro Jahr	365
Humaninsulin (NPH-Insulin + Bolusinsulin) + Empagliflozin		Blutzuckerteststreifen	365 pro Jahr	365
		Lanzetten	365 pro Jahr	365
		Einmalnadeln	365 pro Jahr	365
Humaninsulin (NPH-Insulin + Bolusinsulin) + Liraglutid	Blutzuckerteststreifen	365 pro Jahr	365	
	Lanzetten	365 pro Jahr	365	
	Einmalnadeln	730 pro Jahr	730	
<p>a: Auf die separate Darstellung einer SIT als weiteres mögliches Insulintherapieregime der zVT wurde verzichtet, da es aufgrund des bestehenden Festbetrags für Humaninsulin und eines angenommenen Gesamtinsulinbedarfs pro Tag zu identischen Arzneimittelkosten wie das Regime Humaninsulin (NPH-Insulin) bzw. Humaninsulin (NPH-Insulin + Bolusinsulin) führt. Gleiches gilt für die CSII. Jedoch ergeben sich zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, z.B. in Form von Lanzetten und Katheterschläuchen. Das Therapieregime „Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin)“ bzw. Kombinationstherapien hiermit führt zu gleichen Jahrestherapiekosten wie das Regime „Humaninsulin (NPH-Insulin)“ bzw. Kombinationstherapien hiermit. Eine gesonderte Darstellung von „Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin)“ entfällt daher.</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Für das vorliegende Anwendungsgebiet kommen sowohl aufseiten des zu bewertenden Arzneimittels als auch aufseiten der unspezifisch formulierten zVT mehrere Insulintherapieregime unterschiedlicher Intensität in Betracht. Im Sinne einer sinnvollen und die Übersichtlichkeit während der Ermittlung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen werden daher die Insulintherapieregime der zVT den analogen Insulintherapieregimen von Insulin degludec zugeordnet (z.B. Insulin degludec-Kombinationstherapie mit GLP-1 Rezeptor-Agonisten gegenüber Humaninsulin (NPH-Insulin) + GLP-1 Rezeptor-Agonisten).

In Anlehnung an den G-BA Beschluss zu Insulin degludec [10] werden für die Behandlung mit Humaninsulin zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in Form von Einmalnadeln angesetzt. Diese fallen nur im Falle einer 2x täglichen Gabe von „Humaninsulin (NPH-Insulin)“ gegenüber der 1x täglichen Gabe von Insulin degludec an [10]. Entsprechend werden für diese zVTs des Weiteren Lanzetten und Blutzuckerteststreifen zusätzlich gegenüber Insulin degludec angesetzt.

Weiterhin wird bezüglich des Bolusinsulin-Verbrauchs von drei Hauptmahlzeiten ausgegangen [12].

„Regelmäßige Laborleistungen, wie z.B. Blutbildbestimmungen, oder ärztliche Honorarleistungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf einer diabetologischen Behandlung hinausgehen, wurden nicht berücksichtigt“ [12] und führen im vorliegenden Fall nicht zu regelhaften Unterschieden zwischen Insulin degludec und den zVTs.

Kosten für Blutzuckermessgeräte sowie Insulinpens werden bei der Berechnung nicht berücksichtigt; aufgrund der chronischen Natur der Erkrankung ist von deren Vorhandensein auszugehen.

Unter den oben getroffenen Annahmen ergeben sich die folgenden zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Behandlungstag (Tabelle 3-16):

Insulin degludec-Monotherapie

Für die Insulin degludec-Monotherapie wird von einem Verbrauch von jeweils 1 Blutzuckerteststreifen, Lanzette und Einmalnadel pro Tag ausgegangen.

Die im Vergleich hierzu zusätzlich notwendige Injektion mit Humaninsulin (NPH-Insulin) führt zu einem Mehrverbrauch für dieses Regime von jeweils 1 Blutzuckerteststreifen, Lanzette und Einmalnadel pro Tag, bzw. jeweils 365 Blutzuckerteststreifen, Lanzetten und Einmalnadeln pro Jahr.

Insulin degludec-Kombinationstherapie mit oralen Antidiabetika

Für die Insulin degludec-Kombinationstherapie mit OAD wird von einem Verbrauch von jeweils 1 Blutzuckerteststreifen, Lanzette und Einmalnadel pro Tag ausgegangen.

Für die Regime „Humaninsulin (NPH-Insulin) + Metformin“ und „Humaninsulin (NPH-Insulin) + Empagliflozin“ wird von jeweils insgesamt 2 Injektionen pro Tag ausgegangen. Eine Injektion (Insulin degludec-Kombinationstherapie mit OAD) vs. zwei Injektionen (hier relevante Regime der zVT) ergibt einen Mehrverbrauch von jeweils 1 Nadel, Lanzette und Blutzuckerteststreifen pro Tag, bzw. jeweils 365 Blutzuckerteststreifen, Lanzetten und Einmalnadeln pro Jahr.

Insulin degludec-Kombinationstherapie mit GLP-1 Rezeptor-Agonisten

Für die Insulin degludec-Kombinationstherapie mit GLP-1 Rezeptor-Agonisten (hier Dulaglutid) wird von einem Verbrauch von jeweils 1 Blutzuckerteststreifen, Lanzette und Einmalnadel pro Tag für Insulin degludec ausgegangen. Die Einmalnadel für die wöchentliche Gabe von Dulaglutid ist bereits im Lieferumfang jeder Dulaglutid-Packung enthalten. Es ergeben sich insgesamt jeweils 365 Blutzuckerteststreifen, Lanzetten und Einmalnadeln pro Jahr für dieses Insulin degludec-Regime.

Für das Regime „Humaninsulin (NPH-Insulin) + Liraglutid“ der zVT wird aufgrund der zusätzlich notwendigen Injektion mit Humaninsulin (NPH-Insulin) von einem diesbezüglichen Verbrauch von jeweils 2 Blutzuckerteststreifen, Lanzetten und Einmalnadeln pro Tag, bzw. jeweils 730 Blutzuckerteststreifen, Lanzetten und Einmalnadeln pro Jahr ausgegangen.

Für Liraglutid wird aufgrund der 1x täglichen Injektion von einem Verbrauch von 1 Einmalnadel pro Tag bzw. 365 Einmalnadeln pro Jahr ausgegangen.

Für das Regime „Humaninsulin (NPH-Insulin) + Liraglutid“ werden somit insgesamt jeweils 730 Blutzuckerteststreifen und Lanzetten sowie 1.095 Einmalnadeln benötigt. Gegenüber der Insulin degludec-Kombinationstherapie mit GLP-1 Rezeptor-Agonisten entspricht dies einem Mehrverbrauch in Höhe von jeweils 365 Blutzuckerteststreifen und Lanzetten sowie 730 Einmalnadeln pro Jahr.

Insulin degludec-Kombinationstherapie mit Bolusinsulin ± ein weiteres Antidiabetikum

Insulin degludec-Kombinationstherapie mit Bolusinsulin ohne ein weiteres Antidiabetikum

Für die Insulin degludec-Kombinationstherapie mit Bolusinsulin (ohne ein weiteres Antidiabetikum) wird von einem Verbrauch von jeweils 4 Blutzuckerteststreifen, Lanzetten und Einmalnadeln (jeweils 1x Insulin degludec + 3x Humaninsulin (Bolusinsulin)) pro Tag ausgegangen.

Für das Regime „Humaninsulin (NPH-Insulin + Bolusinsulin)“ der zVT wird aufgrund der zusätzlich notwendigen Injektion mit Humaninsulin (NPH-Insulin) von einem Verbrauch von jeweils 5 Blutzuckerteststreifen, Lanzetten und Einmalnadeln (jeweils 2x Humaninsulin (NPH-Insulin) + 3x Humaninsulin (Bolusinsulin)) pro Tag ausgegangen. Es ergibt sich ein Mehrverbrauch für diese Regime in Höhe von jeweils 1 Blutzuckerteststreifen, Lanzette und Einmalnadel pro Tag, bzw. jeweils 365 Blutzuckerteststreifen, Lanzetten und Einmalnadeln pro Jahr.

Insulin degludec-Kombinationstherapie mit Bolusinsulin + OAD

Für die Insulin degludec-Kombinationstherapie mit Bolusinsulin + OAD wird von einem Verbrauch von jeweils 4 Blutzuckerteststreifen, Lanzetten und Einmalnadeln (jeweils 1x Insulin degludec + 3x Humaninsulin (Bolusinsulin)) pro Tag ausgegangen.

Für die Regime “Humaninsulin (NPH-Insulin + Bolusinsulin) + Metformin” und “Humaninsulin (NPH-Insulin + Bolusinsulin) + Empagliflozin” der zVT wird aufgrund der zusätzlich notwendigen Injektion mit Humaninsulin (NPH-Insulin) von einem Verbrauch von jeweils 5 Blutzuckerteststreifen, Lanzetten und Einmalnadeln (jeweils 2x Humaninsulin (NPH-Insulin) + 3x Humaninsulin (Bolusinsulin)) pro Tag ausgegangen. Es ergibt sich ein Mehrverbrauch für diese Regime in Höhe von jeweils 1 Blutzuckerteststreifen, Lanzette und Einmalnadel, bzw. jeweils 365 Blutzuckerteststreifen, Lanzetten und Einmalnadeln pro Jahr.

Insulin degludec-Kombinationstherapie mit Bolusinsulin + GLP-1 Rezeptor-Agonisten

Für die Insulin degludec-Kombinationstherapie mit Bolusinsulin + GLP-1 Rezeptor-Agonisten (hier Dulaglutid) wird für die Insulin-Komponente von einem Verbrauch von jeweils 4 Blutzuckerteststreifen, Lanzetten und Einmalnadeln (jeweils 1x Insulin degludec + 3x Humaninsulin (Bolusinsulin)) pro Tag ausgegangen. Die Einmalnadel für die wöchentliche Gabe von Dulaglutid ist bereits im Lieferumfang jeder Dulaglutid-Packung enthalten. Es ergeben sich insgesamt jeweils 1.460 Blutzuckerteststreifen, Lanzetten und Einmalnadeln pro Jahr für dieses Insulin degludec-Regime.

Für das Regime „Humaninsulin (NPH-Insulin + Bolusinsulin) + Liraglutid“ der zVT wird aufgrund der zusätzlich notwendigen Injektion mit Humaninsulin (NPH-Insulin) von einem diesbezüglichen Verbrauch von jeweils 5 Blutzuckerteststreifen, Lanzetten und Einmalnadeln pro Tag, bzw. jeweils 1.825 Blutzuckerteststreifen, Lanzetten und Einmalnadeln pro Jahr ausgegangen. Für Liraglutid ergibt sich aufgrund der 1x täglichen Injektion ein Verbrauch von weiteren 365 Einmalnadeln pro Jahr.

Für das Regime „Humaninsulin (NPH-Insulin + Bolusinsulin) + Liraglutid“ werden somit insgesamt jeweils 1.825 Blutzuckerteststreifen und Lanzetten sowie 2.190 Einmalnadeln benötigt. Gegenüber der Insulin degludec-Kombinationstherapie mit Bolusinsulin + GLP-1 Rezeptor-Agonisten entspricht dies einem Mehrverbrauch in Höhe von jeweils 365 Blutzuckerteststreifen und Lanzetten sowie 730 Einmalnadeln pro Jahr.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-16 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 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Blutzuckerteststreifen	0,36 €
Lanzetten	0,02 €
Einmalnadeln	0,17 €

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Kosten für Blutzuckerteststreifen (1 Packung mit 50 Blutzuckerteststreifen für 17,90 €), Lanzetten (1 Packung mit 200 Lanzetten für 3,90 €) und Einmalnadeln (1 Packung mit 100 Einmalnadeln für 16,90 €) entsprechen den Angaben in den Tragenden Gründen zum G-BA Beschluss zur frühen Nutzenbewertung von Insulin glargin/Lixisenatid und entstammen der Lauer-Taxe [25].

Die hierzu berechneten Werte sind hier und nachfolgend mit 2 Dezimalstellen angegeben. Die weitere Berechnung (z. B. Multiplikation mit der Anzahl Patienten in der Zielpopulation für Tabelle 3-18) erfolgt mit nicht gerundeten Werten.

Geben Sie in Tabelle 3-18 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation pro Jahr sind, und zwar pro Patient sowie für die jeweilige Population/Patientengruppe insgesamt. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-16 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-17 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-8 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-10 (Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)

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	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel: Insulin degludec				
Insulin degludec-Monotherapie	Gesamte Zielpopulation	-	-	-
Zweckmäßige Vergleichstherapie gemäß Abschnitt 3.1.1^a				
Humaninsulin (NPH-Insulin)-Monotherapie	Gesamte Zielpopulation	Blutzuckerteststreifen	130,67 €	130,67 €
		Lanzetten	7,12 €	7,12 €
		Einmalnadeln	61,69 €	61,69 €
Zu bewertendes Arzneimittel: Insulin degludec				
Insulin degludec-Kombinationstherapie mit oralen Antidiabetika	Gesamte Zielpopulation	-	-	-
Zweckmäßige Vergleichstherapie gemäß Abschnitt 3.1.1^a				
Humaninsulin (NPH-Insulin) + Metformin	Gesamte Zielpopulation	Blutzuckerteststreifen	130,67 €	72.149.440,50 €
		Lanzetten	7,12 €	3.929.927,63 €
		Einmalnadeln	61,69 €	34.059.372,75 €
Humaninsulin (NPH-Insulin) + Empagliflozin	Gesamte Zielpopulation	Blutzuckerteststreifen	130,67 €	72.149.440,50 €
		Lanzetten	7,12 €	3.929.927,63 €
		Einmalnadeln	61,69 €	34.059.372,75 €
Zu bewertendes Arzneimittel: Insulin degludec				
Insulin degludec-Kombinationstherapie mit GLP-1 Rezeptor-Agonisten	Gesamte Zielpopulation	-	-	-
Zweckmäßige Vergleichstherapie gemäß Abschnitt 3.1.1^a				
Humaninsulin (NPH-Insulin) + Liraglutid	Gesamte Zielpopulation	Blutzuckerteststreifen	130,67 €	72.149.440,50 €
		Lanzetten	7,12 €	3.929.927,63 €
		Einmalnadeln	123,37 €	68.118.745,50 €

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	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel: Insulin degludec				
Insulin degludec- Kombinationstherapie mit Bolusinsulin ± ein weiteres Antidiabetikum	Gesamte Zielpopulation	-	-	-
Zweckmäßige Vergleichstherapie gemäß Abschnitt 3.1.1^a				
Humaninsulin (NPH-Insulin + Bolusinsulin)	Gesamte Zielpopulation	Blutzuckerteststreifen	130,67 €	72.149.440,50 €
		Lanzetten	7,12 €	3.929.927,63 €
		Einmalnadeln	61,69 €	34.059.372,75 €
Humaninsulin (NPH-Insulin + Bolusinsulin) + Metformin	Gesamte Zielpopulation	Blutzuckerteststreifen	130,67 €	72.149.440,50 €
		Lanzetten	7,12 €	3.929.927,63 €
		Einmalnadeln	61,69 €	34.059.372,75 €
Humaninsulin (NPH-Insulin + Bolusinsulin) + Empagliflozin	Gesamte Zielpopulation	Blutzuckerteststreifen	130,67 €	72.149.440,50 €
		Lanzetten	7,12 €	3.929.927,63 €
		Einmalnadeln	61,69 €	34.059.372,75 €
Humaninsulin (NPH-Insulin + Bolusinsulin) + Liraglutid	Gesamte Zielpopulation	Blutzuckerteststreifen	130,67 €	72.149.440,50 €
		Lanzetten	7,12 €	3.929.927,63 €
		Einmalnadeln	123,37 €	68.118.745,50 €
<p>a: Auf die separate Darstellung einer SIT als weiteres mögliches Insulintherapieregime der zVT wurde verzichtet, da es aufgrund des bestehenden Festbetrags für Humaninsulin und eines angenommenen Gesamtinsulinbedarfs pro Tag zu identischen Arzneimittelkosten wie das Regime Humaninsulin (NPH-Insulin) bzw. Humaninsulin (NPH-Insulin + Bolusinsulin) führt. Gleiches gilt für die CSII. Jedoch ergeben sich zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, z.B. in Form von Lanzetten und Katheterschläuchen.</p> <p>Das Therapieregime „Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin)“ bzw. Kombinationstherapien hiermit führt zu gleichen Jahrestherapiekosten wie das Regime „Humaninsulin (NPH-Insulin)“ bzw. Kombinationstherapien hiermit. Eine gesonderte Darstellung von „Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin)“ entfällt daher.</p>				

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-20 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 die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-8, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-10) aus. 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.

Zur besseren Nachvollziehbarkeit der Jahrestherapiekosten in Tabelle 3-20 werden zunächst die jährlichen Arzneimittelkosten in Tabelle 3-19 dargestellt:

Tabelle 3-19: Berechnung der jährlichen Arzneimittelkosten für die GKV

Bezeichnung der Therapie	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabelle 3-13 / Tabelle 3-14)	Packungsinhalt (Tabelle 3-15)	Benötigte Packungen pro Jahr	GKV-Preis pro Packung (Tabelle 3-15)	GKV-relevante Arzneimittelkosten pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel: Insulin degludec					
Insulin degludec-Monotherapie					
Insulin degludec	32.850 E	3.000 E	10,95	96,64 €	1.058,21 €
Insulin degludec-Kombinationstherapie mit oralen Antidiabetika					
Insulin degludec	32.850 E	3.000 E	10,95	96,64 €	1.058,21 €
Metformin	365.000 – 1.095.000 mg	180.000 mg	2,03 – 6,08	17,01 €	34,49 – 103,48 €
Glibenclamid	638,75 – 3.832,50 mg	630 mg	1,01 – 6,08	13,16 €	13,34 – 80,06 €
Glimepirid	365 – 2.190 mg	180 – 1.080 mg	2,03	15,10 – 80,76 €	30,62 – 163,76 €
Insulin degludec-Kombinationstherapie mit GLP-1 Rezeptor-Agonisten					
Insulin degludec	32.850 E	3.000 E	10,95	96,64 €	1.058,21 €
Dulaglutid	78 mg	18 mg	4,33	286,38 €	1.240,98 €
Insulin degludec-Kombinationstherapie mit Bolusinsulin ± ein weiteres Antidiabetikum					
Insulin degludec	13.140 – 19.710 E/Jahr	3.000 E	4,38 – 6,57	96,64 €	423,28 – 634,92 €
Humaninsulin (Bolusinsulin)	13.140 – 19.710 I.E./Jahr	3.000 I.E.	6,57 – 4,38	87,87 €	384,87 – 577,31 €
Metformin	365.000 – 1.095.000 mg	180.000 mg	2,03 – 6,08	17,01 €	34,49 – 103,48 €
Glibenclamid	638,75 – 3.832,50 mg	630 mg	1,01 – 6,08	13,16 €	13,34 – 80,06 €

Bezeichnung der Therapie	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabelle 3-13 / Tabelle 3-14)	Packungsinhalt (Tabelle 3-15)	Benötigte Packungen pro Jahr	GKV-Preis pro Packung (Tabelle 3-15)	GKV-relevante Arzneimittelkosten pro Jahr
Glimepirid	365 – 2.190 mg	180 – 1.080 mg	2,03	15,10 – 80,76 €	30,62 – 163,76 €
Dulaglutid	78 mg	18 mg	4,33	286,38 €	1.240,98 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie gemäß Abschnitt 3.1.1^b					
Humaninsulin (NPH-Insulin)-Monotherapie					
Humaninsulin (NPH-Insulin)	32.850 E	3.000 E	10,95	87,87 €	962,18 €
Humaninsulin (NPH-Insulin) + Metformin					
Humaninsulin (NPH-Insulin)	32.850 E	3.000 E	10,95	87,87 €	962,18 €
Metformin	365.000 – 1.095.000 mg	180.000 mg	2,03 – 6,08	17,01 €	34,49 – 103,48 €
Humaninsulin (NPH-Insulin) + Empagliflozin					
Humaninsulin (NPH-Insulin)	32.850 E	3.000 E	10,95	87,87 €	962,18 €
Empagliflozin	3.650 – 9.125 mg	1.000 – 2.500 mg	3,65	180,53 €	658,93 €
Humaninsulin (NPH-Insulin) + Liraglutid					
Humaninsulin (NPH-Insulin)	32.850 E	3.000 E	10,95	87,87 €	962,18 €
Liraglutid	438 – 657 mg	180 mg	2,43 – 3,65	537,88 €	1.308,84 – 1.963,26 €
Humaninsulin (NPH-Insulin + Bolusinsulin)^a					
Humaninsulin (NPH-Insulin + Bolusinsulin)	32.850 E	3.000 E	10,95	87,87 €	962,18 €
Humaninsulin (NPH-Insulin + Bolusinsulin)^a + Metformin					
Humaninsulin (NPH-Insulin + Bolusinsulin)	32.850 E	3.000 E	10,95	87,87 €	962,18 €
Metformin	365.000 – 1.095.000 mg	180.000 mg	2,03 – 6,08	17,01 €	34,49 – 103,48 €
Humaninsulin (NPH-Insulin + Bolusinsulin)^a + Empagliflozin					
Humaninsulin (NPH-Insulin + Bolusinsulin)	32.850 E	3.000 E	10,95	87,87 €	962,18 €
Empagliflozin	3.650 – 9.125 mg	1.000 – 2.500 mg	3,65	180,53 €	658,93 €
Humaninsulin (NPH-Insulin + Bolusinsulin)^a + Liraglutid					
Humaninsulin	32.850 E	3.000 E	10,95	87,87 €	962,18 €

Bezeichnung der Therapie	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabelle 3-13 / Tabelle 3-14)	Packungsinhalt (Tabelle 3-15)	Benötigte Packungen pro Jahr	GKV-Preis pro Packung (Tabelle 3-15)	GKV-relevante Arzneimittelkosten pro Jahr
(NPH-Insulin + Bolusinsulin)					
Liraglutid	438 – 657 mg	180 mg	2,43 – 3,65	537,88 €	1.308,84 – 1.963,26 €

a: Aufgrund der angenommenen Aufteilung des Gesamtinsulinbedarfs auf Basal- und Bolusinsulin, identischen Festbeträgen für Basal- und Bolusinsulin und zur besseren Lesbarkeit werden die Humaninsulintherapie-Regime zusammengefasst dargestellt (siehe Abschnitt 3.3.3).

b: Auf die separate Darstellung einer SIT als weiteres mögliches Insulintherapieregime der zVT wurde verzichtet, da es aufgrund des bestehenden Festbetrags für Humaninsulin und eines angenommenen Gesamtinsulinbedarfs pro Tag zu identischen Arzneimittelkosten wie das Regime Humaninsulin (NPH-Insulin) bzw. Humaninsulin (NPH-Insulin + Bolusinsulin) führt. Gleiches gilt für die CSII. Jedoch ergeben sich zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, z.B. in Form von Lanzetten und Katheterschläuchen.

Das Therapieregime „Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin)“ bzw. Kombinationstherapien hiermit führt zu gleichen Jahrestherapiekosten wie das Regime „Humaninsulin (NPH-Insulin)“ bzw. Kombinationstherapien hiermit. Eine gesonderte Darstellung von „Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin)“ entfällt daher.

Unter der Annahme, dass alle Patienten im Anwendungsgebiet C das günstigste (Insulin degludec + Humaninsulin (Bolusinsulin)) bzw. das teuerste Insulintherapieregime mit Insulin degludec (Insulin degludec + Dulaglutid) erhalten, liegen die Jahrestherapiekosten für die GKV zwischen 1.000,59 € und 2.299,19 € (pro Patient) bzw. 552.475.272 € und 1.269.496.654 €(insgesamt).

Unter der Annahme, dass alle Patienten im Anwendungsgebiet C das günstigste (Humaninsulin (NPH-Insulin)) bzw. das teuerste Insulintherapieregime der zVT (Humaninsulin (NPH-Insulin) + Liraglutid) erhalten, liegen die Jahrestherapiekosten für die GKV zwischen 1.161,65 € und 3.186,60 € (pro Patient) bzw. 641.404.495 € und 1.759.478.981 €(insgesamt).

Tabelle 3-20: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^{a,b}
Insulin degludec in der Mono- oder Kombinationstherapie	Gesamte Zielpopulation	1.000,59 – 2.299,19 €	552.475.272 – 1.269.496.654 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie gemäß Abschnitt 3.1.1	Gesamte Zielpopulation	1.161,65 – 3.186,60 €	641.404.495 – 1.759.478.981 €

a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-8, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-10 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.

b: auf ganze Zahlen gerundete Werte.

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.

3.3.6.1 Zu erwartende Versorgungsanteile

Für das Anwendungsgebiet C wurde die Zielpopulation auf 552.150 GKV-versicherte Patienten geschätzt (siehe Abschnitt 3.2.4). Kontraindikationen, die bei der Bestimmung der zu erwartenden Versorgungsanteile zu berücksichtigen sind, ergeben sich aus der Fachinformation von Insulin degludec. Außer einer Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Insulin degludec oder einen anderen Bestandteil des Arzneimittels bestehen keine Gegenanzeigen [1]. Es wird daher davon ausgegangen, dass die vorliegenden Gegenanzeigen nicht zu einer wesentlichen Reduktion der Versorgungsanteile führen werden.

Es wird erwartet, dass nicht alle Patienten im Anwendungsgebiet C im ersten Jahr der Einführung auf Insulin degludec eingestellt werden.

3.3.6.2 Kontraindikationen

Die Fachinformation von Insulin degludec macht bezüglich Kontraindikationen folgende Angaben [1]:

Außer Überempfindlichkeit gegenüber den Wirkstoffen Insulin degludec oder einem der sonstigen Bestandteile des Präparates, liegen keine Kontraindikationen vor.

Es wird von keiner wesentlichen Verminderung der behandelten Zielpopulation aufgrund der oben genannten Überempfindlichkeiten ausgegangen.

3.3.6.3 Therapieabbrüche

In den in diesem Anwendungsgebiet betrachteten Studien zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich Therapieabbrüchen (aufgrund unerwünschter Ereignisse) gegenüber der Vergleichstherapie (siehe Modul 4C).

Aufgrund der in klinischen Studien beobachteten Abbruchraten kann keine wesentliche Verminderung der behandelten Zielpopulation erwartet werden.

3.3.6.4 Patientenpräferenzen

Für Insulin degludec liegen zurzeit keine Studiendaten zu Patientenpräferenzen vor, die mit ausreichender Ergebnissicherheit auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden können.

3.3.6.5 Ambulanter und stationärer Versorgungsbereich

Da es sich beim Diabetes mellitus um eine chronische Erkrankung handelt, die in der Regel ambulant betreut wird, ist eine Unterscheidung in ambulante und stationäre Versorgungsanteile im vorliegenden Fall nicht zielführend.

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.

Gemäß Fachinformation von Insulin degludec sollte bei einer Umstellung von 2x täglich verabreichtem Basalinsulin sowie von Insulin glargin (300 E/mL) auf Insulin degludec eine Dosisreduktion von 20 % basierend auf der vorherigen Basalinsulindosis in Betracht gezogen werden [1].

Die Anwendung von Insulin degludec kann mit einer Reduktion des Insulinbedarfs einhergehen. So zeigte sich in einer Meta-Analyse dreier Phase 3a-Studien bei insulin-naiven Patienten, die eine Therapie mit Insulin degludec in Kombination mit OAD erhielten, eine statistisch signifikante Reduktion des täglichen Basalinsulinbedarfs um 10 % im Vergleich zu Insulin glargin [26].

Weiterhin ergab eine europaweite (einschließlich Deutschland), multizentrische Beobachtungsstudie für Patienten, die von jeglicher Basalinsulintherapie auf jegliches Regime mit Insulin degludec wechselten, nach 12 Monaten eine statistisch signifikante Reduktion des täglichen Basalinsulinbedarfs um 4,04 % und des Bolusinsulins um 6,07 % [27]. Aufgrund des geringeren Insulinverbrauchs stellen die Jahrestherapiekosten für Insulin degludec eine Überschätzung dar.

Vor dem Hintergrund der alternden Bevölkerung in Deutschland [28] und der entsprechend für diese Bevölkerungsgruppe steigenden Diabetesprävalenz [29], stellt die häusliche Krankenpflege insulinpflichtiger Menschen mit Diabetes mellitus einen relevanten Kostenfaktor für die GKV dar. Durch den Einsatz von Insulin degludec können in diesem Kontext Einsparungen für die GKV erzielt werden. Dies ist auf die nur 1x täglich notwendige und bezüglich des Injektionszeitpunkts flexible Insulingabe zurückzuführen. Unter der Annahme einer 2x täglichen Injektion mit Humaninsulin (NPH-Insulin) und begleitender Blutzuckermessung durch den Pflegedienst ergeben sich Behandlungspflegekosten in Höhe von ca. 202 € pro Woche bzw. ca. 10.495 € pro Jahr pro Patient (inkl. Eigenanteil) (siehe Tabelle 3-21). Demgegenüber fallen durch die nur 1x täglich notwendige Injektion und Blutzuckermessung mit Insulin degludec ca. 92 € pro Woche bzw. ca. 4.781 € pro Jahr pro Patient (inkl. Eigenanteil) an. Pro Patient können somit Behandlungspflegekosten in Höhe von ca. 5.713 € pro Jahr eingespart werden. Aufgrund der Flexibilität bei der Insulingabe von Insulin degludec können die Injektionen auch besser in die Pflegedienstzeiten eingeplant werden.

Tabelle 3-21: Berechnung der durch Insulin degludec im Rahmen der häuslichen Krankenpflege möglichen Einsparungen pro Patient

	Humaninsulin (NPH-Insulin) (2x täglich)	Insulin degludec (1x täglich)
Wegepauschale pro Hausbesuch und Woche		
Werktags		
morgens	6 Werktage * 2,27 € = 13,62 €	6 Werktage * 2,27 € = 13,62 €
abends	6 Werktage * (2,27 € + 2,56 €) = 28,98 €	0,00 €
Sonn- und feiertags		
morgens	2,27 € + 2,63 € = 4,90 €	2,27 € + 2,63 € = 4,90 €
abends	2,27 € + 2,56 € + 2,63 € = 7,46 €	0,00 €
Häusliche Krankenpflege gemäß §37 SGB V pro Woche		
Leistungsgruppe 1 (u.a. Blutzucker- messung, Injektionen)	7 Wochentage * 2 Injektionen * 10,49 € = 146,86 €	7 Wochentage * 10,49 € = 73,43 €
Summe pro Woche	201,82 €	91,95 €
Summe pro Jahr	10.494,64 €	4.781,40 €
Mögliche Ein- sparungen pro Jahr	ca. 5.713,24 €	
Eigene Berechnung nach [30]. Angaben in Tabelle sind ggf. gerundet, die Berechnung erfolgte mit exakten Werten.		
a: Mittelwert der Vergütungsangaben aller Kassen [30].		

Entsprechend der Erwartung, dass nicht alle Patienten im Anwendungsgebiet C im ersten Jahr der Einführung auf Insulin degludec eingestellt werden und den oben ausgeführten Einsparungen, ergeben sich deutlich geringere jährliche Gesamtkosten für die GKV durch die Therapie mit Insulin degludec als in Abschnitt 3.3.5 angegeben. Die Jahrestherapiekosten pro Patient werden durch die erwarteten Versorgungsanteile nicht beeinflusst.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

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. 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.

Mit Ausnahme der Lauertaxe wurden die Angaben ausschließlich frei zugänglichen Quellen (hauptsächlich Fachinformationen, Beschlüsse des G-BA) entnommen, die gezielt auf den entsprechenden Webseiten recherchiert wurden. Sonstige zitierte Publikationen wurden internen Datenbanken von Novo Nordisk entnommen. Die Angaben bezüglich zu erwartender Versorgungsanteile entstammen Novo Nordisk-internen Analysen.

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. 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.
2. 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.
3. Ratiopharm GmbH. Fachinformation Glib-ratiopharm® S Tabletten (Stand: November 2014). 2014. Adresse: <https://www.fachinfo.de>. Aufgerufen am: 11.09.2018.
4. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. Fachinformation Amaryl® (Stand: April 2017). 2017. Adresse: <https://www.fachinfo.de>. Aufgerufen am: 11.09.2018.
5. Boehringer Ingelheim International GmbH. Fachinformation Jardiance® Filmtabletten (Stand: Mai 2018). 2018. Adresse: <https://www.fachinfo.de>. Aufgerufen am: 11.09.2018.
6. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. Fachinformation Insuman® Rapid Patrone Insuman® Rapid SoloStar® (Stand: April 2018). 2018. Adresse: <http://www.fachinfo.de>. Aufgerufen am: 12.09.2018.

7. Novo Nordisk A/S. Fachinformation Victoza[®] 6 mg/ml - Injektionslösung in einem Fertigpen (Stand: Juli 2017). 2017. Adresse: <https://www.fachinfo.de>. Aufgerufen am: 11.09.2018.
8. Novo Nordisk A/S. Fachinformation Protaphane[®] (Stand: April 2018). 2018. Adresse: <http://www.fachinfo.de>. Aufgerufen am: 11.09.2018.
9. Eli Lilly Nederland B.V. Fachinformation Trulicity[®] (Stand: Juli 2018). 2018. Adresse: www.fachinfo.de. Aufgerufen am: 11.09.2018.
10. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 2014. Adresse: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2074/2014-10-16_AM-RL-XII_Insulin%20degludec_2014-05-01-D-109_BAnz.pdf. Aufgerufen am: 10.09.2018.
11. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 – Saxagliptin/Metformin (neues Anwendungsgebiet: in Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin und Sulfonylharnstoff)) 2018. Adresse: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3213/2018-02-01_AM-RL-XII_Saxagliptin_Metformin_D-306_BAnz.pdf. Aufgerufen am: 10.09.2018.
12. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII -Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Insulin degludec. Stand: 16.10.2014. 2014. Adresse: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2976/2014-10-16_AM-RL-XII_Insulin%20degludec_2014-05-01-D-109_TrG.pdf. Aufgerufen am: 03.09.2018.
13. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. Fachinformation Insuman[®] Basal, Insuman[®] Basal SoloStar[®] (Stand: April 2018). 2018. Adresse: <https://www.fachinfo.de>. Aufgerufen am: 11.09.2018.
14. 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.
15. infas Institut für angewandte Sozialwissenschaften GmbH, Prognos AG, Wissenschaftliches Institut der Ärzte Deutschlands (WIAD) gem. e. V. AOK Curaplan und "gut Dabei" der Knappschaft für Diabetes mellitus Typ 2 - bundesweite Gender-Auswertungen. 2013. Adresse: https://www.aok-gesundheitspartner.de/imperia/md/gpp/bund/dmp/evaluation/dm2_sept13/dm2_dmp_bericht_gender_b14.pdf. Aufgerufen am: 10.09.2018.
16. infas, Medical Netcare GmbH. Bericht der strukturierten Behandlungsprogramme der gesetzlichen Krankenkassen zum 31.12.2017 - Indikation Diabetes mellitus Typ 2. 2017. Adresse: https://www.g-ba.de/downloads/17-98-4439/2017-12-31_DMP-Evaluationsbericht_DM2.pdf. Aufgerufen am: 10.09.2018.
17. Bundesversicherungsamt. Zulassung der strukturierten Behandlungsprogramme (Disease Management Programme - DMP) durch das Bundesversicherungsamt (BVA). 2018. Adresse: <https://www.bundesversicherungsamt.de/weiteres/disease->

- [management-programme/zulassung-disease-management-programme-dmp.html#c207](#).
Aufgerufen am: 10.09.2018.
18. Heidemann C, Du Y, Schubert I, Rathmann W, Scheidt-Nave C. Prävalenz und zeitliche Entwicklung des bekannten Diabetes mellitus. Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz. 2013;56(5-6):668-77.
 19. Zok K. Versorgungsgeschehen aus der Versichertenperspektive. Ergebnisse einer Repräsentativ-Umfrage unter 3.000 GKV-Versicherten. WIdO-monitor. 2008;5(2):1-7.
 20. Graf C, Elkeles T, Kirschner W. Gibt es einen Selektionsbias im DMP Diabetes? Zeitschrift für Allgemeinmedizin. 2009;85(2):74-81.
 21. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (Größe in m, Gewicht in kg). Gliederungsmerkmale: Jahre, Deutschland, Alter, Geschlecht. 2018. Adresse: <http://www.gbe-bund.de/>. Aufgerufen am: 10.09.2018.
 22. Faber-Heinemann G, Hess E, Hess G, von Hübbenet J, Kaltheuner M, Krakow D, et al. Realität der Insulintherapie bei Typ-2-Diabetes: Daten aus 41 Schwerpunktpraxen. Diabetes, Stoffwechsel und Herz. 2008;5:357-61.
 23. GKV Spitzenverband. Festbetragsarzneimittel nach § 35 SGB V sortiert nach Arzneimittelname. Stand: 01.09.2018. 2018. Adresse: <https://www.dimdi.de/dynamic/downloads/arzneimittel/festbetrage/2018/festbetrage-20180901.pdf>. Aufgerufen am: 05.09.2018.
 24. Lauer-Taxe WEBAPO Infosystem. Preis-Info zu Dulaglutid, Empagliflozin und Liraglutid (Stand: 01. September 2018). 2018.
 25. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII –Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Insulin glargin/Lixisenatid. Vom 16. August 2018. 2018. Adresse: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5185/2018-08-16_AM-RL-XII_Insulin-glargin-Lixisenatid_D-346_TrG.pdf. Aufgerufen am: 05.09.2018.
 26. Vora J, Christensen T, Rana A, Bain SC. Insulin degludec versus insulin glargine in Type 1 and Type 2 diabetes: a meta-analysis of endpoints in phase 3a trials. Diabetes therapy : research, treatment and education of diabetes and related disorders. 2014;5:435-46.
 27. Siegmund T, Tentolouris N, Knudsen ST, Lapolla A, Prager R, Phan T-M, et al. A European, multicentre, retrospective, non-interventional study (EU-TREAT) of the effectiveness of insulin degludec after switching basal insulin in a population with type 1 or type 2 diabetes. Diabetes Obes Metab. 2017:1-9.
 28. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung Deutschlands bis 2060. 12. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung. 2009. Adresse: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Bevoelkerung/VorausberechnungBevoelkerung/BevoelkerungDeutschland2060Presse5124204099004.pdf?__blob=publicationFile. Aufgerufen am: 10.09.2018.
 29. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 8th Edition. Germany Country report 2017. 2017. Adresse: <http://reports.instantatlas.com/report/view/846e76122b5f476fa6ef09471965aedd/DEU>. Aufgerufen am: 07.09.2018.
 30. Kauer P. Gebührenordnung. 2018. Adresse: <https://pflagedienst-kauer.de/gebuehrenordnung/>. Aufgerufen am: 05.09.2018.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fach- und Gebrauchsinformation 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.

Nachfolgend finden sich die relevanten Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung aus der Fachinformation von Insulin degludec [1]:

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Dieses Arzneimittel ist ein Basalinsulin zur einmal täglichen tageszeitunabhängigen subkutanen Anwendung, vorzugsweise jeden Tag zur gleichen Tageszeit.

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

Bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 kann dieses Arzneimittel allein oder in einer Kombination mit oralen Antidiabetika, GLP-1-Rezeptoragonisten und Bolusinsulin angewendet werden (siehe Abschnitt 5.1).

Bei Diabetes mellitus Typ 1 muss Tresiba[®] mit kurz/schnell wirkendem Insulin kombiniert werden, um den mahlzeitenbezogenen Insulinbedarf zu decken.

Tresiba[®] muss entsprechend des Bedarfes des einzelnen Patienten dosiert werden. Es wird empfohlen, die Blutzuckereinstellung über eine Dosisanpassung anhand der Nüchternplasmaglukose zu optimieren.

Eine Anpassung der Dosis kann bei verstärkter körperlicher Aktivität, Änderung der Ernährungsgewohnheiten oder während Begleiterkrankungen notwendig sein.

Tresiba® 100 Einheiten/ml und Tresiba® 200 Einheiten/ml Injektionslösung im Fertigen

Tresiba® steht in zwei Stärken zur Verfügung. Bei beiden wird die benötigte Dosis in Einheiten eingestellt. Die Dosisschritte unterscheiden sich jedoch bei den beiden Stärken des Arzneimittels.

- Bei Tresiba® 100 Einheiten/ml kann pro Injektion eine Dosis von 1–80 Einheiten gegeben werden, einstellbar in Schritten von 1 Einheit.
- Bei Tresiba® 200 Einheiten/ml kann pro Injektion eine Dosis von 2–160 Einheiten gegeben werden, einstellbar in Schritten von 2 Einheiten. Die Dosis wird mit der Hälfte des Volumens von Basalinsulinarzneimitteln mit 100 Einheiten/ml erreicht.

Die Dosisanzeige zeigt unabhängig von der Stärke stets die Anzahl der Einheiten, daher darf bei der Umstellung eines Patienten auf eine neue Stärke **keine** Dosisumrechnung vorgenommen werden.

Flexibilität hinsichtlich des Dosierungszeitpunkts

Wenn die Anwendung zur gleichen Tageszeit nicht möglich ist, ermöglicht Tresiba® eine flexible Anpassung des Zeitpunkts der Anwendung (siehe Abschnitt 5.1). Es müssen immer mindestens 8 Stunden zwischen den Injektionen liegen. Es liegen keine klinischen Erfahrungen über die Flexibilität hinsichtlich des Dosierungszeitpunkts von Tresiba® bei Kindern und Jugendlichen vor.

Patienten, die eine Dosis vergessen haben, werden angewiesen, sich diese zu geben, sobald sie es bemerken und anschließend zu ihrem gewohnten einmal täglichen Dosierungsschema zurückzukehren.

AnfangsphasePatienten mit Diabetes mellitus Typ 2

Die empfohlene anfängliche Dosis pro Tag liegt bei 10 Einheiten. Anschließend sollte die Dosis individuell angepasst werden.

Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1

Tresiba® muss einmal täglich in Kombination mit mahlzeitenbezogenem Insulin angewendet werden und erfordert eine anschließende individuelle Anpassung der Dosis.

Umstellung von anderen Insulinarzneimitteln

Es wird eine engmaschige Überwachung des Blutzuckers während der Umstellung und in den nachfolgenden Wochen empfohlen. Dosis und Zeitpunkt der Gabe gleichzeitig angewendeter schnell oder kurz wirkender Insulinarzneimittel oder einer anderen begleitenden antidiabetischen Behandlung müssen eventuell angepasst werden.

Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2

Für Patienten mit Typ 2 Diabetes, die einmal täglich mit Basal-, Basal-Bolus-, Misch- oder selbst gemischtem Insulin behandelt werden, kann die Umstellung von Basalinsulin auf Tresiba® basierend auf der vorherigen Basalinsulindosis in Einheiten eins zu eins vorgenommen werden. Anschließend sollte die Dosis individuell angepasst werden.

Eine Dosisreduktion von 20 % basierend auf der vorherigen Basalinsulindosis, gefolgt von einer individuellen Dosisanpassung, sollte in Betracht gezogen werden, bei

- Umstellung von zweimal täglichem Basalinsulin auf Tresiba®
- Umstellung von Insulin glargin (300 Einheiten/ml) auf Tresiba®

Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1

Für Patienten mit Typ 1 Diabetes kann eine Dosisreduktion von 20 %, basierend auf der vorherigen Basalinsulindosis oder dem basalen Anteil einer kontinuierlichen Insulininfusionstherapie, in Betracht gezogen werden. Anschließend sollte die Dosis basierend auf der glykämischen Antwort individuell angepasst werden.

Anwendung von Tresiba® in Kombination mit GLP-1-Rezeptoragonisten bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2

Wenn Tresiba® zusätzlich zu GLP-1-Rezeptoragonisten gegeben wird, beträgt die empfohlene anfängliche Dosis pro Tag 10 Einheiten, gefolgt von einer individuellen Anpassung der Dosis.

Wenn GLP-1-Rezeptoragonisten zusätzlich zu Tresiba® gegeben werden, wird empfohlen, die Dosis von Tresiba® um 20 % zu reduzieren, um das Risiko einer Hypoglykämie zu minimieren. Anschließend sollte die Dosis individuell angepasst werden.

Spezielle Populationen

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre alt)

Tresiba® kann bei älteren Patienten angewendet werden. Die Überwachung des Blutzuckers muss intensiviert und die Insulindosis individuell angepasst werden (siehe Abschnitt 5.2).

Nieren- und Leberfunktionsstörungen

Tresiba® kann bei Patienten mit Nieren- und Leberfunktionsstörungen angewendet werden. Die Überwachung des Blutzuckers muss intensiviert und die Insulindosis individuell angepasst werden (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Es liegen keine klinischen Erfahrungen zur Anwendung dieses Arzneimittels bei Kindern unter 1 Jahr vor. Dieses Arzneimittel kann bei Jugendlichen und Kindern ab dem Alter von 1 Jahr angewendet werden (siehe Abschnitt 5.1). Wenn von Basalinsulin auf Tresiba® umgestellt wird, muss eine Dosisreduktion des Basal- und Bolusinsulins auf individueller Basis in Betracht gezogen werden, um das Risiko einer Hypoglykämie zu minimieren (siehe Abschnitt 4.4).

Art der Anwendung

Nur zur subkutanen Anwendung.

Tresiba® darf nicht intravenös angewendet werden, da dies zu schweren Hypoglykämien führen kann. Dieses Arzneimittel darf nicht intramuskulär angewendet werden, da dies die Resorption verändern könnte.

Dieses Arzneimittel darf nicht in Insulininfusionspumpen verwendet werden.

Tresiba® darf nicht aus der Patrone des Fertigpens in eine Spritze aufgezogen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Tresiba® wird subkutan in den Oberschenkel, den Oberarm oder die Bauchdecke injiziert. Die Injektionsstellen sind innerhalb des gewählten Bereichs stets zu wechseln, um das Risiko einer Lipodystrophie zu reduzieren.

Die Patienten müssen angewiesen werden, immer eine neue Nadel zu verwenden. Die Wiederverwendung von Nadeln eines Insulinpens erhöht das Risiko von verstopften Nadeln, was eine Unter- oder Überdosierung verursachen kann. Im Falle von verstopften Nadeln müssen Patienten den Anweisungen in der Bedienungsanleitung, die der Gebrauchsinformation angehängt ist, folgen (siehe Abschnitt 6.6).

Tresiba® 100 Einheiten/ml und Tresiba® 200 Einheiten/ml Injektionslösung im Fertigpen

Tresiba® wird in einem Fertigpen (FlexTouch®) geliefert, der für die Verwendung mit NovoFine® oder NovoTwist® Injektionsnadeln vorgesehen ist.

- Der Fertigpen mit 100 Einheiten/ml gibt 1–80 Einheiten in Schritten von 1 Einheit ab.
- Der Fertigpen mit 200 Einheiten/ml gibt 2–160 Einheiten in Schritten von 2 Einheiten ab.

Tresiba® 100 Einheiten/ml Injektionslösung in einer Patrone

Tresiba® wird in einer Patrone (Penfill®) geliefert, die zur Verwendung mit Insulininjektionssystemen von Novo Nordisk und mit NovoFine® oder NovoTwist® Injektionsnadeln vorgesehen ist.

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Hypoglykämie

Das Auslassen einer Mahlzeit oder ungeplante, anstrengende körperliche Aktivität kann zu einer Hypoglykämie führen.

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

Bei Kindern sollte darauf geachtet werden, dass die Insulindosis (speziell bei Basal-Bolus-Therapie) mit der Nahrungsaufnahme und den körperlichen Aktivitäten abgestimmt ist, um das Risiko einer Hypoglykämie zu minimieren.

Patienten, deren Blutzuckereinstellung sich beispielsweise durch eine intensivierete Insulintherapie deutlich verbessert hat, können die Warnsymptome einer Hypoglykämie verändert wahrnehmen und müssen dementsprechend beraten werden. Bei Patienten mit schon lange bestehendem Diabetes mellitus verschwinden möglicherweise die üblichen Warnsymptome.

Begleiterkrankungen, insbesondere Infektionen und Fieber, erhöhen in der Regel den Insulinbedarf des Patienten. Begleiterkrankungen der Nieren, Leber oder Erkrankungen mit Einfluss auf Nebennieren, Hirnanhang- oder Schilddrüse können eine Anpassung der Insulindosis erforderlich machen.

Wie bei anderen Basalinsulinarzneimitteln kann die länger anhaltende Wirkung von Tresiba® die Erholung von einer Hypoglykämie verzögern.

Hyperglykämie

In Situationen mit schwerer Hyperglykämie wird die Anwendung von schnell wirkendem Insulin empfohlen.

Eine unzureichende Dosierung und/oder das Unterbrechen der Therapie kann bei Patienten, die Insulin benötigen, zu Hyperglykämie und möglicherweise zu 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 gewöhnlich allmählich über Stunden bzw. Tage. Dazu gehören Durstgefühl, verstärkter Harndrang, Übelkeit, Erbrechen, Benommenheit, gerötete trockene Haut, Mundtrockenheit, Appetitlosigkeit sowie nach Aceton riechender Atem. Bei Diabetes mellitus Typ 1 können unbehandelte Hyperglykämien zu diabetischer Ketoazidose führen, die tödlich sein kann.

Umstellung von anderen Insulinarzneimitteln

Die Umstellung eines Patienten auf einen anderen Insulintyp, -hersteller oder eine andere Insulinmarke muss unter medizinischer Überwachung erfolgen und kann eine Veränderung der Dosis erforderlich machen.

Kombination von Pioglitazon und Insulinarzneimitteln

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 der Kombination von Pioglitazon und Tresiba® 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.

Augenerkrankungen

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

Vermeidung von Medikationsfehlern

Die Patienten müssen angewiesen werden, vor jeder Injektion immer das Insulin-Etikett zu überprüfen, um versehentliche Verwechslungen zwischen den beiden unterschiedlichen Stärken von Tresiba® und anderen Insulinarzneimitteln zu vermeiden.

Die Patienten müssen die eingestellten Einheiten auf der Dosisanzeige des Pens visuell überprüfen. Voraussetzung für eine Selbstinjektion durch den Patienten ist daher, dass dieser die Dosisanzeige auf dem Pen ablesen kann. Blinde oder sehbehinderte Patienten müssen aufgefordert werden, sich immer von einer gut sehenden Person helfen zu lassen, die im Umgang mit dem Insulininjektionsgerät geschult wurde.

Um Dosierungsfehler und eine potentielle Überdosierung zu vermeiden, dürfen Patienten und medizinisches 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 (siehe Abschnitt 6.6).

Insulin-Antikörper

Die Anwendung von Insulin kann die Bildung von Insulin-Antikörpern verursachen. In seltenen Fällen kann das Vorhandensein solcher Insulin-Antikörper eine Anpassung der Insulindosis zur Korrektur der Entwicklung von Hyper- oder Hypoglykämien erforderlich machen.

Natrium

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

Die folgenden Substanzen können den Insulinbedarf senken

Orale Antidiabetika, GLP-1-Rezeptoragonisten, Monoaminoxidasehemmer, Betarezeptorenblocker, Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer, Salicylate, anabole Steroide und Sulfonamide.

Die folgenden Substanzen können den Insulinbedarf erhöhen

Orale Kontrazeptiva, Thiazide, Glucocorticoide, Schilddrüsenhormone, Sympathomimetika, Wachstumshormon und Danazol.

Betarezeptorenblocker können die Symptome einer Hypoglykämie verschleiern.

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

Alkohol kann die blutzuckersenkende Wirkung von Insulin verstärken oder verringern.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine klinischen Erfahrungen über die Anwendung von Tresiba® bei Schwangeren vor.

Tierexperimentelle Reproduktionsstudien haben hinsichtlich der Embryotoxizität und Teratogenität keinen Unterschied zwischen Insulin degludec und Humaninsulin gezeigt.

Generell sollten Frauen mit Diabetes, die eine Schwangerschaft planen bzw. bereits schwanger sind, intensiver überwacht und die Blutzuckerkontrolle sollte intensiviert werden. Im ersten Trimenon nimmt gewöhnlich der Insulinbedarf ab, steigt aber anschließend im Verlauf des zweiten und dritten Trimenons wieder an. Nach der Entbindung kehrt der Insulinbedarf gewöhnlich schnell wieder auf das Niveau vor der Schwangerschaft zurück.

Stillzeit

Es liegen keine klinischen Erfahrungen über die Anwendung von Tresiba® während der Stillzeit vor. Bei Ratten ging Insulin degludec in die Milch über; die Konzentration in der Milch war jedoch geringer als im Plasma.

Es ist nicht bekannt, ob Insulin degludec beim Menschen in die Muttermilch übergeht. Es wird angenommen, dass keine Auswirkungen auf den Stoffwechsel des gestillten Neugeborenen/Säuglings bestehen.

Fertilität

Tierexperimentelle Reproduktionsstudien haben bei Insulin degludec keine Auswirkungen auf die Fertilität gezeigt.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Dieses Arzneimittel hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Eine Hypoglykämie kann jedoch die Konzentrations- und Reaktionsfähigkeit eines Patienten herabsetzen. Dies kann in Situationen, in denen diese Fähigkeiten von besonderer Bedeutung sind (z. B. beim Fahren eines Autos oder beim Bedienen von Maschinen) ein Risiko darstellen.

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

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die während der Behandlung am häufigsten gemeldete Nebenwirkung ist Hypoglykämie (siehe Abschnitt „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen“ unten).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die unten dargestellten Nebenwirkungen basieren auf Daten aus klinischen Studien und sind nach Systemorganklassen gemäß MedDRA-Datenbank aufgeführt. Die Häufigkeiten sind nach der folgenden Konvention definiert: Sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Erkrankungen des Immunsystems	Selten	Überempfindlichkeit Urtikaria
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Sehr häufig	Hypoglykämie
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Gelegentlich	Lipodystrophie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig	Reaktionen an der Injektionsstelle
	Gelegentlich	Peripheres Ödem

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Erkrankungen des Immunsystems

Bei der Anwendung von Insulinpräparaten kann es zu allergischen Reaktionen kommen. Allergische Sofortreaktionen auf das Insulin selbst oder die sonstigen Bestandteile können lebensbedrohlich sein.

Bei der Anwendung von Tresiba® wurden selten Fälle von Überempfindlichkeit (manifestiert durch Anschwellen der Zunge und Lippen, Diarrhoe, Übelkeit, Müdigkeit und Juckreiz) und Urtikaria gemeldet.

Hypoglykämie

Hypoglykämie kann auftreten, wenn die Insulindosis in Relation zum Insulinbedarf zu hoch ist. 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. Diese können sein: kalter Schweiß, kalte blasse Haut, Ermattung, Nervosität oder Zittern, Angstgefühle, ungewöhnliche Müdigkeit oder Schwäche, Verwirrung, Konzentrationsschwierigkeiten, Benommenheit, Heißhunger, Sehstörungen, Kopfschmerzen, Übelkeit und Herzklopfen.

Lipodystrophie

Lipodystrophie (einschließlich Lipohypertrophie, Lipatrophie) kann an der Injektionsstelle auftreten. Das kontinuierliche Wechseln der Injektionsstelle innerhalb des bestimmten Injektionsbereiches kann dabei helfen, das Risiko zu reduzieren, diese Reaktionen zu entwickeln.

Reaktionen an der Injektionsstelle

Bei Patienten, die mit Tresiba® behandelt wurden, traten Reaktionen an der Injektionsstelle (einschließlich Hämatomen, Schmerzen, Hämorrhagien, Erythemen, Knötchen, Schwellungen, Verfärbungen, Juckreiz, Wärme und Ablagerungen an der Injektionsstelle) auf. Diese Reaktionen sind in der Regel leicht und vorübergehend und verschwinden normalerweise im Laufe der Behandlung.

Kinder und Jugendliche

Tresiba® wurde bei Kindern und Jugendlichen im Alter von bis zu 18 Jahren angewendet, um die pharmakokinetischen Eigenschaften zu untersuchen (siehe Abschnitt 5.2). Die Sicherheit und Wirksamkeit bei Kindern und Jugendlichen wurden in einer Langzeitstudie bei Kindern im Alter von 1 bis unter 18 Jahren gezeigt. Die Häufigkeit, Art und Schwere der Nebenwirkungen bei Kindern und Jugendlichen weisen nicht auf Unterschiede zu den Erfahrungen in der Gesamtbevölkerung mit Diabetes hin (siehe Abschnitt 5.1).

Andere spezielle Populationen

Basierend auf den Ergebnissen aus klinischen Studien weisen Häufigkeit, Art und Schwere der beobachteten Nebenwirkungen bei älteren Patienten und Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörungen nicht auf einen Unterschied zu den allgemeinen Erfahrungen in der Gesamtbevölkerung hin.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 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 Hypoglykämien können durch orale Gabe von Glucose bzw. anderen zuckerhaltigen Lebensmitteln behandelt werden. Der Patient sollte deshalb immer glucosehaltige Lebensmittel bei sich haben.
- Schwere Hypoglykämien, bei denen sich der Patient nicht selbst helfen kann, können mit intramuskulärer oder subkutaner Injektion von Glucagon (0,5 bis 1 mg), die von einer geschulten Person gegeben wird, oder der intravenösen Gabe von Glucose durch einen Arzt behandelt werden. Spricht der Patient nicht innerhalb von 10 bis 15 Minuten auf Glucagon an, ist Glucose intravenös zu geben. Sobald der Patient wieder bei Bewusstsein ist, empfiehlt sich die orale Gabe von Kohlenhydraten, um einen Rückfall zu vermeiden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antidiabetika. Insuline und Analoga zur Injektion, lang wirkend. ATC-Code: A10AE06.

Wirkmechanismus

Insulin degludec bindet spezifisch an den humanen Insulinrezeptor und führt zur selben pharmakologischen Wirkung wie Humaninsulin.

Die blutzuckersenkende Wirkung von Insulin beruht auf der verstärkten Aufnahme von Glucose nach Bindung von Insulin an Insulinrezeptoren in Muskel- und Fettzellen und der gleichzeitigen Hemmung der Freisetzung von Glucose aus der Leber.

Pharmakodynamische Wirkungen

Tresiba® ist ein Basalinsulin, welches bei der subkutanen Injektion lösliche Multihexamere bildet. Dadurch entsteht ein Depot, aus dem langsam und gleichmäßig Insulin degludec in den Blutkreislauf resorbiert wird, wodurch eine flache und stabile blutzuckersenkende Wirkung von Tresiba® entsteht (siehe Abbildung 1). Während eines Zeitraums von 24 Stunden war unter der einmal täglichen Gabe die blutzuckersenkende Wirkung von Tresiba®, im Gegensatz zu Insulin glargin, gleichmäßig zwischen den ersten und zweiten 12 Stunden verteilt ($AUC_{GIR, 0-12 \text{ Std., SS}}/AUC_{GIR, \text{gesamt, SS}} = 0,5$).

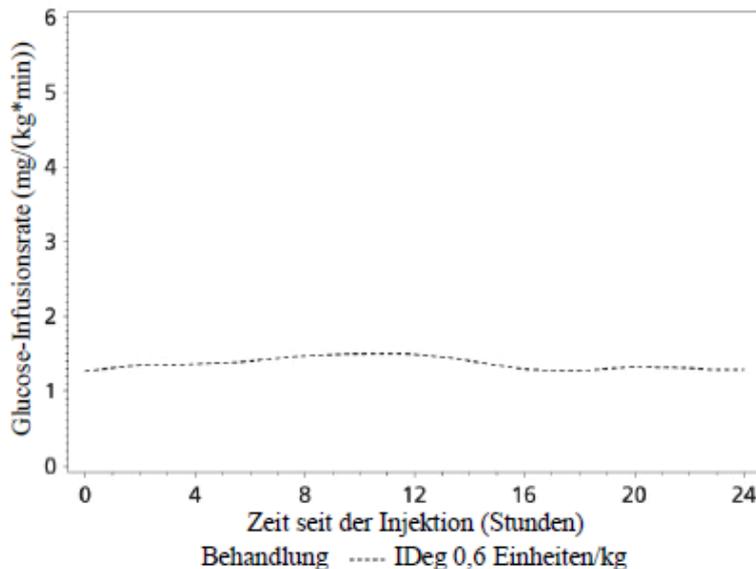


Abbildung 1 Profil der Glucose-Infusionsrate, geglättet, Steady State - Profile im Mittel 0-24 Stunden - IDeg 100 Einheiten/ml 0,6 Einheiten/kg - Studie 1987

Die Wirkdauer von Tresiba® liegt über 42 Stunden hinaus im therapeutischen Dosierungsbereich.

Der Steady State wird nach 2 – 3 Tagen der Anwendung erreicht.

Die blutzuckersenkende Wirkung von Insulin degludec im Steady State zeigt eine viermal niedrigere tägliche Variabilität hinsichtlich der Variationskoeffizienten (VK) für die blutzuckersenkende Wirkung innerhalb von 0-24 Stunden ($AUC_{GIR, \tau, SS}$) und 2-24 Stunden ($AUC_{GIR, 2-24 \text{ Std., SS}}$) im Vergleich zu Insulin glargin, siehe Tabelle 1.

Tabelle 1 Intra-individuelle Variabilität (von Tag zu Tag) der blutzuckersenkenden Wirkung von Tresiba® und Insulin glargin im Steady State bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1

	Insulin degludec (N26) (VK %)	Insulin glargin (100 Einheiten/ml) (N27) (VK %)
Intra-individuelle Variabilität bei der blutzuckersenkenden Wirkung während eines Dosisintervalls ($AUC_{GIR, \tau, SS}$)	20	82
Intra-individuelle Variabilität bei der blutzuckersenkenden Wirkung von 2 bis 24 Stunden ($AUC_{GIR, 2-24 Std., SS}$)	22	92

VK: Intra-individueller Variationskoeffizient in %

SS: Steady State

$AUC_{GIR, 2-24 Std.}$: metabolische Wirkung in den letzten 22 Stunden des Dosisintervalls (d. h. nicht von intravenöser Insulingabe während der Run-in-Phase der Clamp-Studie beeinflusst).

Die blutzuckersenkende Gesamtwirkung von Tresiba® steigt bei höheren Dosen linear an.

Die blutzuckersenkende Gesamtwirkung ist bei Tresiba® 100 Einheiten/ml und 200 Einheiten/ml nach Anwendung der gleichen Dosis der beiden Arzneimittel vergleichbar.

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach der subkutanen Injektion formen sich lösliche und stabile Multihexamere, die ein Insulindepot im subkutanen Gewebe bilden. Die Insulin degludec-Monomere lösen sich graduell von den Multihexameren ab, was zu einer langsamen und gleichmäßigen Abgabe von Insulin degludec in den Blutkreislauf führt.

Der Steady State in der Serumkonzentration wird bei täglicher Gabe von Tresiba® nach 2 bis 3 Tagen erreicht.

Während eines Zeitraums von 24 Stunden bei der einmal täglichen Gabe war die Exposition von Insulin degludec gleichmäßig zwischen den ersten und zweiten 12 Stunden verteilt. Das Verhältnis von $AUC_{GIR, 0-12 Std., SS}$ zu $AUC_{GIR, \tau, SS}$ betrug 0,5.

Verteilung

Die Affinität von Insulin degludec zu Serumalbumin entspricht einer Plasmaproteinbindung von > 99 % in menschlichem Plasma.

Biotransformation

Der Abbau von Insulin degludec erfolgt ähnlich dem von Humaninsulin. Alle gebildeten Metaboliten sind inaktiv.

Elimination

Die Halbwertszeit nach subkutaner Injektion von Tresiba[®] wird durch die Resorptionsrate aus dem subkutanen Gewebe bestimmt. Die Halbwertszeit von Tresiba[®] liegt unabhängig von der Dosis bei etwa 25 Stunden.

Linearität

Nach subkutaner Gabe im therapeutischen Dosierungsbereich wird eine Proportionalität zur Dosis der Gesamtexposition beobachtet. Im direkten Vergleich werden die Anforderungen für Bioäquivalenz von Tresiba[®] 100 Einheiten/ml und Tresiba[®] 200 Einheiten/ml erfüllt (basierend auf $AUC_{IDeg, \tau, SS}$ und $C_{max, IDeg, SS}$).

Geschlecht

Bei den pharmakokinetischen Eigenschaften dieses Arzneimittels gibt es keinen Unterschied zwischen den Geschlechtern.

Ältere Patienten, verschiedene ethnische Herkunft, Nieren- und Leberfunktionsstörungen

Es gibt keinen Unterschied in der Pharmakokinetik von Insulin degludec zwischen älteren und jüngeren erwachsenen Patienten, Patienten verschiedener ethnischer Herkunft oder zwischen gesunden Probanden und Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörungen.

Kinder und Jugendliche

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Insulin degludec bei Kindern (1-11 Jahre) und Jugendlichen (12-18 Jahre) waren im Steady State mit denen vergleichbar, die bei Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 1 beobachtet wurden. Die Gesamtexposition nach der Anwendung einer Einzeldosis Insulin degludec war bei Kindern und Jugendlichen jedoch höher als bei Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 1.

6.2 Inkompatibilitäten

Dieses Arzneimittel darf nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

Stoffe, die zu Tresiba[®] hinzugefügt werden, können zum Abbau von Insulin degludec führen.

Tresiba[®] darf nicht zu Infusionsflüssigkeiten hinzugefügt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

30 Monate.

Tresiba® 100 Einheiten/ml Injektionslösung im Fertigpen

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

Tresiba® 200 Einheiten/ml Injektionslösung im Fertigpen

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

Tresiba® 100 Einheiten/ml Injektionslösung in einer Patrone

Nach dem ersten Öffnen oder bei Verwendung als Ersatz darf das Arzneimittel maximal 8 Wochen gelagert werden. Nicht über 30°C lagern. Nicht im Kühlschrank lagern. Die Patronen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die AufbewahrungTresiba® 100 Einheiten/ml Injektionslösung im Fertigpen

Vor der ersten Anwendung:

Im Kühlschrank lagern (2°C – 8°C). Nicht einfrieren. Vom Kühlaggregat fernhalten. Die Kappe auf dem Pen aufgesetzt lassen, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Tresiba® 200 Einheiten/ml Injektionslösung im Fertigpen

Vor der ersten Anwendung:

Im Kühlschrank lagern (2°C – 8°C). Nicht einfrieren. Vom Kühlaggregat fernhalten. Die Kappe auf dem Pen aufgesetzt lassen, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Tresiba® 100 Einheiten/ml Injektionslösung in einer Patrone

Vor der ersten Anwendung:

Im Kühlschrank lagern (2°C – 8°C). Nicht einfrieren. Vom Kühlaggregat fernhalten. Die Patronen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen. Aufbewahrungsbedingungen nach Anbruch des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Dieses Arzneimittel darf nur von einer Person verwendet werden. Es darf nicht wieder aufgefüllt werden.

Tresiba® darf nicht verwendet werden, wenn die Lösung nicht klar und farblos aussieht. Einmal gefrorenes Tresiba® darf nicht mehr verwendet werden.

Vor jeder Verwendung muss immer eine neue Nadel aufgesetzt werden. Nadeln dürfen nicht wiederverwendet werden. Der Patient muss die Nadel nach jeder Injektion entsorgen.

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

Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen. Eine genaue Bedienungsanleitung finden Sie in der Packungsbeilage.

Tresiba® im Fertigpen ist in zwei Stärken erhältlich. „Tresiba® 100 Einheiten/ml“ oder „Tresiba® 200 Einheiten/ml“ ist eindeutig auf dem Pen-Etikett und der Packung angegeben.

Tresiba® 100 Einheiten/ml Injektionslösung im Fertigpen

Tresiba® 100 Einheiten/ml Packung und Etikett sind hellgrün.

Der Fertigpen (FlexTouch®) ist für die Verwendung mit NovoFine®/NovoTwist® Injektionsnadeln mit einer Länge von bis zu 8 mm vorgesehen.

Er gibt 1–80 Einheiten in Schritten von 1 Einheit ab. Die dem Fertigpen beiliegende detaillierte Bedienungsanleitung muss befolgt werden.

Tresiba® 200 Einheiten/ml Injektionslösung im Fertigpen

Tresiba® 200 Einheiten/ml Packung und Etikett sind dunkelgrün mit Streifen und einem roten Feld, das die Stärke der Formulierung hervorhebt.

Der Fertigpen (FlexTouch®) ist für die Verwendung mit NovoFine®/NovoTwist® Injektionsnadeln mit einer Länge von bis zu 8 mm vorgesehen.

Er gibt 2-160 Einheiten in Schritten von 2 Einheiten ab. Die dem Fertigpen beiliegende detaillierte Bedienungsanleitung muss befolgt werden.

Tresiba® 100 Einheiten/ml Injektionslösung in einer Patrone

Die Patrone (Penfill) ist für die Verwendung mit Injektionssystemen von Novo Nordisk (mehrfach verwendbare Injektionssysteme, nicht in der Packung enthalten) und mit NovoFine®/NovoTwist® Injektionsnadeln mit einer Länge von bis zu 8 mm vorgesehen. Die dem Injektionssystem beiliegende detaillierte Bedienungsanleitung muss befolgt werden.

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

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen sind keine abweichenden Anforderungen als die zuvor genannten bekannt.

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.

Dem European Public Assessment Report (EPAR) [2] können folgende Angaben entnommen werden:

Anhang II B. Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

Anhang II C. Sonstige Bedingungen und Auflagen der Genehmigung für das Inverkehrbringen

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte (Periodic Safety Update Report (PSUR))**

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (European Reference Dates and Frequency (EURD-Liste)) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

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

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen sind keine abweichenden Anforderungen als die zuvor genannten bekannt.

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.

Dem EPAR [2] können folgende Angaben entnommen werden:

Anhang II D. Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels

• Risikomanagement-Plan (Risk-Management-Plan (RMP))

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2. der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

• Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen hat vor der Markteinführung allen Ärzten und medizinischem Fachpersonal, von denen erwartet wird, dass sie in die Behandlung und dem Management von Diabetespatienten involviert sein werden und allen Apothekern, von denen erwartet wird, dass sie Tresiba[®] abgeben werden, ein Schulungspaket zur Verfügung zu stellen.

Ziel des Schulungspaketes ist es, das Bewusstsein über die Einführung einer neuen Insulinstärke in den europäischen Markt zu erhöhen und die wesentlichen Unterschiede im Aussehen der Packungen sowie der Fertigungs zu beschreiben, um das Risiko von Medikationsfehlern und Verwechslungen zwischen den beiden verschiedenen Stärken von Tresiba[®] zu minimieren.

Das Schulungspaket soll Folgendes enthalten

- Direkt an das medizinische Fachpersonal adressiertes Informationsschreiben wie unten beschrieben
- die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels sowie die Packungsbeilage
- Poster, die in Apotheken/diabetischen Einrichtungen angebracht werden sollen
- Patientenbroschüren.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss sicherstellen, dass das medizinische Fachpersonal darüber informiert ist, dass alle Patienten, denen Tresiba® verschrieben wurde, eine Patientenbroschüre erhalten und vor der Verschreibung bzw. der Abgabe von Tresiba® in der korrekten Anwendung des Fertigpens geschult werden müssen.

Das Poster für Apotheken und diabetische Einrichtungen hat die folgenden Schlüsselemente zu enthalten:

- dass Tresiba® in 2 Stärken erhältlich ist
- wesentliche Unterschiede im Aussehen der Packungen und der Fertigpens
- bei der Verschreibung sicherzustellen, dass auf dem Rezept die korrekte Stärke erwähnt ist
- vor der Abgabe immer das Insulin-Etikett zu überprüfen, um sicherzustellen, dass die korrekte Stärke an den Patienten abgegeben wird
- immer vor jeder Injektion das Insulin-Etikett zu überprüfen, um versehentliche Verwechslungen zwischen den beiden verschiedenen Stärken von Tresiba® zu vermeiden
- nicht außerhalb des Fertigpens anwenden (z.B. Spritzen)
- Melden von Medikationsfehlern und jeglichen Nebenwirkungen.

Die Patientenbroschüre hat die folgenden Schlüsselemente zu enthalten:

- dass Tresiba® in 2 Stärken erhältlich ist
- wesentliche Unterschiede im Aussehen der Packungen und der Fertigpens
- immer vor jeder Injektion das Insulin-Etikett zu überprüfen, um versehentliche Verwechslungen zwischen den beiden verschiedenen Stärken von Tresiba® zu vermeiden
- Blinde oder sehbehinderte Patienten müssen aufgefordert werden, sich immer von einer gut sehenden Person helfen/assistieren zu lassen, die im Umgang mit dem Insulininjektionsgerät geschult wurde
- immer die Dosisanzeige und die Dosismarkierung zu verwenden, um die Dosis zu wählen. Die Dosis darf nicht durch Zählen der Penklicks eingestellt werden.
- die eingestellten Einheiten zu überprüfen, bevor Insulin injiziert wird

- Die Dosisanzeige zeigt die Zahl der Einheiten unabhängig von der Stärke, daher darf keine Umrechnung der Dosis erfolgen
- Melden von Medikationsfehlern und jeglichen Nebenwirkungen.

Der Inhaber der Genehmigung zum Inverkehrbringen hat den finalen Text des direkt an das medizinische Fachpersonal adressierten Informationsschreibens und den Inhalt der Patientenbroschüre zusammen mit dem Kommunikationsplan mit der nationalen Zulassungsbehörde in jedem Mitgliedsstaat vor der Versendung des Schulungspaketes im betreffenden Mitgliedsstaat abzustimmen.

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

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen sind keine abweichenden Anforderungen als die zuvor genannten bekannt.

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.

Zu Insulin degludec lagen zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung drei EPARs vor [3-5]. Im hiervon aktuellsten [5] ist keine Zusammenfassung des RMP der Europäischen Union (EU) vorhanden, weshalb auf die entsprechende Tabelle im den nächstaktuellen EPAR [4] zurückgegriffen wird.

Tabelle 3-22: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Hypoglykämie	SmPC Warnhinweis in Abschnitt 4.4. Potenzielle mit Insulin in Wechselwirkung stehende Arzneimittel in Abschnitt 4.5 aufgelistet. Als Nebenwirkung in Abschnitt 4.8 aufgelistet. Warnhinweis in Abschnitt 4.9 und Anweisung, was im Fall einer Überdosierung zu tun ist.	Keine

Sicherheitsbedenken	Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Immunogenität-bezogene Ereignisse (allergische Reaktionen)	<p>SmPC</p> <p>Gegenanzeigen für die Anwendung in Abschnitt 4.3</p> <p>Als Nebenwirkung in Abschnitt 4.8 aufgelistet.</p>	Keine
Medikationsfehler aufgrund von Verwechslung zwischen Basal- und Bolusinsulin	<p>Produktdifferenzierungsstrategie berücksichtigt Handelsname, Etikettentext, Farb-Branding des Kartons, Behälteretikett und Patronenhalter, als auch taktile Elemente auf dem Insulin Pen-Druckknopf (Appendix 11A–D in Tabelle 7-1).</p> <p>SmPC</p> <p>Warnhinweis in Abschnitt 4.4 zur Überprüfung des Insulins und der Dosis vor der Injektion.</p> <p>Beschrieben als eine besondere Vorsichtsmaßnahme in der Patienteninformation:</p> <p>Spezifische Information zur Anwendung und Überprüfung der Dosis der FlexTouch® Pens mit 100 Einheiten/mL und 200 Einheiten/mL.</p>	Keine
Medikationsfehler aufgrund Verwechslung der verschiedenen Konzentrationen von Tresiba®	<p>Produktdifferenzierungsstrategie berücksichtigt Handelsname, Etikettentext, Farb-Branding des Kartons, Behälteretikett und Patronenhalter, als auch taktile Elemente auf dem Insulin Pen-Druckknopf (Appendix 11A–D in Tabelle 7-1).</p> <p>SmPC</p> <p>Die zwei verschiedenen Stärken sind in Abschnitt 4.2 beschrieben. Aufgeführt in Abschnitt 4.4.</p> <p>Patienteninformation</p> <p>Spezifische Information zur Anwendung und Überprüfung der Dosis der FlexTouch® Pens für jede Stärke.</p>	Direkte Kommunikation mit Fachkräften des Gesundheitswesens, Poster zum Aushang in Apotheken/ Diabetesabteilungen und ein Patientenaufklärungsbroschüre um auf die zwei verschiedenen Stärken hinzuweisen und Elemente der Produktdifferenzierung; siehe Tabelle 5-4 und Appendix 11A-11D in Tabelle 7-1.
Immunologische Ereignisse – Bildung neutralisierender Insulin-Antikörper	<p>SmPC</p> <p>Aufgeführt in Abschnitt 4.4.</p>	Keine

Sicherheitsbedenken	Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Schwangere und stillende Frauen	SmPC In Abschnitt 4.6, ist das Fehlen klinischer Erfahrungen mit Tresiba® bei Schwangeren oder während der Stillzeit beschrieben. Ergebnisse von nicht-klinischen Studien sind beschrieben.	Keine
Kinder und Jugendliche < 18 Jahre	SmPC In Abschnitt 4.2 wird beschrieben, dass die Sicherheit und Wirksamkeit von Tresiba® bei Kindern und Jugendlichen < 18 Jahre noch nicht nachgewiesen wurde. ⁹ Aufgeführt in Abschnitt 4.8. ⁹ Die bisherigen Erkenntnisse über die pharmakokinetischen Eigenschaften von Tresiba® bei 6 bis 12 und 12 bis 17-Jährigen werden in Abschnitt 5.2 zusammengefasst.	Keine
Leberfunktionsstörung	SmPC Anwendung bei Patienten mit Leberfunktionsstörung beschrieben in Abschnitt 4.2. In Abschnitt 4.8 wird beschrieben, dass es keinen Unterschied bezüglich der Häufigkeit, Art und Schwere der Nebenwirkungen bei Patienten mit Leberfunktionsstörung im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung gibt. Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Tresiba® bei Patienten mit Leberfunktionsstörung sind in Abschnitt 5.2 beschrieben.	Keine
Moderate und schwere Nierenfunktionsstörung	SmPC Anwendung bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung beschrieben in Abschnitt 4.2. In Abschnitt 4.8 wird beschrieben, dass es keinen Unterschied bezüglich der Häufigkeit, Art und Schwere der Nebenwirkungen bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung im Vergleich zur	Keine

⁹ Die Zulassung von Insulin degludec umfasst seit dem 18.12.2014 auch die Behandlung von Jugendlichen und Kindern ab dem Alter von 1 Jahr [6].

Sicherheitsbedenken	Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	Allgemeinbevölkerung gibt. Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Tresiba® bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung sind in Abschnitt 5.2 beschrieben.	
Ältere Patienten (> 75 Jahre) mit Diabetes mellitus Typ 1	SmPC Anwendung bei älteren Patienten beschrieben in Abschnitt 4.2. In Abschnitt 4.8 wird beschrieben, dass es keinen Unterschied bezüglich der Häufigkeit, Art und Schwere der Nebenwirkungen bei älteren Patienten im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung gibt. Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Tresiba® bei älteren Patienten sind in Abschnitt 5.2 beschrieben.	Keine
Quelle: [4]		

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

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen sind keine abweichenden Anforderungen als die zuvor genannten bekannt.

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.

Gegenwärtig sind keine weiteren, als die bereits oben dargestellten, Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung bekannt.

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

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen sind keine abweichenden Anforderungen als die zuvor genannten bekannt.

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.

Die Angaben basieren auf der Fachinformation und dem EPAR einschließlich seiner Anhänge.

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. 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.
2. European Medicines Agency. Tresiba: EPAR - Product information. 2018. Adresse: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/tresiba-epar-product-information_de.pdf. Aufgerufen am: 22.11.2018.
3. European Medicines Agency. CHMP assessment report. Tresiba. International non-proprietary name: insulin degludec (20. September 2012). 2012. Adresse: https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/tresiba-epar-public-assessment-report_en.pdf. Aufgerufen am: 22.11.2018.
4. European Medicines Agency. Assessment report. Tresiba. International non-proprietary name: insulin degludec (20. März 2014). 2014. Adresse: https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/tresiba-h-c-2498-ii-0006-epar-assessment-report-variation_en.pdf. Aufgerufen am: 22.11.2018.
5. European Medicines Agency. Assessment report. Tresiba. International non-proprietary name: INSULIN DEGLUDEC (18. Dezember 2014). 2014. Adresse: https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/tresiba-h-c-2498-ii-0011-epar-assessment-report-variation_en.pdf. Aufgerufen am: 22.11.2018.
6. European Medicines Agency. Summary of opinion (post authorisation): Tresiba - insulin degludec. 2014. Adresse: https://www.ema.europa.eu/documents/smop/chmp-post-authorisation-summary-positive-opinion-tresiba_en.pdf. Aufgerufen am: 22.11.2018.