

# **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*Insulin degludec (Tresiba<sup>®</sup>)*

Novo Nordisk Pharma GmbH

## **Modul 3A**

*Zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei  
Erwachsenen in der Monotherapie*

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

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>5</b>
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	10
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	11
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	12
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1 .....	14
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1 .....	15
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen .....	16
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	16
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung .....	26
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland .....	53
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	65
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	66
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2 .....	67
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	70
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	82
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	82
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	84
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	87
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen .....	89
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten .....	92
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	93
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3 .....	95
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	96
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	99
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation .....	99
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen .....	109
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels .....	112
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan .....	113
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	121
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4 .....	121
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	121

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 3-1: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	65
Tabelle 3-2: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel) .....	67
Tabelle 3-3: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	83
Tabelle 3-4: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	84
Tabelle 3-5: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	85
Tabelle 3-6: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	87
Tabelle 3-7: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	89
Tabelle 3-8: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit .....	90
Tabelle 3-9: 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) .....	91
Tabelle 3-10: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	92

**Verzeichnis zusätzlicher Tabellen:**

	<b>Seite</b>
Tabelle 3-A: Zugelassene Anwendungsgebiete und zweckmäßige Vergleichstherapien .....	12
Tabelle 3-B: Manifestationsfördernde Faktoren des Diabetes mellitus Typ 2.....	17
Tabelle 3-C: Odds Ratios/relative Risiken für Komplikationen von Patienten mit Diabetes mellitus im Vergleich zu Patienten ohne Diabetes mellitus bzw. zur Normalbevölkerung.....	19
Tabelle 3-D: Anamnese und klinische Untersuchungen bei Menschen mit Diabetes mellitus Typ 2.....	20
Tabelle 3-E Hypoglykämie-Definitionen in Novo Nordisk–Studien und in IQWiG-Bewertungen im Vergleich mit den Definitionen der ADA/Endocrine Society .....	28
Tabelle 3-F: Vergleichbare HbA <sub>1c</sub> -Reduzierung und geringeres Risiko von Hypoglykämien bei Insulin degludec gegenüber Insulin glargin.....	47
Tabelle 3-G: Prävalenz des Diabetes mellitus in Deutschland im Jahr 2011 nach der IDF ....	53

Tabelle 3-H: Prävalenz des Diabetes mellitus in Deutschland: Ergebnisse der identifizierten Studien .....	54
Tabelle 3-I: Inzidenz des Diabetes mellitus in Deutschland .....	61
Tabelle 3-J: Prävalenz des bekannten und unerkannten Diabetes mellitus in Deutschland im Vergleich .....	62
Tabelle 3-K: Prävalenz des Diabetes mellitus in Deutschland im Jahr 2011 und 2030 nach der IDF .....	63
Tabelle 3-L: Mittelfristige Entwicklung der Prävalenz des Diabetes mellitus in Deutschland nach der IDF .....	63
Tabelle 3-M: Suchstrategie zur Epidemiologie des Diabetes mellitus Typ 2 .....	69
Tabelle 3-N: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) nach Fachinformationen .....	86
Tabelle 3-O: Erwartete Entwicklung der Zahl der mit Insulin degludec behandelten GKV-Patienten insgesamt und im Anwendungsgebiet A (26) .....	94
Tabelle 3-P: Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans (3) .....	114

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Algorithmus zur Diagnose eines Diabetes mellitus Typ 2.....	21
Abbildung 2: Medikamentöse Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 .....	25
Abbildung 3: Lebensqualität in Abhängigkeit von Auftreten und Schwere von Hypoglykämien .....	39
Abbildung 4: Profil der Glucose-Infusionsrate, geglättet, Steady State-Profil im Mittel 0-24 Stunden - Insulin degludec 100 Einheiten/ml 0,6 Einheiten/kg - Studie 1987 .....	42
Abbildung 5: Tägliche Variabilität von Insulin degludec (IDeg) im Vergleich zu Insulin glargin (IGlar) (99).....	43
Abbildung 6: Reduzierung des HbA <sub>1c</sub> bei Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2 über 52 Wochen, IDeg: Insulin degludec, IGlar: Insulin glargin (Quellen: 1 (100), 2 (105)) .....	45
Abbildung 7: Verbesserte gesundheitsbezogene Lebensqualität bei insulinnaiven Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 (120). SF-36: Short Form-36; SE: Standard Error.....	50
Abbildung 8: Forrest-Plots des meta-analytischen Vergleichs der täglichen Insulindosis von Insulin degludec und Insulin glargin bei T1DM- und insulinnaiven T2DM-Patienten ....	51

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ACE	Angiotensin-Converting-Enzyme
ADA	American Diabetes Association
ADVANCE	Action in Diabetes and Vascular disease: preterAx and diamicroN-MR Controlled Evaluation
AkdÄ	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
AMPreisV	Arzneimittelpreisverordnung
AOK	Allgemeine Ortskrankenkasse
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemische Klassifikation
AUC	Area under the curve
BGS	Bundes-Gesundheitssurvey
BMI	Body Mass Index
CDA	Canadian Diabetes Association
CGMS	Kontinuierliche Blutglucosemessungen
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use/Ausschuss für Humanarzneimittel
CSII	Kontinuierliche subkutane Insulin-Infusion
CT	Konventionelle Insulintherapie
DAWN	Diabetes-Ansichten, Wünsche und Nöte
DDD	Defined Daily Dose
DDG	Deutsche Diabetes Gesellschaft
DDR	Deutsche Demokratische Republik
DEGAM	Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin
DEGS1	Erste Welle der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland
DETECT	Diabetes Cardiovascular Risk Evaluation: Targets and Essential Data for Commitment of Treatment
DGIM	Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin
Diab-Core	Diabetes – Collaborative Research of Epidemiologic Studies
DiaRegis	Diabetes Registry
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DMP	Disease-Management-Programm

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
DPP-IV	Dipeptidylpeptidase-IV
DSUR	Development Safety Update Report
E	Einheit
EASD	European Association for the Study of Diabetes
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
EQ-5D	EuroQoL-5D
EU	Europäische Union
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEDA	Gesundheit in Deutschland aktuell
GEMCAS	German Metabolic and Cardiovascular Risk Project
GIR	Glucose Infusion Rate
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GLP-1	Glucagon-like Peptide-1
GSTel03	Telefonischer Gesundheitssurvey 2002/2003
HAAF	Hypoglycemia-associated autonomic failure
HbA <sub>1c</sub>	Unterfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins
HRQoL	Gesundheitsbezogene Lebensqualität
HYDRA	Hypertension and Diabetes Risk Screening and Awareness Study
I.E.	Internationale Einheiten
ICT	Intensivierte konventionelle Insulintherapie
IDeg	Insulin degludec
IDF	International Diabetes Federation
IGlar	Insulin glargin
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IU	International Unit
k. A.	Keine Angabe
KHK	Koronare Herzkrankheit
KI	Konfidenzintervall

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
KORA	Kooperative Gesundheitsforschung in der Region Augsburg
KORA F4	Kooperative Gesundheitsforschung in der Region Augsburg – follow-up
LIG	Niedrige interstitielle Glucose-Konzentration
MAT	Moving annual total
MAO	Monoaminoxidase
MET	Metformin
MONICA	MONItoring CARdiovascular disease
NN	Novo Nordisk
NPG	Nüchternplasmagluose
NPH	Neutrales Protamin Hagedorn
NVL	Nationale Versorgungsleitlinie
OAD	Orale Antidiabetika
oGTT	Oraler Glucosetoleranz-Test
ORIGIN	Outcome Reduction With Initial Glargine Intervention
PSUR	Periodic Safety Update Report
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
RKI	Robert Koch Institut
RMP	Risk-Management-Plan
RR	Risk Ratio
SE	Standard Error
SESAM	Sächsische epidemiologische Studie in der Allgemeinmedizin
SF-36	Short Form-36
SGB V	Sozialgesetzbuch – Fünftes Buch
SGLT	Sodium Dependent Glucose Transporter
SS	Steady State
SU	Sulfonylharnstoff
T1DM	Diabetes mellitus Typ 1
T2DM	Diabetes mellitus Typ 2
TZD	Thiazolidindion
VADT	Veterans Affairs Diabetes Trial

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
VK	Variationskoeffizient
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 Fachinformation zu Insulin degludec (Tresiba®) (1, 2) legt in Abschnitt 4.1 als Anwendungsgebiete fest: „Behandlung des Diabetes mellitus bei Erwachsenen.“

Weiterhin wird in Abschnitt 4.2 „Dosierung und Art der Anwendung“ der Fachinformation ausgeführt:

„Bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 kann Tresiba® sowohl allein, in Kombination mit oralen Antidiabetika, als auch in Kombination mit Bolusinsulin angewendet werden (...).

Bei Diabetes mellitus Typ 1 muss Tresiba® mit kurz/schnell wirkendem Insulin kombiniert werden, um den mahlzeitenbezogenen Insulinbedarf zu decken.“ (1, 2).“

Entsprechend diesen Angaben wurden folgende Anwendungsgebiete festgelegt:

Bei Diabetes mellitus Typ 2:

- Monotherapie
- Kombinationstherapie mit oralen Antidiabetika (OAD)
- Kombinationstherapie mit Bolusinsulin mit oder ohne OAD

Bei Diabetes mellitus Typ 1:

- Kombinationstherapie mit Bolusinsulin.

Die zweckmäßigen Vergleichstherapien für die im vorliegenden Dossier betrachteten Teilanwendungsgebiete von Insulin degludec (Tresiba®) sind in Tabelle 3-A zusammengefasst:

Tabelle 3-A: Zugelassene Anwendungsgebiete und zweckmäßige Vergleichstherapien

Anwendungsgebiet, Kodierung im Dossier	Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie
A	Diabetes mellitus Typ 2: Monotherapie	Insulin <sup>a</sup>
B	Diabetes mellitus Typ 2: Kombinationstherapie mit OAD	Kombinationstherapie Insulin <sup>a</sup> + OAD <sup>b</sup>
C	Diabetes mellitus Typ 2: Kombinationstherapie mit kurz/schnell wirkendem Insulin (Bolusinsulin) mit oder ohne OAD	Kombinationstherapie Insulin <sup>a</sup> + Bolusinsulin +/- OAD <sup>b</sup>
D	Diabetes mellitus Typ 1: Kombinationstherapie mit kurz/schnell wirkendem Insulin (Bolusinsulin)	Insulin <sup>a</sup> + Bolusinsulin

a: Gemäß der Niederschrift des G-BA zum Beratungsgespräch „wird zum Nachweis eines Zusatznutzens auch Evidenz aus Studien berücksichtigt in denen Insulinanaloga eingesetzt wurden, sofern die Übertragbarkeit der Ergebnisse aus Studien mit Insulinanaloga auf Humaninsulin gegeben ist. Die Übertragbarkeit ist im Dossier darzulegen. Studienergebnisse sind auf mögliche Effektmifikationen durch die Art der eingesetzten Insuline zu untersuchen, sofern die Studien sowohl mit Humaninsulin als auch mit Insulinanaloga durchgeführt wurden.“. Im Folgenden wird die entsprechende zweckmäßige Vergleichstherapie als „Insulin“ bezeichnet.

b: OAD: Orale Antidiabetika; Nationale wie Internationale Leitlinien (Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG); American Diabetes Association/ European Association for the Study of Diabetes (ADA/EASD) consensus statement - (3)) empfehlen bei Nichterreichen der Blutzuckerziele die zeitnahe und individualisierte Mehrfachkombination von verschiedenen Wirkstoffklassen. Dies beinhaltet die Initiierung der medikamentösen Behandlung des Diabetes mellitus mit Metformin als initiale Monotherapie. Liegt der Wert für die Unterfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins (HbA1c)- nach initialer Monotherapie mit Metformin innerhalb von 3 Monaten oberhalb des festgelegten Therapieziels, soll eine Intensivierung in Betracht gezogen werden. Diese kann durch Gabe eines weiteren OADs (Sulfonylharnstoff (SU), Thiazolidindion (TZD), Dipeptidylpeptidase-IV (DPP-4-Inhibitor) oder durch Glucagon-like Peptide-1 (GLP-1) Rezeptor-Agonist oder Insulin erfolgen. Im nächsten Schritt wird unter anderem empfohlen, die Therapie mit zwei OAD durch Hinzunahme von Insulin zu intensivieren. Das ADA/EASD Consensus Statement betont eine zeitnahe und patientenindividuelle Kombinationstherapie mit den adäquaten Wirkstoffen. Darüber hinaus zeigt die Behandlungsrealität in Deutschland, dass die Kombination von Insulin mit verschiedenen OAD durchaus Standard ist.

Quelle: (1, 2, 4)

Die Vergleichstherapie zur Monotherapie mit Insulin degludec (Tresiba<sup>®</sup>) im vorliegenden Modul 3 zum Anwendungsgebiet A sind Insulinanaloga, die Novo Nordisk als Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) betrachtet, und Humaninsulin, die der G-BA als ZVT bestimmt hat; die Vergleichstherapie in Anwendungsgebiet A wird zusammenfassend als Insulin (lang wirkendes Humaninsulin oder Insulinanalogon) bezeichnet.

### 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 Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA), zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ hat am 19. Februar 2014 stattgefunden (Vorgangsnummer 2014-B-002). Das Ergebnis des Beratungsgesprächs wurde seitens des G-BA in der Niederschrift vom 22. April 2014 festgehalten (4). Der G-BA hat folgende zweckmäßige Vergleichstherapie für Insulin degludec im Anwendungsgebiet A bestimmt:

- Humaninsulin (4).

Gemäß der Niederschrift des G-BA zum Beratungsgespräch „wird zum Nachweis eines Zusatznutzens auch Evidenz aus Studien berücksichtigt, in denen Insulinanaloga eingesetzt wurden, sofern die Übertragbarkeit der Ergebnisse aus Studien mit Insulinanaloga auf Humaninsulin gegeben ist. Die Übertragbarkeit ist im Dossier darzulegen. Studienergebnisse sind auf mögliche Effektmodifikationen durch die Art der eingesetzten Insuline zu untersuchen sind, sofern die Studien sowohl mit Humaninsulin als auch mit Insulinanaloga durchgeführt wurden.“ (4).

*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.*

Laut G-BA-Beratung vom 19. Februar 2014 können für die Nutzenbewertung für Tresiba® auch Studien berücksichtigt werden, in denen Insulinanaloga eingesetzt wurden. Hierzu ist die Übertragbarkeit der Ergebnisse aus Studien mit Insulin-Analoga auf Humaninsulin darzulegen. Für den Kostenvergleich ist vom G-BA Humaninsulin als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt worden (4).

Der zweckmäßigen Vergleichstherapie Humaninsulin als Kostenkomparator wird gefolgt, zumal auch im Falle eines Insulinanalogons faktisch die Kosten auf Basis eines Humaninsulin anzusetzen wären (5).

Als Vergleichstherapie für den Nutznachweis sieht Novo Nordisk Insulinanaloga als zweckmäßige Vergleichstherapie an. Insulinanaloga sind in der Versorgungsrealität etablierte

Wirkstoffe. Weltweit werden Insulinanaloga in der Behandlung von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 eingesetzt. Internationale Leitlinien empfehlen Insulinanaloga zur Behandlung von Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2 (3) wegen des Vorteils hinsichtlich nächtlicher Hypoglykämien. Ihre Wirksamkeit und Sicherheit gegenüber Humaninsulin sowie untereinander wurde in zahlreichen klinischen Studien untersucht. Die im Juni 2012 publizierte Langzeitstudie Outcome Reduction With Initial Glargine Intervention (ORIGIN) zeigt zudem, dass das lang wirkende Insulin glargin bei Patienten mit kardiovaskulärem Risiko bzgl. kardiovaskulärer Morbiditäts- und Mortalitätsendpunkte mit der Standardtherapie vergleichbar ist (6). Des Weiteren wurde von Seiten der amerikanischen Zulassungsbehörde FDA im Zulassungsverfahren zu Insulin degludec keine Studie mit Humaninsulin (neutrales Protamin Hagedorn (NPH)-Insulin) als Vergleichstherapie verlangt (6).

Das Bundesministerium für Gesundheit beanstandete 2013 zwar das Vorhaben des G-BA, Humaninsulin und Insulinanaloga in einer Festbetragsgruppe zusammen zu fassen, Grundhaltung des G-BA ist aber, dass der therapeutische Nutzen von Insulinanaloga und Humaninsulin vergleichbar ist (7): „Danach erweisen sich die in die vorliegenden Festbetragsgruppen einbezogenen Wirkstoffe als pharmakologisch-therapeutisch vergleichbar.“ Bereits in früheren Verfahren stellte der G-BA den vergleichbaren Nutzen zwischen Humaninsulin und Insulinanaloga fest: „... das Ziel der Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 mit lang wirkenden Insulinanaloga ebenso zweckmäßig mit Humaninsulin, aber kostengünstiger, zu erreichen ist ...“ (8). Eine Gleichwertigkeit von kurz wirkendem Insulinanalogon mit kurz wirkendem Humaninsulin haben die Nutzenbewertungen aus dem Jahre 2006 ergeben. Die Tragenden Gründen zu diesem Verfahren führen aus „(...) ... die miteinander verglichenen Arzneimittelgruppen über einen vergleichbaren therapeutischen Nutzen zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 verfügen, sie also vergleichbar therapeutisch wirksam sind...“ (9).

Neben der Tatsache, dass Insulinanaloga weltweit in der Versorgung etablierte Wirkstoffe sind und Langzeitergebnisse ein vergleichbares Risikoprofil für Insulinanaloga zeigen ist insbesondere aus dem vom G-BA festgestellten therapeutisch vergleichbaren Nutzen die Vergleichbarkeit von Humaninsulin und Insulinanaloga und somit die Übertragbarkeit der Ergebnisse gegeben.

Aus diesem Grund fließen in die vorliegende Nutzenbewertung randomisierte kontrollierte Studien (RCT) mit Insulinanaloga, die Novo Nordisk als ZVT betrachtet, als auch RCT mit Humaninsulin, die der G-BA als ZVT bestimmt hat, ein.

### **3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1**

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Die Anwendungsgebiete von Insulin degludec (Tresiba<sup>®</sup>) basieren auf den Angaben der aktuellen Fachinformation und dem Beratungsgespräch zu Tresiba<sup>®</sup> beim G-BA.

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

### 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. Novo Nordisk. Fachinformation Tresiba<sup>®</sup> (Insulin degludec) - 100 Einheiten/ml Injektionslösung in einer Patrone. 2013.
2. Novo Nordisk. Fachinformation Tresiba<sup>®</sup> (Insulin degludec) - 100 Einheiten/ml Injektionslösung in einem Fertipen, 200 Einheiten/ml Injektionslösung in einem Fertipen 2013.
3. 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 Jun;35(6):1364-79.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch am 19. Februar 2014 gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV, Beratungsanforderung Tresiba Vorgangsnummer 2014-B-002. 2014.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschlüsse des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage III – Übersicht der Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse Lang wirkende Insulinanaloge zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. *Bundesanzeiger*. 2010;103:2422.
6. FDA. Memorandum of Meeting Minutes, End of Phase-2 Meeting, IND 76,496 SIBA IND 73,198 SIAC. 2009 February 24, 2009.
7. 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.
8. Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, Diaz R, Jung H, Maggioni AP, et al. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *The New England journal of medicine*. 2012 Jul 26;367(4):319-28.
9. 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 [7.3.2014]; Available from: [http://www.g-ba.de/downloads/40-268-76/2006-07-18-AMR-Insulinanaloge\\_TrG.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/40-268-76/2006-07-18-AMR-Insulinanaloge_TrG.pdf).

### 3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

#### 3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

*Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt. Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.*

Der Diabetes mellitus ist eine Stoffwechselkrankheit, die mit dem Leitbefund einer chronischen Hyperglykämie einhergeht. Neben einem gestörten Kohlenhydratmetabolismus liegt zudem je nach Pathophysiologie eine Dysregulation von Fett-, Eiweiß- und Elektrolytstoffwechsel vor. Folgeerkrankungen und Komplikationen, die bei Diabetes mellitus auftreten und die bei den Patienten mit einer verringerten Lebensqualität und Lebenserwartung einhergehen, sind auf die Hyperglykämie zurückzuführen.

Wichtige Faktoren für die Entstehung des Diabetes mellitus Typ 2 sind genetische Prädisposition und Insulinresistenz. Im Regelfall geht die Insulinresistenz mit einer zentralen Adipositas, arterieller Hypertonie, Dyslipidämie und weiteren kardiovaskulären Risikofaktoren einher. Dies wird als „metabolisches Syndrom“ bezeichnet (1).

Eine weitere entscheidende Rolle bei der Pathogenese des Diabetes mellitus Typ 2 spielt die Störung der Betazell-Funktion. Der im Krankheitsverlauf fortschreitende Verlust der Betazell-Funktion wird als wichtigster Faktor für die Progredienz der Erkrankung angesehen. Im klinischen Verlauf zeigt sich dies daran, dass nach einer gewissen Krankheitsdauer eine Monotherapie mit oralen Antidiabetika (OAD) nicht mehr für die Blutzuckerkontrolle ausreicht und weitere Antidiabetika erforderlich werden (1).

#### **Klassifikation des Diabetes mellitus**

Es werden folgende ätiopathologische Untergruppen unterschieden (2, 3):

- 1) Diabetes mellitus Typ 1
- 2) Diabetes mellitus Typ 2
- 3) Andere spezifische Formen
- 4) Schwangerschaftsdiabetes

Bei dem **Diabetes mellitus Typ 1** kommt es zu einem absoluten Insulinmangel aufgrund einer Zerstörung der Betazellen der Langerhans-Inseln im Pankreas, in deren Folge keine Sekretion von Insulin mehr stattfindet. Der Diabetes mellitus Typ 1 macht ca. 5-10% aller Fälle mit Diabetes mellitus aus. Die Erkrankung tritt am häufigsten im Kindes- und Jugendalter auf.

Die viel häufigere Form ist der **Diabetes mellitus Typ 2**, bei dem zunächst die Insulinresistenz dominiert und wegen der schwächeren Wirkung des Insulins ein relativer Insulinmangel vorliegt. Im weiteren Krankheitsverlauf kommt es dann aufgrund des Funktionsverlustes der Betazellen zum absoluten Insulinmangel. Der Diabetes mellitus Typ 2 ist eine der häufigsten Krankheiten weltweit. Eine klinische Manifestation der Erkrankung tritt häufig nach dem 40. Lebensjahr auf, eine deutliche Zunahme der Inzidenz besteht nach dem 50. Lebensjahr.

Im Rahmen des vornehmlich in Industriestaaten anzutreffenden "metabolischen Syndroms", das durch hyperkalorische Ernährung, mangelhafte körperliche Bewegung und daraus resultierender Adipositas charakterisiert ist, wird die Entwicklung einer Insulinresistenz und nachfolgend eines Diabetes mellitus Typ 2 begünstigt. Weitere Risikofaktoren für einen Diabetes mellitus Typ 2 sind u.a. ein höheres Lebensalter, familiäre Vorbelastung und ungünstige Lebensstilfaktoren (Tabelle 3-B).

Tabelle 3-B: Manifestationsfördernde Faktoren des Diabetes mellitus Typ 2

<b>familiäre Belastung</b>
<b>höheres Lebensalter</b>
<b>Lebensstilfaktoren</b> Sozialer Status, Bewegungsmangel, ballaststoffarme, fettreiche Kost, Rauchen
<b>Metabolisches Syndrom</b> Hauptmerkmale: abdominale Adipositas (Taillenumfang: Männer >94 cm, Frauen >80 cm), Insulinresistenz, Hyperinsulinämie, gestörte Glucosetoleranz, Dyslipoproteinämie, Albuminurie*, Hypertonie
<b>Medikamente, die den Glucosstoffwechsel verschlechtern</b>
<b>Gestationsdiabetes</b>
<b>Polyzystisches Ovarsyndrom und andere endokrine Erkrankungen</b>
* Merkmal nur in Definition der World Health Organization (WHO) Quelle: (4)

Andere **spezifische Formen des Diabetes mellitus** können durch weitere verschiedene ätiologische Faktoren bedingt sein, z. B. durch genetische Defekte der Betazell-Funktion, Erkrankungen des exokrinen Pankreas, Endokrinopathien, Medikamenteneinnahme oder Chemikalien, Infektionen, im Rahmen seltener immunvermittelter Formen oder als Begleiterkrankung im Zusammenhang mit genetischen Syndromen.

Als Sonderform wird der **Schwangerschaftsdiabetes** eigenständig klassifiziert.

Die Entstehung des Diabetes mellitus wird als multifaktorielles Geschehen aufgefasst, wobei eine Reihe von genetischen Faktoren (bekannte Gene sowie Genloci) sowohl bei Typ 1 als auch bei Typ 2 bekannt sind, die gemeinsam mit Umweltfaktoren die Erkrankung im Sinne

einer Prädisposition mit beeinflussen. Der Anteil von hereditären monogenen Formen des Diabetes mellitus Typ 1 oder Typ 2 ist gering.

### **Symptomatik und assoziierte Folgeerkrankungen**

Erhöhte Blutzuckerwerte können bei Diabetes mellitus Typ 2 über längere Zeit bestehen, ohne dass diese zu klinischen Symptomen führen. Während dieser asymptomatischen Phase können sie jedoch bereits in verschiedenen Organen pathologische Veränderungen hervorrufen, die in der Folge zu Komplikationen führen. So wird bei vielen Patienten erst bei Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen ein Diabetes diagnostiziert. Bei 17-22% dieser Patienten mit kardiovaskulären Symptomen wird ein manifester unentdeckter Diabetes mellitus und bei 32-40% eine prädiabetische Stoffwechsellage festgestellt (5, 6).

Die im Zusammenhang mit der Hyperglykämie bestehenden Hauptsymptome bei Diabetes mellitus Typ 2 sind oft uncharakteristisch und umfassen unter anderem Polyurie, Polydipsie, Gewichtsabnahme, Leistungsschwäche, depressive Verstimmungen, Konzentrationsstörungen, erhöhte Infektanfälligkeit, Polyphagie, Pruritus, Übelkeit, Muskelkrämpfe und Bewusstseinsstörungen.

Begleit- bzw. Folgeerkrankungen liegen bereits bei Diagnose eines Diabetes mellitus Typ 2 in einem großen Ausmaß vor. Die am häufigsten auftretenden Begleiterkrankung umfassen die arterielle Hypertonie, Fettstoffwechselstörungen, koronare Herzkrankheit (KHK), arterielle Verschlusskrankheit, chronische Herzinsuffizienz, Herzinfarkt, Schlaganfall sowie die diabetischen Folgeerkrankungen diabetische Neuropathie, Retinopathie und Nephropathie (4). Literaturdaten zeigen, dass bereits bei der Erstdiagnose eines Diabetes mellitus Typ 2 bei 20-30% der Patienten mit angiopathischen und nephrologischen Folgeschäden zu rechnen ist (7). Patienten mit Typ 2 Diabetes haben zudem deutlich erhöhte Risiken für weitere Erkrankungen, wie eine KHK, Herzinfarkte und Schlaganfälle. Einen Überblick über die relativen Risiken gibt es hier: Tabelle 3-C.

Tabelle 3-C: Odds Ratios/relative Risiken für Komplikationen von Patienten mit Diabetes mellitus im Vergleich zu Patienten ohne Diabetes mellitus bzw. zur Normalbevölkerung

<b>Komplikation</b>	<b>Odds Ratio bzw. relatives Risiko</b>	<b>95%iges Konfidenzintervall</b>
Myokardinfarkt	Männer: 3,7* Frauen: 5,9*	Männer: 3,5-5,9 Frauen: 5,5-6,4
Herz-Kreislauf-Tod	Diagnose vor dem 30. Lebensjahr 9,1*	6,6-12,2
	Diagnose nach dem 30. Lebensjahr 2,3*	2,1-2,5
Schlaganfall	2 bis 4*	nicht bekannt
Erblindung	5,2**	3,8-7,1
Niereninsuffizienz bei Männern	12,7*	10,5-15,4
Amputation der unteren Extremitäten	22,2*	13,6-36,2
Fußulzera	45*	nicht bekannt
*: Bezugspopulation: Patienten ohne Diabetes **: Bezugspopulation: Allgemeinbevölkerung Quelle: (8)		

So haben z. B. Patienten mit Diabetes mellitus ein 2- bis 4-mal so hohes Risiko, einen Schlaganfall zu erleiden, als Patienten ohne Diabetes mellitus.

### **Diagnostik des Diabetes mellitus Typ 2**

Ein Diabetes mellitus Typ 2 kann laut nationaler Versorgungsleitlinie (NVL) anhand einer Anamnese und klinischen Untersuchungen diagnostiziert werden (Tabelle 3-D). Weiterhin kann die Diagnose anhand einer Stufendiagnostik mittels Messung der Unterfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins (HbA<sub>1c</sub>) bzw. der venösen Plasmaglucose erfolgen (Abbildung 1) (4).

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

<p><b>Anamnese:</b> 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 &gt;4.000 g Zu beachten ist, dass der Diabetes mellitus Typ 2 initial symptomarm ist bzw. dass die Symptome häufig verkannt werden</p>
<p><b>Familienanamnese:</b> Diabetes, Übergewicht, Bluthochdruck, Fettstoffwechselstörungen, Herzinfarkt, Schlaganfall, frühe Sterblichkeit, Amputation</p>
<p><b>Körperliche Untersuchung:</b> Größe, Gewicht (Body Mass Index, BMI), Taillen-/Hüftumfang, kardiovaskuläres System, Blutdruck, periphere Arterien, Haut, Augenuntersuchungen, Fußuntersuchung, Hinweise auf sekundäre Formen der Glucosetoleranz (z. B. bei Glucocorticoid-Therapie oder bei einigen endokrinologischen Erkrankungen)</p>
<p><b>Laborwerte:</b> Plasmaglucoese, HbA<sub>1c</sub>, Kreatinin, Kalium, Lipidprofil, Urinalysen, Ketonkörper im Urin (nur bei hohen Glucosewerten)</p>
<p><b>Technische Untersuchungen:</b> Elektrokardiogramm (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)</p>
<p>BMI: Body Mass Index; EKG: Elektrokardiogramm; HbA<sub>1c</sub>: Unterfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins Quelle: (4)</p>

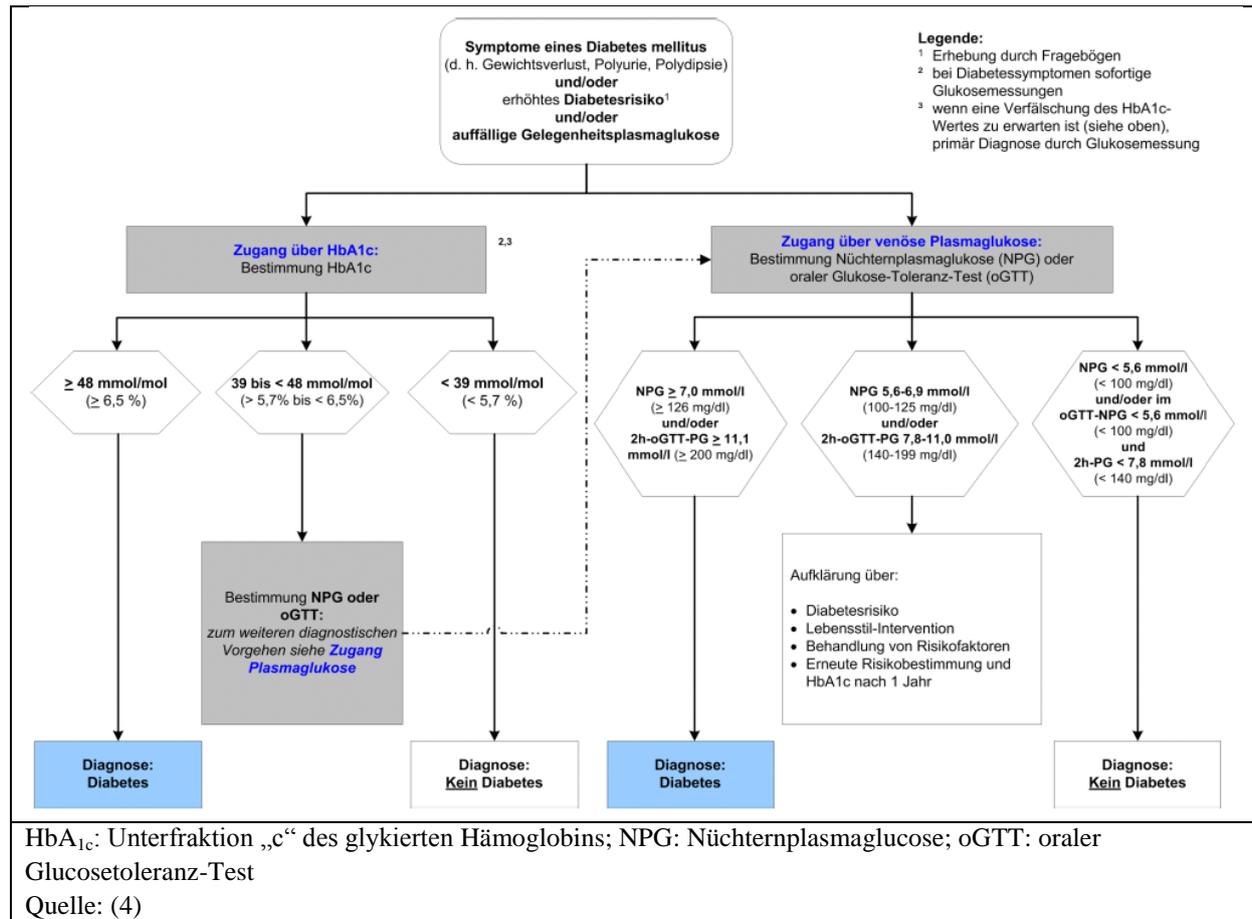


Abbildung 1: Algorithmus zur Diagnose eines Diabetes mellitus Typ 2

## Therapie des Diabetes mellitus Typ 2

Wurde die Diagnose eines Diabetes mellitus Typ 2 gestellt, sind für die Wahl der Therapieoptionen Symptome und das individuelle Risiko für die Entwicklung von Komplikationen, (Ko-)Morbidity, Alter und Lebenserwartung, Lebensqualität, Patientenpräferenz und soziales Umfeld des Patienten zu berücksichtigen (4).

Grundlage jeglicher Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 sind nichtmedikamentöse Maßnahmen, die Schulung, Ernährungstherapie, Steigerung der körperlichen Aktivität und eine Raucher-Entwöhnung umfassen. Diese sogenannte Basistherapie (1. Stufe) soll auch für alle weiteren Therapiestufen von Bedeutung bleiben. Wird das individuelle HbA<sub>1c</sub>-Ziel<sup>1</sup> des Patienten nicht erreicht, ist eine medikamentöse antihyperglykämische Therapie (2. bis 4. Stufe) indiziert (Abbildung 2) (4).

Allgemeine Ziele der Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 umfassen die:

<sup>1</sup> als Zielkorridor wird dabei ein HbA<sub>1c</sub>-Wert zwischen 6,5% und 7,5% angesehen, der jedoch von patientenindividuellen Faktoren (z. B. Alter, Komorbidität etc.) abhängig ist.

- „Erhaltung bzw. Wiederherstellung der Lebensqualität
- Kompetenzsteigerung (Empowerment) der Betroffenen im Umgang mit der Erkrankung
- Verminderung eines Krankheitsstigmas
- Behandlungszufriedenheit
- Förderung der Therapieadhärenz
- Reduktion des Risikos für kardiale, zerebrovaskuläre und sonstige makroangiopathische Folgekomplikationen
- Vermeidung und Behandlung mikrovaskulärer Folgekomplikationen (Erblindung, Dialyse, Neuropathie)
- Vermeidung und Behandlung des diabetischen Fußsyndroms
- Vermeidung und Behandlung von Symptomen durch die Verbesserung der Stoffwechseleinstellung
- Behandlung und Besserung von Begleitkrankheiten
- Minimierung der Nebenwirkungen der Therapie und der Belastungen des Patienten durch die Therapie (Medikalisierung)
- Reduktion von Morbidität und Mortalität“ (4).

### ***1. Stufe: Basistherapie (Nichtmedikamentöse Therapie, lebensstilmodifizierende Maßnahmen)***

Nach der aktuell in Deutschland gültigen NVL zur Therapie des Diabetes mellitus Typ 2, umfasst die Basistherapie alle lebensstilmodifizierenden, nichtmedikamentösen Maßnahmen, zu denen eine Schulung des Patienten, Ernährungstherapie, Steigerung der körperlichen Aktivität und Raucher-Entwöhnung gehören. Wichtiges Ziel ist die Stärkung des Willens zu einer gesunden Lebensweise (auf das Rauchen verzichten, diabetesgerechte Ernährung, Bewegung, Einschränkung des Alkoholkonsums) (4).

Sind ausreichende Erfolge durch nichtmedikamentöse Therapiemaßnahmen allein nicht abzusehen (Adhärenzprobleme, Schweregrad, Multimorbidität), kann die Basistherapie sofort ein Medikament (in der Regel Metformin (MET)) einschließen (4).

Wird das individuelle HbA<sub>1c</sub>-Ziel nach 3 bis 6 Monaten nicht erreicht, kann eine medikamentöse antihyperglykämische Therapie eingeleitet werden (4).

### ***Medikamentöse antihyperglykämische Therapie***

Je nach Fachgesellschaft<sup>2</sup> ergeben sich an dieser Stelle unterschiedliche Therapiealgorithmen, die nachfolgend aufgezeigt werden:

#### ***2. Stufe: Basistherapie+medikamentöse Monotherapie***

Für alle an der NVL beteiligten Fachgesellschaften stellt MET die erste Wahl in der Monotherapie aufgrund seines positiven Effektes auf vaskuläre Komplikationen und die Mortalität dar. Alternativ kann bei Unverträglichkeit von bzw. Kontraindikation gegen MET eine Therapie mit einem Sulfonylharnstoff (SU), Alpha-Glucosidase-Hemmer, Glinid, Dipeptidylpeptidase-IV (DPP-IV)-Inhibitoren, Sodium Dependent Glucose Transporter (SGLT)-2-Hemmer (nur laut Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG)/Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)), Pioglitazon (nur laut DDG/DGIM) oder Insulin (konventionelle Insulintherapie oder präprandial kurz wirksames Insulin laut Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM)/Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) bzw. häufig Verzögerungsinsulin laut DDG/DGIM) initiiert werden (4).

Wird das individuelle HbA<sub>1c</sub>-Ziel mit einer der zuvor genannten Monotherapien nach 3 bis 6 Monaten nicht erreicht, ist eine Insulin-Monotherapie oder eine Zweifach-Kombinationstherapie angezeigt (4):

#### ***3. Stufe: Insulin-Monotherapie / Zweifach-Kombinationstherapie***

Bei unzureichendem Therapieerfolg auf der vorherigen Therapiestufe soll laut DDG/DGIM eine Zweifach-Kombinationstherapie mit einem DPP-IV-Inhibitoren, Glucagon-like Peptide-1 (GLP-1) Rezeptor-Agonisten, Alpha-Glucosidase Hemmer, Insulin (häufig Verzögerungsinsulin), SGLT-2 Hemmer, SU, Glinid oder Pioglitazon durchgeführt werden. Aufgrund der unterschiedlichen Vor- und Nachteile der einzelnen Therapien soll die Wahl der Medikation auch hier mit dem Patienten individuell abgesprochen werden (4).

Laut DEGAM/AkdÄ soll an dieser Stelle zunächst verstärkt eine Veränderung des Lebensstils mit dem Patienten besprochen werden. Sollte dann dennoch ein zweites antihyperglykämisches Medikament erforderlich sein, wird vorrangig die zusätzliche Gabe von Insulin empfohlen. Die Kombination von zwei OAD ist nur nach Aufklärung des Patienten über deren möglichen Schaden zu akzeptieren, wenn der Patient zwar sein HbA<sub>1c</sub> senken will, hierfür aber kein Insulin zum aktuellen Zeitpunkt akzeptiert (4).

Laut DEGAM/AkdÄ kann auf dieser Therapiestufe MET entweder mit Insulin, Glibenclamid oder einem DPP-IV Hemmer kombiniert werden. Aufgrund unterschiedlicher Vor- und Nachteile der einzelnen Optionen muss für jeden Patienten individuell entschieden werden, welches der drei Schemata angemessen ist (4).

---

<sup>2</sup> die am Therapiealgorithmus in der Nationalen Versorgungsleitlinien beteiligten Fachgesellschaften umfassen die Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Familienmedizin (DEGAM), die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), die Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG) und die Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM).

Zur Dreifachkombination mit OAD liegen laut DDG/DGIM keine Studien mit diabetesrelevanten Endpunkten vor und das Sicherheitsprofil und die Therapieadhärenz werden durch mögliche steigende unerwünschte Arzneimittelinteraktionen eingeschränkt. Dennoch können Dreifachkombinationen wünschenswert und sinnvoll sein, insbesondere wenn sie keine hypoglykämisierenden Substanzen enthalten.

Dreifachkombinationen werden hingegen von DEGAM/AkdÄ aufgrund der zuvor genannten Sicherheitsbedenken und mangelnder Evidenz nicht empfohlen (4).

Wird das individuelle HbA<sub>1c</sub>-Ziel mit auf dieser Therapiestufe nach 3 bis 6 Monaten nicht erreicht, sind intensivierete Insulin- und Kombinationstherapieformen angezeigt (4):

#### *4. Stufe: Intensivierte Insulin- und Kombinationstherapieformen*

Die DDG/DGIM empfehlen zusätzlich zu OAD (insbesondere Metformin, evtl. DPP-IV-Inhibitoren oder SGLT-2 Inhibitoren) die Gabe von Verzögerungsinsulin, die Kombination von Verzögerungsinsulin und GLP-1 Rezeptor-Agonisten, die präprandiale Gabe eines kurzwirkenden Insulins, eine konventionelle Insulintherapie oder eine intensivierete Insulintherapie (4).

Laut DEGAM/AkdÄ kommen in dieser Therapiestufe präprandial kurz wirksames Insulin, eine konventionelle oder eine intensivierete konventionelle Insulintherapie in Betracht. Bei adipösen Patienten kann zusätzlich Metformin verabreicht werden (4).

Der vollständige Therapiealgorithmus der NVL kann Abbildung 2 entnommen werden.

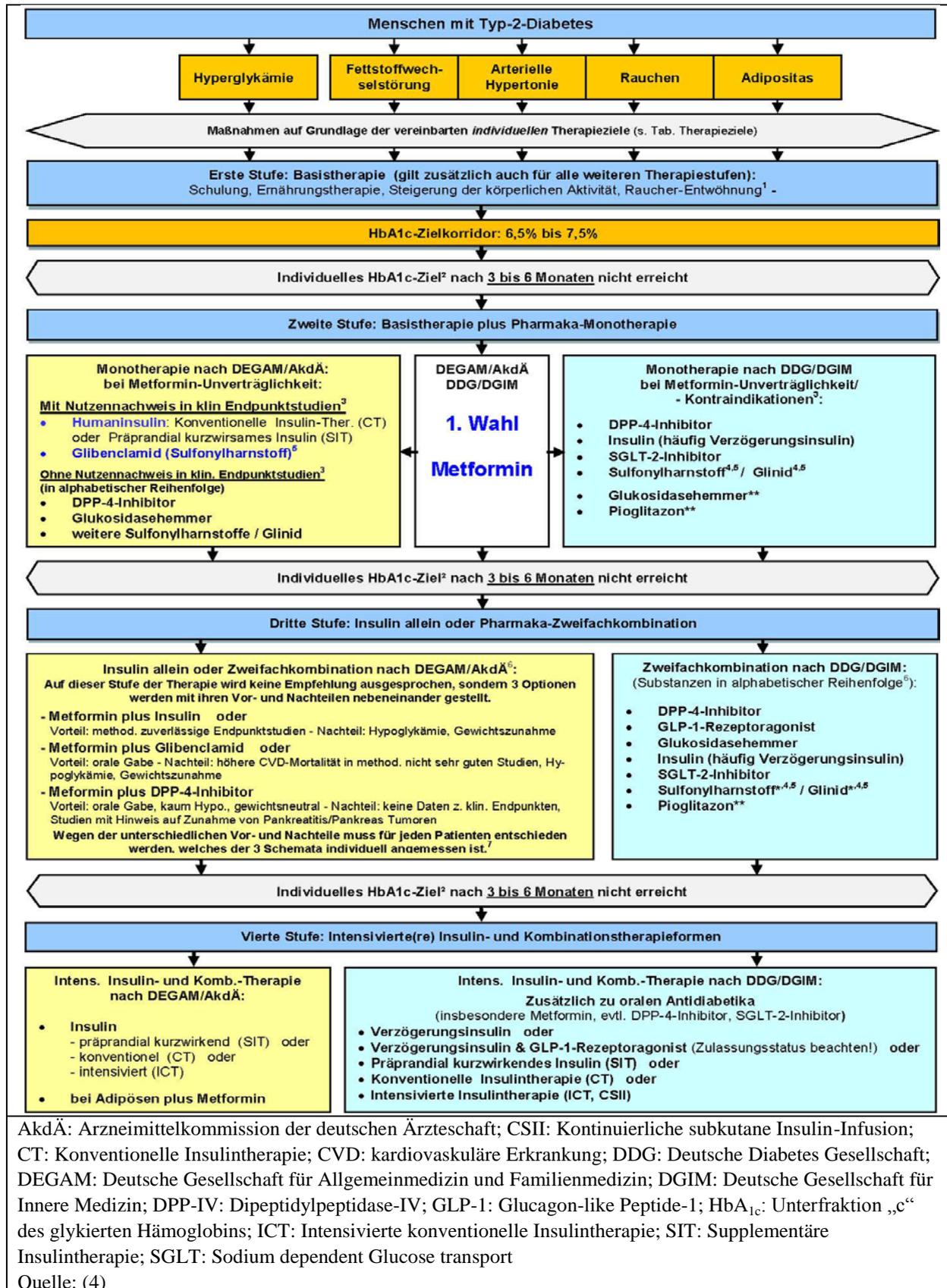


Abbildung 2: Medikamentöse Therapie des Diabetes mellitus Typ 2

### Zielpopulation

Die Zielpopulation gemäß Zulassung ergibt sich aus der Fachinformation für Insulin degludec (Tresiba®). Tresiba® wird zur Behandlung des insulinpflichtigen Diabetes mellitus bei Erwachsenen angewendet.

Daraus ergeben sich für die vorliegende Nutzenbewertung vier Teilanwendungsgebiete für die Therapie mit Insulin degludec (Tresiba®) bei erwachsenen Patienten, die in der Niederschrift des G-BA zum Beratungsgespräch festgehalten wurden (9):

Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen:

- in Monotherapie (Anwendungsgebiet A)
- in Kombination mit OAD (Anwendungsgebiet B)
- in Kombination mit Bolusinsulin±OAD (Anwendungsgebiet C)

sowie Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1 bei Erwachsenen

- In Kombination mit Bolusinsulin (Anwendungsgebiet D)

„Aufgrund des Verordnungsausschlusses der Glitazone (Arzneimittelrichtlinie, Anlage III) zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 wird diese Kombination bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht berücksichtigt; eine Dossiervorlage ist für diese Kombination nicht erforderlich“ (9).

Der G-BA geht davon aus, dass bei Patienten, für die eine Behandlung mit Insulin degludec indiziert ist, eine alleinige orale antidiabetische Therapie nicht in Frage kommt. Daraus ergibt sich für das Anwendungsgebiet A eine Zielpopulation, die mit einem Basalinsulin in Monotherapie behandelt wird.

### 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.*

#### 3.2.2.1 Vermeidung von Hypoglykämien

Die NVL nennt als eines der Behandlungsziele bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 die Minimierung der Nebenwirkungen (4). Zu diesen gehören neben der Gewichtszunahme vor allem Hypoglykämien.

Laut der NVL ist „jede Hypoglykämie... potenziell gefährlich für den Menschen mit Diabetes und sein Umfeld“ (4). Daher kommt dem Vermeiden von Hypoglykämien eine besondere Bedeutung bei der Behandlung von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 zu. Dies ist ebenfalls in den Richtlinien anderer internationaler Diabetes Organisationen (z. B. American Diabetes Association (ADA), European Association for the Study of Diabetes (EASD), Canadian Diabetes Association (CDA)) reflektiert: Hypoglykämien stellen ein großes Hindernis zur Erreichung der glykämischen Ziele dar und die Vermeidung, Erkennung und die Behandlung von Hypoglykämien wird als wichtig hervorgehoben (10).

### 3.2.2.1.1 Definition von Hypoglykämien

Es wird zwischen schweren und nicht schweren Hypoglykämien unterschieden. Unter schweren Hypoglykämien versteht man Unterzuckerungen, die so ausgeprägt sind, dass der Patient selbst nichts mehr dagegen unternehmen kann und auf Fremdhilfe angewiesen ist (4, 11). Im Unterschied dazu erkennt der Patient bei nicht schweren Hypoglykämien die Unterzuckerung anhand einer Blutzuckermessung und/oder der Symptome und kann diese selbst (durch die Einnahme von Kohlenhydraten) beheben (4, 12)

Der Blutzucker-Schwellenwert für Hypoglykämien wird von verschiedenen Fachgesellschaften bzw. Behörden unterschiedlich definiert:

- $\leq 70$  mg/dl (3,9 mmol/l) (European Medicines Agency (EMA)) (11) geändert von 2006  
EMA Guideline von:  $< 54,1$  mg/ml (3,0 mmol/l)
- $\leq 70$  mg/dl (3,9 mmol/l) (ADA) (13)
- $< 72$  mg/dl (4,0 mmol/l) (CDA) (14)

Die deutschen Fachgesellschaften machen in der NVL keine Angaben bzgl. eines Schwellenwerts für Hypoglykämien (4).

Die Betrachtung von Hypoglykämien soll gemeinsam mit der langfristigen Blutzucker-Senkung erfolgen (15, 16).

### Definition von „bestätigten Hypoglykämien“ im vorliegenden Nutzendossier:

Die von Novo Nordisk verwendete Definition der „bestätigten Hypoglykämien“ in den klinischen Studien basiert auf der medizinischen Evidenz zu Hypoglykämie-Schwellenwerten und der physiologischen und kognitiven Effekte von Hypoglykämien. Die im Insulin degludec-Nutzendossier von Novo Nordisk Pharma GmbH verwendete Definition der „bestätigten Hypoglykämien“ basiert auf den Diagnosekriterien dieser Zulassungsstudien und umfasst alle Ereignisse, bei denen entweder eine schwere Hypoglykämie (d. h.. der Patient ist auf Fremdhilfe angewiesen) oder eine nicht schwere Hypoglykämie mit Blutzuckermessungen unter 3,1 mmol/l bei gleichzeitig vorhandenen oder fehlenden hypoglykämischen Symptomen (Tabelle 3-E) dokumentiert wurde.

In seinen Abschlussberichten zu den Nutzendossiers langwirksamer Insulinanaloge bei Diabetes mellitus Typ 1 (17) und bei Diabetes mellitus Typ 2 (18) hat das IQWiG dagegen jeweils nur *symptomatische* Hypoglykämien berücksichtigt. Die jeweilige Berücksichtigung der Ereignisse in der Matrix der international maßgeblichen Leitlinien der „ADA/Endocrine Society“ (19) zeigt die folgende Übersicht:

Tabelle 3-E Hypoglykämie-Definitionen in Novo Nordisk–Studien und in IQWiG-Bewertungen im Vergleich mit den Definitionen der ADA/Endocrine Society

Hypoglykämie-Typ nach ADA/Endocrine Society* (13, 19)	Berücksichtigt in...	
	NN-Definition**	IQWiG-Definition
Schwere Hypoglykämie (Fremdhilfe benötigt)	Ja	Ja
Dokumentierte symptomatische Hypoglykämie	Ja	Ja***
Asymptomatische Hypoglykämie	Ja	Nein
Wahrscheinliche symptomatische Hypoglykämie (typische Hypoglykämie-adäquate Symptome ohne zeitgleich erhobenen Blutzucker-Messwert)	Nein	Nein
Pseudo-Hypoglykämie (typische Hypoglykämie-adäquate Symptome, Blutzucker-Messwert im unteren Normbereich nahe 4,0 mmol/l)	Nein	Nein
* Schwellenwert 3,9 mmol/l **Schwellenwert 3,1 mmol/l ***Kein bestimmter Schwellenwert vorgegeben, aber Verweis auf (13), die $\leq 3,9$ mmol/l nennt IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; ADA: American Diabetes Association; NN: Novo Nordisk		

Während nicht schwere Hypoglykämien der Kategorie 3 („asymptomatisch mit Blutzucker - Messwert unter einer definierten Schwelle“) in den Novo Nordisk-Zulassungsstudien und im Nutzendossier berücksichtigt werden, ist dies in den zitierten Abschlussberichten des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (17, 18) nicht der Fall: In der Definition der ADA/Endocrine Society (13) werden nicht schwere Hypoglykämien unterschieden in

- a) Kombination aus Hypoglykämie-assoziierten Symptomen und bestätigender Blutzuckermessung unterhalb eines bestimmten Wertes (=bestätigte Hypoglykämie).
- b) Blutzuckermessung unterhalb eines bestimmten Wertes mit oder ohne Hypoglykämie-assoziierte Symptome (=biochemische Hypoglykämie)
- c) Hypoglykämie-assoziierte Symptome mit oder ohne bestätigende Blutzuckermessung (=symptomatische Hypoglykämie).

In die Nutzenbewertung werden durch das IQWiG allerdings nur die unter Punkt a) genannten bestätigten Hypoglykämien eingeschlossen: „Lagen in den vorhandenen Unterlagen zu den eingeschlossenen Studien lediglich Informationen zu Hypoglykämien gemäß b) oder c) vor (folgend als „nicht bestätigte Hypoglykämie“ bezeichnet), wurden diese lediglich der Übersicht und der Vollständigkeit halber dargestellt. Aufgrund der hohen Messunsicherheit und des damit verbundenen stark erhöhten Verzerrungspotenzials wurden sie als ohne jede Aussagekraft angesehen und nicht im Fazit der vorliegenden Nutzenbewertung berücksichtigt“ ((17) S. 146). Neben dem Aspekt der Validität ist auch die Frage der Patientenrelevanz bei der Betrachtung der Hypoglykämien zu berücksichtigen. Derzeit betrachtet das IQWiG nur symptomatische Hypoglykämien, da unklar ist, inwieweit asymptomatische Hypoglykämien patientenrelevant sind. Zu symptomatischen Hypoglykämien wird ausgeführt: „Da symptomatische Hypoglykämien unmittelbar vom Patienten bemerkt werden und ihn belasten können, werden die vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) definierten symptomatischen Hypoglykämien (schwer / schwerwiegende sowie nicht schwerwiegende symptomatische Hypoglykämien) als patientenrelevant angesehen.“ (Nutzenbewertung zu Linagliptin gemäß § 35a Absatz 5b SGB V) (2), S. 38).

### **Begründung der Validität und Patientenrelevanz des Endpunktes „bestätigte Hypoglykämien“**

Novo Nordisk sieht die Operationalisierung des Endpunktes Hypoglykämien als „bestätigte Hypoglykämien“ (schwere Hypoglykämien, nicht schwere Hypoglykämien mit und ohne Symptome, jeweils auf Basis der Novo Nordisk Definition) als valide und patientenrelevant an.

Schwere Hypoglykämien sind so ausgeprägt, dass der Patient selbst nichts mehr dagegen unternehmen kann und auf Fremdhilfe angewiesen ist. Aufgrund dieser Tatsache sind schwere Hypoglykämien wenig anfällig für subjektive Interpretation und somit als valide sowie als patientenrelevant anzusehen.

Nicht schwere symptomatische Hypoglykämien werden durch das IQWiG als für den Patienten belastend und somit patientenrelevant angesehen ((2)S. 38). Eine gewollte oder ungewollte Einflussnahme auf das Ergebnis der Blutzuckermessung lässt sich auf einen Fehler in der Wiedergabe der Messdaten durch den Patienten beschränken. Somit können nicht schwere symptomatische Hypoglykämien auch als valide angesehen werden.

Bei den nicht schweren asymptomatischen Hypoglykämien ergibt sich die Validität wie bei den symptomatischen aus der Tatsache, dass eine Einflussnahme auf das Ergebnis der Blutzuckermessung sich auf einen Fehler in der Wiedergabe der Messdaten durch den Patienten beschränken lässt. Des Weiteren hat sich gezeigt, dass bei einer Erniedrigung des Schwellenwertes als Definition für eine Hypoglykämie von 3,9 mmol/l auf 3,1 mmol/l der Anteil der asymptomatischen Hypoglykämien von 61,7% auf 30,7% (20) sank. Die Novo Nordisk-Definition verwendet diesen niedrigen Schwellenwert von 3,1 mmol/l. Betrachtet man diesen Aspekt noch im Zusammenhang mit dem klinischen Bild der

Hypoglykämiewahrnehmungsstörung, dann wird sowohl die Validität als auch die Patientenrelevanz der nicht schweren asymptomatischen Hypoglykämien deutlich. Definitionsgemäß spricht man dann von einer Hypoglykämie-Wahrnehmungsstörung (Hypoglycemia Unawareness), wenn Patienten trotz anamnestisch bereits aufgetretener symptomatischer Hypoglykämien (d. h. in Kenntnis der Hypoglykämie-typischen Symptome) angeben, einen subnormal erniedrigten Blutzucker-Spiegel lediglich „manchmal oder nie“ subjektiv zu bemerken. Des Weiteren wird die Hypoglykämie-Wahrnehmung und die physiologische Gegenregulation mit fortlaufender Dauer und Anzahl der Hypoglykämien defizient (21) und es erhöht sich das Risiko für schwere Hypoglykämien 3- bis 6-fach (9). Diese Befundkonstellation zeichnet eine spezifisch und besonders gefährdete Patientenpopulation aus, bei denen Hypoglykämien wegen der fehlenden Wahrnehmung ein erhebliches – auch vitales – Risiko darstellen (20, 22-26). Somit sind nicht schwere asymptomatische Hypoglykämien ebenfalls als patientenrelevant und valide anzusehen.

Die Ergebnisse zu schweren, nicht schweren symptomatischen und asymptomatischen Hypoglykämien sind als hinreichend sicher und patientenrelevant einzustufen und eine Zusatznutzenableitung auf Basis der Operationalisierung „bestätigte Hypoglykämien“ durchzuführen.

### **3.2.2.1.2 Hypoglykämien stellen eine häufige Komplikation einer Diabetestherapie dar**

Bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2 kommt es unter antidiabetischer Therapie unterschiedlich häufig zu Hypoglykämien: In einer Studie mit Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 wurden 42,89 Hypoglykämien pro Patient/Jahr berichtet, 1,15 Ereignisse pro Patient/Jahr davon waren schwere Hypoglykämien. Bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 lag die Hypoglykämie-Rate im Durchschnitt bei 16,37 pro Patient/Jahr, 0,35 pro Patient/Jahr davon waren schwere Ereignisse (27).

Budnitz et al. untersuchten die Ursachen von Behandlungen in Notfallambulanzen bzw. Notfallhospitalisierungen von älteren Patienten (>64 Jahre) im Zusammenhang mit Arzneimittelnebenwirkungen. Fast ein Viertel der Hospitalisierungen (24,6%) ließen sich dabei auf die Gabe von Insulin oder oralen Antidiabetika zurückführen. Von allen registrierten endokrinologischen Notfällen stand mit insgesamt 94,7% das Auftreten von hypoglykämischen Episoden unterschiedlicher Ausprägung klar im Vordergrund (28).

Eine internationale 6-monatige retrospektive / 1-monatige prospektive Studie über Hypoglykämien in Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2 (n=3832) in „Routine Clinical Care“ konnte zeigen, dass symptomatische Hypoglykämien mit einer großen Häufigkeit auftreten. 85% (Diabetes mellitus Typ 1) und 47% (Diabetes mellitus Typ 2) der Patienten berichteten von mindestens einer Hypoglykämie innerhalb des retrospektiven Zeitraums (6 Monate) der Studie. Ähnliche Ergebnisse konnten für den prospektiven Teil der Studie (1 Monat) gezeigt werden (90% Diabetes mellitus Typ 1, 46% Diabetes mellitus Typ 2) (29).

Eine aktuelle Befragung von über 600 insulinpflichtigen Diabetes-Patienten in Deutschland zeigt, dass für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 durchschnittlich 1,6 nicht schwere Hypoglykämien während einer Woche auftraten, während die Häufigkeit von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 mit durchschnittlich 0,6 Ereignissen beziffert wurde (30).

Für das Auftreten von Hypoglykämien spielen mehrere Faktoren eine Rolle:

- „...höheres Alter (>75 Jahre);
- Alkohol in Kombination mit Antidiabetika;
- Niereninsuffizienz;
- Lebersynthesestörungen;
- stärkere Muskelarbeit;
- Medikamentenverwechslung oder inadäquate Dosierung;
- Medikamente, die eine Hypoglykämie verstärken oder weniger bemerkbar machen (Beta-Blocker, Psychopharmaka);
- ausgelassene oder verspätete Mahlzeiten;
- mangelndes Therapieverständnis;
- fehlende Schulung des Patienten“ (4).

Auch die Art der antidiabetischen Medikation ist hier von großer Bedeutung. Besonders häufig treten Hypoglykämien bei mit Insulin, SU oder Gliniden behandelten Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 auf (4). „Die langwirkenden Sulfonylharnstoffe (u. a. Glibenclamid, Glimperid) können zu schweren und lang anhaltenden (bis zu 72 Stunden rezidivierend) Hypoglykämien führen, die selten auch letal verlaufen können“ (4).

Mit der neuesten Datenauswertung aus dem Diabetes Registry (DiaRegis) - einem prospektiven Diabetesregister zur ambulanten Versorgung von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 in Deutschland – liegen erstmals Daten zum Hypoglykämierisiko unter Versorgungsbedingungen vor (31):

DiaRegis enthält derzeit Daten von rund 3.800 Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 aus etwa 300 Behandlungseinrichtungen bundesweit. Es wurden Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, die ein oder zwei OAD erhalten, in das Register aufgenommen. Bei ihnen war nach Ansicht des behandelnden niedergelassenen Arztes wegen nicht ausreichender Blutzuckerkontrolle oder mangelnder Sicherheit oder Verträglichkeit eine Umstellung oder Intensivierung der Therapie nötig (32).

Die 410 Patienten (10,8% von insgesamt 3.808 Patienten), die über anamnestische Hypoglykämien in den letzten 12 Monaten vor Studieneinschluss berichteten, waren im Median 68,6 Jahre alt, leicht übergewichtig (Body Mass Index (BMI) 29,0 kg/m<sup>2</sup>) und wiesen einen HbA<sub>1c</sub>-Wert von 7,2% auf. Die hypoglykämischen Ereignisse gliedern sich in Patienten mit Hypoglykämien ohne spezifische Symptomatik (48,8%), symptomatische Hypoglykämien ohne Fremdhilfe (67,8%), symptomatische Hypoglykämien mit Fremdhilfe (8,3%), symptomatische Hypoglykämien mit medizinischer Hilfe (3,1%) und symptomatische Hypoglykämien mit Krankenhauseinweisung (2,9%) (31).

Die wichtigsten Risikofaktoren für eine Hypoglykämie waren ein niedriger HbA<sub>1c</sub>-Wert (Odds Ratio 1,68), ein Schlaganfall oder eine transitorische ischämische Attacke in der Vorgeschichte (Odds Ratio 1,72), eine Herzinsuffizienz (Odds Ratio 1,77) und die Therapie mit SU (Odds Ratio 2,58). Etwa ein Viertel der unter SU-Therapie stehenden Patienten berichtete über Hypoglykämien (31).

Gerade die Therapie mit SU gilt als einer der bedeutendsten Risikofaktoren für das Auftreten von Hypoglykämien. Da keine lineare Dosis-Wirkungs-Beziehung besteht, können bereits kleinste Dosen zu schwersten Hypoglykämien führen. Lang wirksame SU wie Glibenclamid sind dabei mit einer wesentlich höheren Hypoglykämiehäufigkeit assoziiert als bspw. Gliclazid. Schwere SU-induzierte Hypoglykämien können sogar bei bis zu 10% der Fälle zum Tode führen (33, 34).

### 3.2.2.1.3 Hypoglykämien werden häufig nicht erkannt

Hypoglykämien sind häufig in Diabetes mellitus Typ 1 wie auch in Diabetes mellitus Typ 2 (29). Des Weiteren werden „Hypoglykämien (...) insbesondere bei älteren Menschen häufig nicht erkannt oder fehlinterpretiert“ (4). Laut einem Review werden bei älteren Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 bis zu 58% der hypoglykämischen Episoden von den behandelnden Ärzten fehlgedeutet und häufig nicht behandelt (33). Patienten berichten sehr unterschiedlich über ihre Symptome (35) und es bestehen erhebliche interindividuelle Unterschiede in der Wahrnehmungsschwelle (36). Wiederholte Hypoglykämien können die Fähigkeit zur Wahrnehmung von zukünftigen Hypoglykämien beeinträchtigen. Darüber hinaus können die neurohormonellen Gegenregulationen / Antworten auf Hypoglykämien verschleiert werden (37, 38).

Viele Hypoglykämien sind asymptomatisch; diese asymptomatischen Episoden können leicht übersehen werden (39, 40). Besonders häufig bleiben nächtliche Ereignisse nicht erkannt (39-41). Daher dürfte die Hypoglykämie-Dunkelziffer noch höher als im vorherigen Abschnitt aufgeführt liegen.

Bei kontinuierlichen Blutglucosemessungen (CGMS) an Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 zeigte sich, dass die Patienten im Mittel 2,5±2,5 Stunden pro Tag eine Blutzuckerkonzentration unter 3,9 mmol/l aufwiesen, d. h. sich unabhängig vom Vorliegen klinischer Symptome *per definitionem* in einem hypoglykämischen Zustand befanden (42).

Swinnen et al. werteten die Daten von 3.912 Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 aus, die während einer 12-wöchigen Beobachtungsphase mindestens einmal bei der Blutzuckerkontrolle einen Hypoglykämie-Schwellenwert von 3,9 mmol/l unterschritten hatten: Demnach wurden insgesamt 21.592 hypoglykämische Episoden berichtet, davon 242 schwere, 8.871 symptomatische und 12.479 asymptomatische Episoden, entsprechend 0,1 bzw. 3,8 bzw. 5,3 Episoden/Patient/Jahr. Wurde der Schwellenwert auf 3,1 mmol/l herabgesetzt, reduzierte sich der Anteil an Patienten mit Hypoglykämien ebenso wie die Anzahl hypoglykämischer Ereignisse deutlich. Beispielsweise betrug der Anteil an Patienten mit hypoglykämischen Episoden bei dem Schwellenwert von 3,9 mmol/l 43,3%, bei dem Schwellenwert von 3,1 mmol/l aber nur 17,7%. Der Anteil an Patienten mit asymptomatischen Hypoglykämien erniedrigte sich entsprechend von 61,7% auf 30,7% (20). An dieser Stelle erscheint es wichtig, zu betonen, dass der von der ADA gewählte Schwellenwert von 3,9 mmol/l nicht mit einer klinisch relevanten Grenze gleichzusetzen ist, d. h. es besteht kein zwingend erforderlicher Therapiebedarf. Er sollte vielmehr als Warnsignal für den Patienten dienen, um einer klinisch relevanten Hypoglykämie vorzubeugen (23, 43). Die adrenale Gegenregulation mit Glukagonausschüttung und begleitenden Symptomen setzt erst bei etwa 3,6 mmol/l ein (44, 45). Es ist fraglich, ob eine mäßige Sekretion gegenregulatorischer Hormone bei Blutglucosekonzentrationen zwischen 3,5-4,0 mmol/l bereits pathologische Bedeutung hat, da auch beim Gesunden Schwankungen in diesem Bereich nicht klinisch relevant sind (46). Erst im Bereich von 2,8-3,0 mmol/l treten bei den meisten Patienten Hypoglykämie-typische Symptome auf (45). Des Weiteren treten ab <3,2 mmol/l autonome und neuroglykopenische Symptome ein, gefolgt von neurophysiologischer Dysfunktion, Elektroenzephalogramm-Veränderungen und kognitiven Veränderungen (21, 36).

In Untersuchungen zur Reproduzierbarkeit der glykämischen Schwellen wurden intraindividuelle Schwankungen von etwa 0,2 mmol/l beim Gesunden gefunden (47). Auch bei Patienten mit Diabetes sind glykämische Schwellen dynamisch und werden durch viele Faktoren beeinflusst, wie die Qualität der glykämischen Kontrolle oder die Entstehung einer gestörten Hypoglykämiewahrnehmung (24). Insofern wird bei der Übertragung der Schwelle von 3,9 mmol/l auf klinisch-wissenschaftliche Maßstäbe die tatsächliche Frequenz hypoglykämischer Episoden zwangsläufig überschätzt. Die enge Nähe dieses Wertes zu physiologischen Glucosekonzentrationen in Verbindung mit Messungenauigkeiten und intraindividuellen Schwankungen erlaubt keine definitive Prognose oder gar Diagnose über eine relevante, d. h. den Patienten gefährdende und behandlungsbedürftige Hypoglykämie. Insofern stimmen wir der Argumentation des IQWiG zu, die alleinige Erhebung von Glucosewerten unter 3,9 mmol/l ohne klinische Symptome sei „ohne jede Aussagekraft“ (17, 18).

Dagegen wurde mit der strengen Limitierung des Schwellenwerts unter 3,1 mmol/l in den von Novo Nordisk durchgeführten Zulassungsstudien ein klinisch relevanter Wert gewählt, der – auch unter Berücksichtigung von Messungenauigkeiten und intraindividuellen Schwankungen – außerhalb der physiologischen Konzentrationen liegt. Außerdem ermöglicht er die Erfassung einer Population von Patienten mit hypoglykämischen Ereignissen, die in

maßgeblichen IQWiG-Stellungnahmen (17, 18) nicht berücksichtigt werden: Es handelt sich um Patienten, die trotz eines dokumentierten, Blutzuckerwertes unter 3,1 mmol/l keine Hypoglykämie-adäquaten Symptome beschreiben, die aber gerade auf Grund dieses geringen Wertes für eine klinische Hypoglykämie in höchstem Maße prädisponiert sind.

In einer Studie der UK-Hypoglycaemia Study Group wurde die Schwelle für selbstberichtete Hypoglykämien bei  $< 3,0$  mmol/l gesetzt. Demnach berichteten 87% der Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 mit unter 5-jähriger und 85% der Patienten mit über 15-jähriger Insulinbehandlung eine leichte Hypoglykämie erlitten zu haben. Die Häufigkeit solcher hypoglykämischen Episoden wurde mit 35,5 pro Patient und Jahr (22,4-48,2) beziehungsweise 29,0 pro Patient und Jahr (16,4-41,8) angegeben. Die Häufigkeit selbstberichteter schwerer Hypoglykämien stieg im Krankheitsverlauf deutlich an: Bei einer Insulinbehandlung  $< 5$  Jahre hatten 22% der Patienten eine schwere Hypoglykämie erlitten, dagegen bei einer Insulinbehandlung  $> 15$  Jahre 46%. Auch war die Häufigkeit schwerer Hypoglykämien bei den Patienten mit langer Behandlungsdauer deutlich höher und betrug pro Jahr 1,1 (0,02,3) beziehungsweise 3,2 (1,6-4,9). Trotz der geringen Schwelle von  $< 3,0$  mmol/l bestand eine hohe Frequenz an asymptomatischen Hypoglykämien, denn die CGMS-Messungen wiesen bei 46% ( $< 5$  Jahre) beziehungsweise 61% ( $> 15$  Jahre) der Patienten niedrige interstitielle Glucose-Konzentrationen (LIG)  $< 2,2$  mol/l auf. Die Häufigkeit dieser LIG-Episoden betrug in der Gruppe mit einer Insulinbehandlung  $< 5$  Jahre pro Patient und Woche 1,91 (1,04-2,78) und in der Gruppe mit einer Insulinbehandlung  $> 15$  Jahre pro Patient und Woche 2,96 (2,03-3,9) (48).

Auch bei Anwendung des „Hypoglycemia Awareness Scores“ (49) erzielten Patienten mit lange bestehendem Diabetes mellitus Typ 1 die höchsten Werte entsprechend einer gering ausgeprägten Hypoglykämiewahrnehmung (48).

Definitionsgemäß spricht man dann von einer Hypoglykämie-Wahrnehmungsstörung (Hypoglycemia Unawareness), wenn Patienten trotz anamnestisch bereits aufgetretener symptomatischer Hypoglykämien (d. h. in Kenntnis der Hypoglykämie-typischen Symptome) angeben, einen subnormal erniedrigten Blutzucker-Spiegel lediglich „manchmal oder nie“ subjektiv zu bemerken. Das Phänomen der Hypoglykämie-Wahrnehmungsstörung ist keineswegs selten; es betrifft 20-25% der Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 und rund 10% der Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 (26, 49, 50). Des Weiteren wird die Hypoglykämie-Wahrnehmung und die physiologische Gegenregulation mit fortlaufender Dauer und Anzahl der Hypoglykämien defizient (21) und es erhöht sich das Risiko für schwere Hypoglykämien 3- bis 6-fach (9). Für diesen Personenkreis ist es besonders wichtig, Hypoglykämien konsequent zu vermeiden (25, 44), da sie einem statistisch signifikant erhöhten Risiko für das Auftreten schwerer Hypoglykämien ausgesetzt sind (50). Sowohl das Vorliegen einer Hypoglykämie-Wahrnehmungsstörung als auch die Risikoerhöhung für schwere und schwerwiegende Hypoglykämien in dieser Population sind bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 häufiger, aber auch bei Diabetes mellitus Typ 2 von nicht zu vernachlässigender Bedeutung (50, 51). Es zeigte sich bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2 mit einer reduzierten Wahrnehmung von Hypoglykämien eine deutliche

Tendenz zu einer erhöhten Rate an schweren hypoglykämischen Episoden (50). Frühere und wiederholte Hypoglykämieerfahrungen können auch die Ursache für eine erworbene Hypoglykämie-Wahrnehmungsstörung und eine Störung der hormonellen Gegenregulationsmechanismen darstellen. Bei dem als HAAF (Hypoglycemia-associated autonomic failure) bekannten Phänomen handelt es sich einerseits um eine Adaptation des sympathoadrenalen Systems an wiederkehrenden hypoglykämischen Stress (52). Andererseits stellt der HAAF auch eine maladaptive Reaktion dar (19), da die Störung der Gegenregulierung und die Hypoglykämie-Wahrnehmungsstörung das Risiko einer schweren Hypoglykämie mit ihrer Morbidität und potenziellen Mortalität erhöht (50).

Es ist aus klinisch-diabetologischer Sicht daher eine gravierende Fehleinschätzung, asymptotische Hypoglykämien zu bagatellisieren, indem solche Ereignisse nicht als Hypoglykämie berücksichtigt werden; vielmehr zeichnet diese Befundkonstellation, die im klinischen Sprachgebrauch als „Unawareness“ bezeichnet wird, eine spezifisch und besonders gefährdete Patientenpopulation aus, bei denen Hypoglykämien eben wegen der fehlenden Wahrnehmung ein erhebliches – auch vitales – Risiko darstellen (20, 22, 24-26, 43). Die Auswirkungen von Hypoglykämien sind gleich, unabhängig davon, ob es sich um symptomatische oder asymptotische Ereignisse handelt. Beispielsweise wurden bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 in Zusammenhang mit nächtlichen Hypoglykämien im EKG verlängerte QT-Intervalle und eine größere QT-Streuung beobachtet.

#### **3.2.2.1.4 Nächtliche Hypoglykämien sind besonders gefährlich**

Vor dem Hintergrund unerkannter Hypoglykämien sind gerade nächtliche hypoglykämische Ereignisse von Bedeutung, da sie während des Schlafs häufig nicht wahrgenommen werden können. So treten ca. 50% aller schwerwiegenden Hypoglykämien während der Nacht auf und können zu Krämpfen und Komata bis hin zum Tod, ausgelöst durch Herzrhythmusstörungen („dead-in-bed“-Syndrom), führen (53-59). Dem „dead-in-bed“-Syndrom werden ca. 6% aller Todesfälle von Patienten mit Diabetes unter 40 Jahren zugeschrieben (60). Es ist wahrscheinlich, dass eine Hypoglykämie-getriggerte Arrhythmie am „dead in bed“-Syndrom, d. h. dem plötzlichen Tod von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 während der Nacht, beteiligt ist (61-63). Zudem können unbemerkte nächtliche Hypoglykämien die Wahrnehmung für hypoglykämische Ereignisse im Allgemeinen beeinträchtigen (53). Weitere Studien belegen, dass asymptotische Hypoglykämien ein sehr häufiges Phänomen darstellen. So zeichneten CGMS-Untersuchungen bei 63% der Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 und 47% der Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 nicht erkannte Hypoglykämien auf, und 74% aller hypoglykämischen Episoden ereigneten sich während der Nacht; umgekehrt blieben alle während der Nacht aufgezeichneten Hypoglykämien von den Patienten unbemerkt (39). In einer anderen Studie blieben 83% der mittels CGMS entdeckten hypoglykämischen Episoden von den Patienten unbemerkt (40).

### 3.2.2.1.5 Hypoglykämien gefährden die betroffenen Patienten akut und mittelfristig

Sowohl schwere als auch nicht schwere Hypoglykämien stellen eine potentielle Gefahr für den Patienten dar (4).

Laut der VADT (Veterans Affairs Diabetes Trial)-Studie erhöht das Auftreten von Hypoglykämien das Risiko für einen kardiovaskulären Tod um das Vierfache (64).

Schwere Hypoglykämien gehen meist mit einer Bewusstlosigkeit einher. Zum Teil kommt es zum Auftreten von Krampfanfällen. Die Symptome der schweren Unterzuckerung sind zentralnervös bedingt, denn das Gehirn wird nicht mehr ausreichend mit Glucose versorgt. In jedem Fall benötigt ein Patient mit Diabetes in diesem Stadium die Hilfe anderer Menschen, er kann sich selbst nicht mehr aus diesem Zustand heraushelfen (65).

Die Auswirkungen von hypoglykämischen Episoden können vor allem für ältere Patienten schwerwiegend sein. Das Risiko eines Sturzes ist bei Hypoglykämien erhöht (66). Bei Menschen mit peripherer Neuropathie ist das Halten des Gleichgewichts ohnehin schon erschwert. Wird diese Situation noch durch eine Hypoglykämie verschlimmert, kann es zu Stürzen kommen.

Stürze sind gerade im Alter häufig und folgenschwer. Fast jeder Dritte über 65 Jahre stürzt mindestens einmal im Jahr, die Hälfte davon zweimal oder häufiger (67). Die Sturzquote steigt mit dem Alter oder einer Institutionalisierung weiter an (67). Hinzu kommt, dass Menschen mit Diabetes ein erhöhtes Risiko für Frakturen haben (68).

Neben Prellungen, Wunden, Verstauchungen und Frakturen können psychische Folgen wie Vertrauensverlust in die eigene Mobilität, Einschränkung des Bewegungsradius bis hin zu sozialer Isolation auftreten (69). Als direkte Folge eines Sturzes sind mit mehr als 90% proximale Hüftfrakturen, Oberarmfrakturen, Becken- und Unterarmfrakturen zu nennen (67).

Des Weiteren können hypoglykämische Episoden den Patienten selbst und Dritte (z. B. im Straßenverkehr) gefährden. Daher können Hypoglykämien und eine instabile Stoffwechsellage zur Fahruntauglichkeit führen. Dies schränkt die Mobilität der betroffenen Patienten ein und kann sogar den Verlust des Arbeitsplatzes bedeuten, etwa bei einem Bus- bzw. LKW-Fahrer, oder Außendienstmitarbeiter etc. (70, 71).

Bereits so genannte nicht schwere Unterzuckerungen gehen bekanntlich schon mit einer Symptomatik einher (möglich u.a. Zittern, Unruhe, Aggressivität, Konzentrationsstörungen, Verlangsamung, Apathie, Sehen von Doppelbildern), die von den Betroffenen in der Regel als sehr unangenehm bis beängstigend oder sogar bedrohlich empfunden wird (72). Dies wird von einer Ende des Jahres 2012 durchgeführten Befragung von insulinpflichtigen Diabetes-Patienten bestätigt: Nach einer nicht schweren Hypoglykämie berichteten 64% der Patienten, dass sie sich müde/erschöpft fühlten, wobei sich 51% weniger aufmerksam und 39% sich nervös/ängstlich fühlten (30).

Neben den kurzfristigen Auswirkungen von nicht schweren Hypoglykämien, besteht das Risiko, dass sich dies bei Patienten zu einem psychischen Krankheitsbild in Form der Hypoglykämieangst verstärkt. Solche Hypoglykämieängste können die angestrebte Blutzuckereinstellung zur Vermeidung von Folgeerkrankungen erschweren (40, 57, 73, 74).

Wiederholtes Auftreten von nicht schweren Hypoglykämien ist einer der wichtigsten Risikofaktoren für das Entwickeln schwerer Hypoglykämien (57). Daher sollen auch nicht schwere Hypoglykämien bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 möglichst vermieden werden.

### **3.2.2.1.6 Hypoglykämien steigern das Risiko für Diabetes-Folgeerkrankungen**

Hypoglykämien tragen maßgeblich zum langfristig erhöhten kardiovaskulären Risiko bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 (siehe Abschnitt 3.2.1) bei.

In der Action in Diabetes and Vascular disease: preterAx and diamicroN-MR Controlled Evaluation (ADVANCE)-Studie, in der 11.140 Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 im Durchschnitt 5 Jahre lang beobachtet wurden, wurde ein Zusammenhang zwischen schweren Hypoglykämien und einer signifikanten Erhöhung des Risikos für vaskuläre Ereignisse und Mortalität nachgewiesen. Für Patienten mit schweren Hypoglykämien im Vergleich zu Patienten ohne schwere Hypoglykämien betrug die Hazard Ratio für schwere makrovaskuläre Ereignisse 2,88, für schwere mikrovaskuläre Ereignisse 1,81. Die Hazard Ratio für kardiovaskulären Tod lag bei 2,68 und für Tod aufgrund jeder Ursache bei 2,69; der p-Wert war <0,001 für alle Vergleiche (75).

Der Zusammenhang zwischen Hypoglykämien unabhängig von ihrem Schweregrad und akuten kardiovaskulären Ereignissen wurde außerdem in einer großen retrospektiven Studie in den USA an ca. 860.000 Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 gezeigt. Im Beobachtungszeitraum von einem Jahr hatten 3,1% der Patienten ein hypoglykämisches Ereignis. Patienten mit Hypoglykämien hatten eine um 79% höhere Rate akuter kardiovaskulärer Ereignisse als Patienten ohne Hypoglykämien (76).

Wiederholt auftretende schwere Hypoglykämien begünstigen darüber hinaus das Risiko für kognitive Störungen bis hin zur Entwicklung einer Demenz (77).

### **3.2.2.1.7 Hypoglykämien haben bedeutsame ökonomische Auswirkungen**

Wie oben beschrieben, werden Hypoglykämien in ihrer Häufigkeit unterschätzt, da asymptomatische Hypoglykämien nur per Zufall (Blutzuckermessung aus einem anderen Grund) oder im Rahmen einer kontinuierlichen Blutzuckermessung erfasst werden. Aus diesem Grunde beziehen sich die Daten zu ökonomischen Auswirkungen auf symptomatische Hypoglykämien. Unabhängig von der Symptomatik bleiben die medizinischen Folgen sowie damit verbundene indirekte ökonomische Auswirkungen.

Eine Hypoglykämie kann in schweren Fällen eine stationäre Aufnahme und Behandlung erfordern (78). Im DiaRegis wurden bei 3,1% der eingeschlossenen mit OAD behandelten Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 symptomatische Hypoglykämien mit medizinischer

Hilfe und bei 2,9% der Patienten symptomatische Hypoglykämien mit Krankenhauseinweisung dokumentiert (31). In einer deutschen Pharmakovigilanz-Studie stellten Hypoglykämien („Hypoglykämische Episoden ohne Koma“) mit 13,3% die zweithäufigste unerwünschte Arzneimittelwirkung dar, die zu einer ungeplanten Hospitalisierung in die Abteilung Innere Medizin geführt haben (79). Weitere 2,9% der Hospitalisierungen erfolgten mit der Diagnose „Hypoglykämisches Koma“ (79).

Durchschnittliche Kosten einer Krankenhausbehandlung aufgrund von unerwünschten Arzneimittelwirkungen betragen 2.250 €. Ein Teil der Patienten wurde durch einen Notarzt ins Krankenhaus eingewiesen, was mit zusätzlichen Kosten in Höhe von 617 € pro Fall verbunden war (79). Andere Untersuchungen geben an, dass eine schwere Hypoglykämie, die zu einer Krankenhauseinweisung führt, bis zu 3.138 € an direkten Kosten pro Patient verursachen kann (30).

Nicht schwere Hypoglykämien verursachen ebenso erhöhte Kosten aufgrund eines erhöhten Verbrauchs an Blutzuckerteststreifen, vermehrten Krankheitstagen und Arbeitsunfähigkeit. Mehrere Studien dokumentieren, dass symptomatische hypoglykämische Episoden die Häufigkeit von Blutzuckerselbstmessungen erhöhen: Es wurde gezeigt, dass Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 die Rate an Blutzuckerselbstmessungen erhöhten, wenn eine symptomatische Hypoglykämie in der vorhergehenden Woche aufgetreten war (80). Ebenso wurde bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 gezeigt, dass sie häufiger Blutzuckerselbstmessungen durchführen, wenn eine symptomatische hypoglykämische Episode in den letzten sechs Monaten aufgetreten ist (74). Eine kanadische Studie stellte fest, dass Patienten sowohl ihre Rate an Blutzuckerselbstmessungen erhöhten als auch ihre Insulindosis reduzierten, nachdem es zu einem symptomatischen hypoglykämischen Ereignis kam (81). Die Befragung deutscher Diabetes-Patienten zeigt, dass sich die Anzahl der verbrauchten Blutzuckerteststreifen in der Woche nach einer nicht schweren Hypoglykämie im Durchschnitt um 3,86 erhöhte (30).

Nicht schwere Hypoglykämien bei berufstätigen Patienten mit Diabetes führten - neben dem erhöhten Gebrauch von Blutzuckerteststreifen - zu verminderter Produktivität sowie Verlust von Arbeitszeit in Form von Verspätungen und Fehltagen (82).

Der Produktivitätsverlust war am höchsten, wenn sich die nicht schwere Hypoglykämie in der Nacht ereignete. Eine internationale Studie zeigte, dass in der Woche nach einer nicht schweren Hypoglykämie Patienten im Schnitt 5,6 zusätzliche Teststreifen nutzten und Patienten mit Insulinbehandlung die Insulindosis um 25% reduzierten (82).

Eine weitere Studie zeigte, dass Patienten im Durchschnitt einen halben Tag benötigen, um sich von einer nicht schweren Hypoglykämien zu erholen (83).

Die internationalen Daten werden durch aktuelle Daten aus Deutschland gestützt. So konnte gezeigt werden, dass rund 14% der nicht schweren Hypoglykämien zu einem Produktivitätsverlust führen. Patienten berichten von einem Verlust von ungefähr zwei Stunden ihrer Arbeitszeit aufgrund einer nicht schweren Hypoglykämie (30).

Die davor angesprochenen Hypoglykämiewahrnehmungsstörungen sind auch unter ökonomischen Aspekten relevant: Zu dieser Problematik gibt es eigene Schulungsprogramme, die auch in Disease-Management-Programme (DMP) der Krankenkassen aufgenommen wurden. Die Kosten für ein Wahrnehmungstraining pro Patient belaufen sich auf 25 Euro (84).

### 3.2.2.1.8 Hypoglykämien beeinträchtigen die Lebensqualität

Der Zusammenhang zwischen der Lebensqualität und den Therapie-Nebenwirkungen wurde im Rahmen einer Online-Erhebung mit knapp 2.000 Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, die mit OAD behandelt werden, untersucht. Die berichteten Hypoglykämien waren mit einer verminderten Lebensqualität, gemessen anhand von EuroQoL-5D (EQ-5D) assoziiert. Die Beeinträchtigung der Lebensqualität hing mit der Schwere der aufgetretenen Hypoglykämien zusammen (siehe Abbildung 3, (85)).

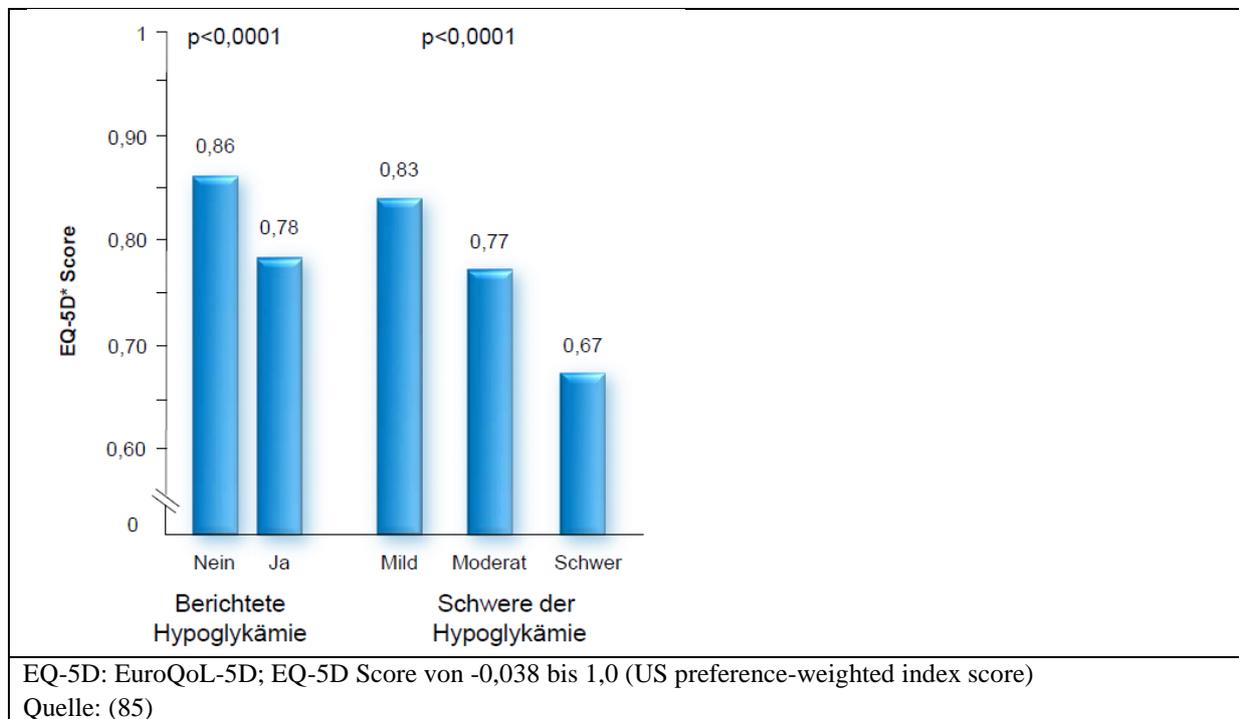


Abbildung 3: Lebensqualität in Abhängigkeit von Auftreten und Schwere von Hypoglykämien

Im Rahmen einer multinationalen Befragung von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 zeigte sich ebenfalls, dass nicht schwere nächtliche hypoglykämische Ereignisse ernsthafte Konsequenzen für die Patienten hatten. Im Zusammenhang mit einem nicht schweren nächtlichen hypoglykämischen Ereignis haben Patienten 3,6 zusätzliche Blutzuckermessungen durchgeführt und gaben an, für einen Zeitraum von durchschnittlich 3,4 Stunden nach einem nicht schweren Ereignis in ihrer Funktionsfähigkeit beeinträchtigt gewesen zu sein. 15,8% der mit Insulin behandelten Befragten haben ihre Insulindosis über durchschnittlich 3,6 Tage nach einem Ereignis reduziert. Darüber hinaus wurde eine

Beeinträchtigung des Schlafes durch nicht schwere nächtliche Hypoglykämien berichtet. So konnten 10,4% in der betreffenden Nacht nicht mehr schlafen. Die Funktionsfähigkeit am Folgetag eines nächtlichen Ereignisses wird als beeinträchtigt angegeben: 60,3% (n=1.273) der Befragten äußerten das Bedürfnis nach einem Mittagschlaf/Pause (65,5% hiervon nahmen dies tatsächlich in Anspruch) und 40,2% (n=848) der Befragten gaben an, den Wunsch zu haben, eher zu Bett zu gehen. 21,4% sahen sich am Folgetag in ihrer Fahrtüchtigkeit beeinträchtigt. Darüber hinaus war in Zusammenhang mit nicht schweren nächtlichen hypoglykämischen Ereignissen eine Beeinträchtigung des Wohlergehens der Patienten zu beobachten; 39,6% der Befragten gaben an, sich am Folgetag in einer emotionalen Tiefstimmung zu befinden (86).

Die psychosozialen Aspekte von Diabetes wurden in der Diabetes-Ansichten, Wünsche und Nöte (DAWN)-Studie untersucht. DAWN ist die weltweit größte Studie, die je hierfür durchgeführt wurde. Sie untersuchte die Ansichten und Einstellungen von mehr als 5.000 Menschen mit Diabetes und von knapp 4.000 Ärzten und Diabetes-BeraterInnen in insgesamt 13 Ländern (72). Die Studie zeigte, dass 50% der Patienten Angst vor Unterzuckerungen haben (87). Die Angst vor Hypoglykämien rangiert dabei auf gleichem Niveau wie die Angst vor schweren Folgen ihrer Diabetes-Erkrankung (72).

Vergleichbare Ergebnisse zeigten sich in der DAWN2-Studie, bei der 38% der in Deutschland befragten Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 eine stark ausgeprägte Sorge bezüglich möglicher Hypoglykämien beschrieben (71).

Ängste vor Folgekomplikationen und Hypoglykämien können zu Angststörungen und sogar Depressionen führen (88). Den Betroffenen fällt es oft schwer, sich an ihre Diabetestherapie zu halten (89). Dies kann zu einer unzureichenden Blutzuckereinstellung führen, wodurch das Risiko für einen schlechteren Krankheitsverlauf des Diabetes deutlich erhöht wird (90).

Die Furcht vor Hypoglykämien kann sich auf andere Familienmitglieder übertragen. Als Folge der Angst vor Hypoglykämien können Schlafstörungen, zwischenmenschliche Probleme bzw. Partnerschaftsprobleme entstehen (91).

Die Kosten der medizinischen Versorgung sind bei Diabetes-Patienten mit einer komorbiden Depression deutlich erhöht gegenüber Diabetes-Patienten ohne Depression (92).

Neue Untersuchungen zu deutschen Diabetes-Patienten berichten, dass sowohl das allgemeine als auch das emotionale Wohlbefinden nach einer nicht schweren Hypoglykämie beeinträchtigt sind. Die negativen Gefühle können nach einem einzelnen Ereignis bereits über mehrere Stunden anhalten (30).

Auch die ADA betrachtet das Auftreten von Hypoglykämien als relevanten Faktor für die Diabetestherapie. Das subjektive Erleben von Hypoglykämien bestimmt Entscheidungen (Essverhalten, Dosisentscheidungen, Festlegung individueller Zielwerte), die einen erheblichen Einfluss auf das Gesamtbefinden des Patienten haben. Auf diese Aspekte geht die ADA in ihrem Workgroup Report „Defining and Reporting Hypoglycemia in Diabetes“ ein:

Die Angst vor Hypoglykämien kann neben einer Verschlechterung der Stoffwechselsituation auch zu persönlichen Einschränkungen und Spannungen im Umfeld des Patienten führen (13). Ein systematischer Literaturreview zum Thema “Angst vor Hypoglykämien” kommt zu dem Schluss, dass Hypoglykämien als unangenehm empfunden werden und mit einer Vielzahl negativer Assoziationen behaftet sind, gerade wenn die Symptome nicht frühzeitig erkannt werden. Dies kann zu Abhängigkeiten von anderen Personen, sozialer Stigmatisierung und einer Verschlechterung der Selbstwahrnehmung führen. Bei der psychologischen Belastung durch die Angst vor Hypoglykämien stehen für den Patienten der Kontrollverlust und die Unsicherheit im Mittelpunkt (93).

Es gibt darüber hinaus eine Vielzahl von Belegen, dass Hypoglykämien und die Angst vor Hypoglykämien einen starken Einfluss auf die Lebensqualität von Patienten mit Diabetes haben (94-97).

In Übereinstimmung mit den Leitlinien (4) ist das Risiko für schwere und nicht schwere Hypoglykämien daher im Sinne des Patienten und dessen Umfeld so gering wie möglich zu halten.

### **3.2.2.1.9 Vermeidung von Hypoglykämien besitzt einen hohen Stellenwert in der Diabetestherapie**

Die Bedeutung der Vermeidung von Hypoglykämien, inkl. nicht schwerer hypoglykämischer Episoden, wie in den Nationalen Versorgungsleitlinien wie oben dargestellt gefordert, wird auch von internationalen Fachgesellschaften und Zulassungsbehörden geteilt. In ihrem Workgroup Report (13) führt die ADA auf, wie Hypoglykämien in klinischen Studien zur Beurteilung neuer blutzuckersenkender Therapien definiert und berichtet werden sollten. Im gleichen Dokument finden sich Angaben über die klinische Relevanz erreichter Senkungen der Hypoglykämieinzidenz.

*Hypoglykämien stellen einen patientenrelevanten Endpunkt dar. Hypoglykämische Ereignisse sind - wie in diesem Abschnitt ausführlich beschrieben - mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität sowie mit einer Verschlechterung der Lebensqualität bei betroffenen Patienten assoziiert. Die medikamentöse Therapie ist einer der wenigen für das Auftreten von Hypoglykämien relevanten Faktoren, die beeinflusst werden können. Im Interesse der Patienten sollte das potenzielle Hypoglykämierisiko bei der Entscheidung für eine bestimmte Therapieoption besondere Berücksichtigung finden.*

### **3.2.2.2 Insulin degludec zur Behandlung von Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2**

#### **3.2.2.2.1 Durch einen neuartigen Wirkmechanismus erreicht Insulin degludec eine besonders verzögerte Wirkung**

Insulin degludec (Tresiba<sup>®</sup>) ist ein Basalinsulin, welches durch einen neuartigen Wirkmechanismus charakterisiert ist. Nach der subkutanen Injektion verknüpfen sich Insulin degludec Di-Hexamere und bilden lösliche Multihexamerketten. Von diesen

Multihexamerketten werden langsam und gleichmäßig Insulin degludec Monomere freigesetzt und in den Blutkreislauf resorbiert (Abbildung 4). Durch diesen Mechanismus entsteht eine flache und stabile Blutzucker senkende Wirkung von Tresiba®. Während eines Zeitraums von 24 Stunden war unter der einmal täglichen Gabe die Blutzucker senkende Wirkung von Tresiba®, im Gegensatz zu Insulin glargin, gleichmäßig zwischen den ersten und zweiten 12 Stunden verteilt ( $\text{Area under the curve (AUC)}_{\text{Glucose Infusion Rate(GIR), 0-12 Std., Steady State (SS)}/\text{AUC}_{\text{GIR, gesamt, ss}}=0,5$ ) (98).

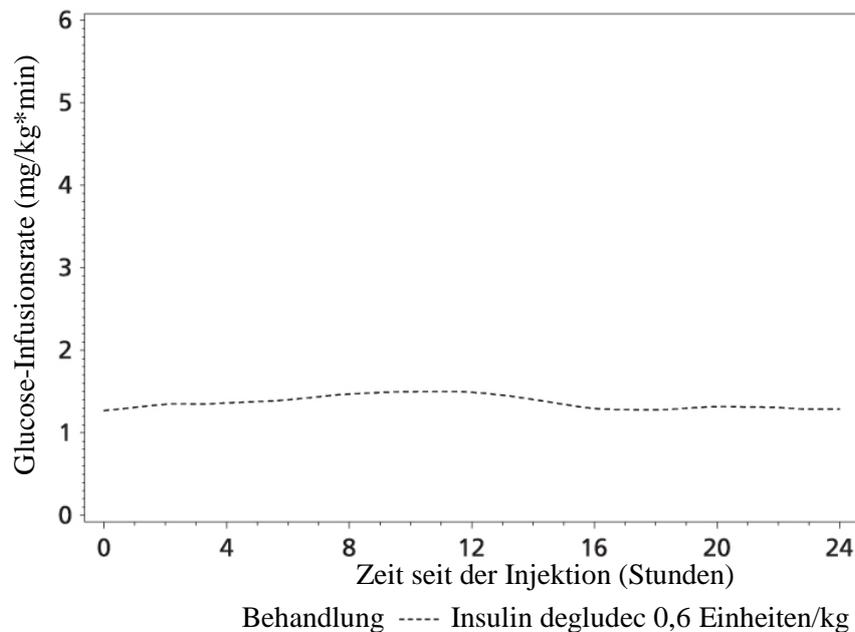


Abbildung 4: Profil der Glucose-Infusionsrate, geglättet, Steady State-Profil im Mittel 0-24 Stunden - Insulin degludec 100 Einheiten/ml 0,6 Einheiten/kg - Studie 1987

Die Wirkdauer von Tresiba® liegt über 42 Stunden hinaus im therapeutischen Dosierungsbereich; der Steady State wird nach 2–3 Tagen der Anwendung erreicht.

Die Blutzucker senkende Wirkung von Insulin degludec im Steady State zeigt eine viermal niedrigere tägliche Variabilität hinsichtlich der Variationskoeffizienten (VK) für die Blutzucker senkende Wirkung innerhalb von 0-24 Stunden ( $\text{AUC}_{\text{GIR, } \tau, \text{SS}}$ ) und 2-24 Stunden ( $\text{AUC}_{\text{GIR } 2-24\text{h, SS}}$ ) im Vergleich zu Insulin glargin (Abbildung 5).

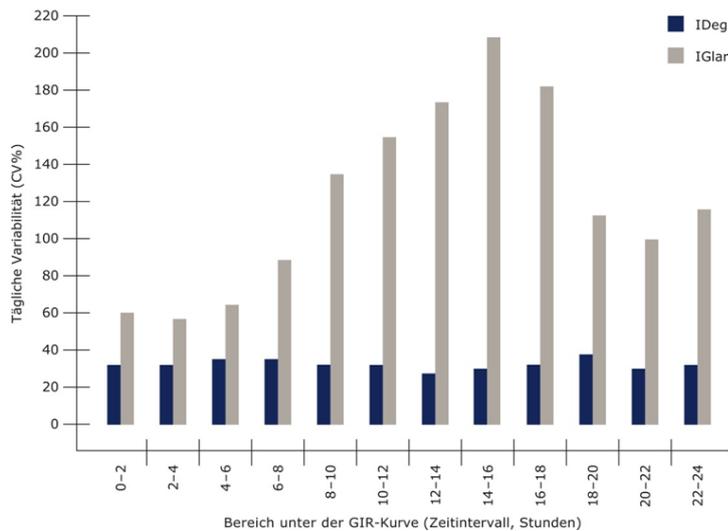


Abbildung 5: Tägliche Variabilität von Insulin degludec (IDeg) im Vergleich zu Insulin glargin (IGlar) (99)

### 3.2.2.2.2 Insulin degludec kontrolliert wirksam die Blutzuckerkonzentration

Insulin degludec war hinsichtlich der HbA<sub>1c</sub>-Reduzierung über das komplette Phase-IIIa-Studienprogramm (neun Treat-to-target-Studien) bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 oder Typ 2 den jeweiligen Vergleichstherapien nicht unterlegen (100-108).

In allen Studien zu Diabetes mellitus Typ 1 fiel unter Behandlung mit Insulin degludec die Reduzierung des Nüchternblutzuckers größer aus als unter den entsprechenden Vergleichstherapien (100, 101). In Studie 3585 (108) war diese Reduzierung unter Insulin degludec im Vergleich mit Insulin detemir statistisch signifikant größer.

In allen Studien zu Diabetes mellitus Typ 2 war die Reduzierung des Nüchternblutzuckers unter Insulin degludec größer als unter den entsprechenden Vergleichstherapien (102-105, 109). In drei Studien zur basalunterstützten oralen Therapie (Studien 3579, 3672, 3668) war der Unterschied gegenüber Insulin glargin statistisch signifikant (105, 107, 109).

Bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 verbesserte die Basal-Bolus-Behandlung mit Insulin degludec die glykämische Kontrolle und war Insulin glargin nicht unterlegen. Eine klinisch relevante Reduzierung des HbA<sub>1c</sub> war nach den ersten 12 Behandlungswochen nachweisbar, und die geringere HbA<sub>1c</sub>-Konzentration wurde über mindestens 52 Wochen erhalten (100). Die angestrebten Reduzierungen des HbA<sub>1c</sub> wurden auch erzielt, wenn der Zeitpunkt der täglichen Injektion von Tag zu Tag variierte, d. h. das Intervall zwischen zwei Injektionen zwischen 8 und 40 h lag (101). Darüber hinaus fielen in allen zitierten Studien mit Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 bei Labormessungen die geschätzten Reduzierungen des Nüchternblutzuckers unter Insulin degludec-Behandlung numerisch größer aus als unter den jeweiligen Vergleichstherapien.

Bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 besserte sich die glykämische Kontrolle, gemessen an einer Reduzierung des HbA<sub>1c</sub>, ebenfalls nach 12 Wochen Behandlung mit Insulin degludec

in einem klinisch relevanten Ausmaß. Die Reduzierungen des HbA<sub>1c</sub> fielen bei abendlichen Insulin degludec-Injektionen vergleichbar groß aus wie bei von Tag zu Tag wechselnden Intervallen mit Abständen von 8-40 h zwischen zwei Injektionen (103, 105). Die Nicht-Unterlegenheit gegenüber Insulin glargin bestätigte sich in allen durchgeführten Studien (102-104), und in einer Studie mit Sitagliptin als Vergleichstherapie war Insulin degludec überlegen (102). Auch die geschätzten Reduzierungen des Nüchternblutzuckers waren in allen Studien mit Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 unter Insulin degludec größer als unter den jeweiligen Vergleichstherapien. Der Unterschied war gegenüber Insulin glargin (103, 105, 107) statistisch signifikant. Des Weiteren zeigte eine post-hoc-Meta-Analyse, dass ein größerer Anteil von Patienten mit Insulin degludec das Nüchternplasmaglucoze-Ziel (NPG) ohne nächtliche bestätigte Hypoglykämien erreicht als Patienten mit Insulin glargin. Die Wahrscheinlichkeit, das NPG-Ziel ohne bestätigte nächtliche Hypoglykämie zu erreichen, war signifikant 82% höher mit Insulin degludec (110).

Eine weitere Meta-Analyse zur intra-individuellen Glucose-Variabilität (9 Punkt Plasmaglucozeselbstmessungen) konnte belegen, dass die tägliche Glucose-Variabilität unter Insulin degludec signifikant 7-10% geringer war als unter Insulin glargin, sowohl bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 mit Basalinsulin plus OAD als auch bei insulinnaiven Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 (111). Dies ist von Bedeutung, da gezeigt werden konnte, dass die Glucose-Variabilität in Zusammenhang mit der Rate von Hypoglykämien steht (112).

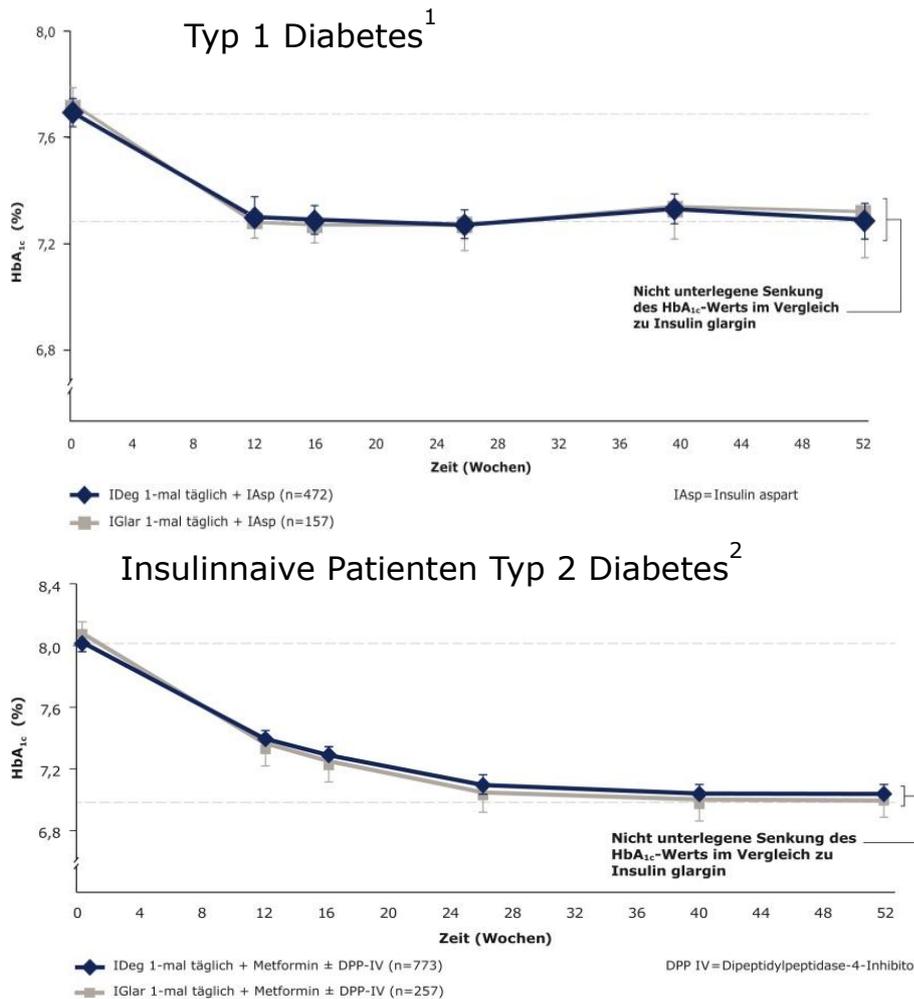


Abbildung 6: Reduzierung des HbA<sub>1c</sub> bei Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2 über 52 Wochen, IDeg: Insulin degludec, IGlär: Insulin glargin (Quellen: 1 (100), 2 (105))

Erste Erfahrungen aus der Routineversorgung britischer Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2, bei denen therapielimitierende Probleme mit dem bisherigen Basalinsulin bestanden, zeigten, dass 10-18 Wochen nach dem Wechsel auf Insulin degludec die HbA<sub>1c</sub>-Konzentrationen um 0,3 (Diabetes mellitus Typ 1) bzw. 0,8 Prozentpunkte (Diabetes mellitus Typ 2) gesunken waren. Trotz der kurzen Beobachtungsphase besserte sich die glykämische Kontrolle bei 80% der Patienten. Gleichzeitig reduzierten sich die wöchentlich dokumentierten hypoglykämischen Episoden nach dem Wechsel auf Insulin degludec um 69% (Diabetes mellitus Typ 1) beziehungsweise 85% (Diabetes mellitus Typ 2) (113).

In einer Befragung von fünf Schweizer diabetologischen Schwerpunktpraxen wurde von den klinischen Erfahrungen mit Insulin degludec bei über 300 Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2 berichtet. Übereinstimmend wurde eine gute glykämische Kontrolle betont, besonders bei Patienten, die unter unerklärlichen Glucoseschwankungen, einem Blutzuckeranstieg in den frühen Morgenstunden („Dawn-Phänomen“), litten. Mehrheitlich waren gegenüber den vorher verwendeten Basalinsulinen Dosisreduzierungen um etwa 25%

möglich, wobei die Dosisenkungen bei Patienten mit hohem Insulinbedarf deutlicher ausfielen. Die Patienten beschrieben eine Steigerung ihrer Lebensqualität durch größere Unabhängigkeit bei der flexiblen Wahl des Injektionszeitpunktes sowie durch besseren Schlaf, u.a. bedingt durch ihre gesunkene Angst vor nächtlichen Hypoglykämien (Persönliche Mitteilung).

### **3.2.2.2.3 Insulin degludec weist gegenüber den auf dem Markt befindlichen langwirkenden Insulinanaloga ein geringeres Hypoglykämierisiko auf**

Die Behandlung mit Insulin degludec reduzierte das Risiko nächtlicher Hypoglykämien bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 signifikant gegenüber Insulin glargin um 25-40% (100, 101) und gegenüber Insulin detemir um 36% (108).

Bei insulinnaiven Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 reduzierte die Behandlung mit Insulin degludec im Vergleich zu Insulin glargin die Häufigkeit schwerer Hypoglykämien um 86% ( $p < 0,05$ ), die Häufigkeit bestätigter nächtlicher Hypoglykämien um 36% ( $p < 0,05$ ) und die Häufigkeit aller bestätigten Hypoglykämien um 18% (105). Auch nach 2 Jahren (1 Jahr+1 Jahr Verlängerungsphase) wurde eine statistisch signifikante Reduktion schwerer Hypoglykämien um 69%, eine statistisch signifikante Reduktion nächtlicher Hypoglykämien um 43% und eine Reduktion aller bestätigten Hypoglykämien um 16% dokumentiert (114).

Bei der Basal-Bolus-Therapie bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 reduzierte Insulin degludec im Vergleich mit Insulin glargin die Häufigkeit aller bestätigten Hypoglykämien signifikant um 18% und nächtlicher Hypoglykämien signifikant um 25% und war damit Insulin glargin überlegen (104).

Tabelle 3-F: Vergleichbare HbA<sub>1c</sub>-Reduzierung und geringeres Risiko von Hypoglykämien bei Insulin degludec gegenüber Insulin glargin

Therapie	Studie	Dauer (Wochen)	HbA <sub>1c</sub> - Änderung (Prozentpunkte)	Nüchtern- PG (mmol/l)	Bestätigte Hypoglykämien (RR) <sup>1</sup>		
					gesamt	nächtliche <sup>2</sup>	schwere <sup>3</sup>
T1DM <sub>B/B</sub>	3583	52	-0,01	-0,33	1,07	0,75	1,38
	3644Ex	52+52	-0,04	-0,27	1,02	0,75	1,27
	3770Flex	26	0,17	-0,05	1,03	0,60	0,89
	3770Ex	26+26	0,07	-1,07	1,09	0,75	0,74
T2DM <sub>BOT</sub>	3579	25	0,09	-0,43	0,82	0,64	0,14
	3643Ex	52+52	0,12	-0,38	0,84	0,57	0,31
	3586	26	0,11	-0,09	0,82	0,62	N/A
	3672	26	0,04	-0,42	0,86	0,64	N/A
	3668Flex	26	0,04	-0,42	1,03	0,77	N/A
T2DM <sub>B/B</sub>	3582	52	0,08	-0,29	0,82	0,75	1,14
	3667Ex	52+26	0,16	-0,13	0,85	0,76	0,83
kein statistischer Unterschied		Insulin degludec signifikant besser			Insulin glargin signifikant besser		
<p>T1DM<sub>B/B</sub>: Typ1 Diabetes Basal-Bolus-Therapie; T2DM<sub>BOT</sub>: Typ2 Diabetes basalunterstützende orale Therapie, T2DM<sub>B/B</sub>: Typ2 Diabetes Basal-Bolus-Therapie, PG: Plasmaglukose, RR: Risk Ratio, Flex: IDeg Forced Flex vs. IGlar, Ex: Extensionsstudie, N/A: ungenügende Fallzahl; HbA<sub>1c</sub>: Unterfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins</p> <p><sup>1</sup> Alle Ereignisse, bei denen entweder eine schwere Hypoglykämie oder eine nicht schwere Hypoglykämie mit Blutzuckermessungen unter 3,1 mmol/l dokumentiert wurde (siehe Abschnitt 3.2.2.1.1)</p> <p><sup>2</sup> zwischen 0:00 und 6:00 Uhr</p> <p><sup>3</sup> der Patient ist auf Fremdhilfe angewiesen</p> <p>Quellen: (100-105, 107, 109)</p>							

In einer prospektiv geplanten Meta-Analyse, in der die Daten aller klinischen Treat-to-target-Phase-III-Studien von Insulin degludec versus Insulin glargin gepoolt wurden, zeigte sich, dass in der gesamten Patientenpopulation (Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2 gemeinsam) und über die gesamte Beobachtungsdauer die Häufigkeit aller bestätigten Hypoglykämien signifikant um 9% (Risk ratio (RR) [95%-Konfidenzintervall (KI)]: 0,91 [0,83;0,99]) und die Häufigkeiten an bestätigten nächtlichen hypoglykämischen Episoden um 26% reduziert wurde (RR [95%-KI]: 0,74 [0,65;0,85]). (115).

Bei der Basal-Bolus-Therapie bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 reduzierte Insulin degludec im Vergleich mit Insulin glargin die Häufigkeit aller bestätigten Hypoglykämien signifikant um 18% und nächtlicher Hypoglykämien signifikant um 25% und war damit Insulin glargin überlegen (104) Die geringere Inzidenz an Hypoglykämien, besonders an nächtlichen Hypoglykämien, bei Insulin degludec beruht wahrscheinlich auf dessen besonders langem und stabilem pharmakokinetischen Profil und einer geringeren Variabilität der glucosesenkenden Wirkung von Tag zu Tag (98, 99), die zu einer konstanteren und vorhersagbareren Insulinantwort beitragen (99, 115).

Bei insulinnaiven Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 waren die Häufigkeiten aller bestätigten Hypoglykämien (-17%), bestätigten nächtlichen Hypoglykämien (-36%) und schweren Hypoglykämien (-86%) mit Insulin degludec vs. Insulin glargin signifikant geringer (RR [95%-KI]: 0,83 [0,70;0,98], RR [95%-KI]: 0,64 [0,48;0,86] und RR [95%-KI]: 0,14 [0,03;0,70]). In der gesamten Population der Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 in den Studien konnten die signifikant niedrigeren Häufigkeiten mit Insulin degludec gegenüber Insulin glargin bzgl. aller bestätigten Hypoglykämien (-17%) und bestätigter nächtlicher Hypoglykämien (-32%) bestätigt werden [RR [95%-KI]: 0,83 [0,74;0,94] und RR [95%-KI]: 0,68 [0,57;0,82]). In der sogenannten Erhaltungsphase (das heißt nach Auf titration der Basalinsulindosis) war die Reduktion der Hypoglykämien mit Insulin degludec gegenüber Insulin glargin in allen Patientenpopulationen noch stärker ausgeprägt. Insulinnaive Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 zeigten eine um 49% geringere Rate bestätigter nächtlicher Hypoglykämien unter Insulin degludec gegenüber Insulin glargin (116).

Eine weitere Meta-Analyse zeigte, dass die Behandlung mit Insulin degludec auch wichtige klinische Vorteile bei Patienten mit einem langdauernden Diabetes mellitus Typ 2 hatte. Dazu gehören bei vergleichbarem HbA<sub>1c</sub> signifikant niedrigere Raten sowohl für Hypoglykämien insgesamt als auch für nächtliche Hypoglykämien im Vergleich zu Insulin glargin. Die Gesamtrate bestätigter Hypoglykämien (Plasmaglukose <3,1 mmol/l oder schwere Hypoglykämie mit benötigter Fremdhilfe) war unter Insulin degludec um 21% niedriger als unter Insulin glargin (p<0,01); die Rate nächtlicher bestätigter Hypoglykämien (von 0:00 bis 6:00 Uhr) war um 29% niedriger (p<0,01). Weiterhin war unter Insulin degludec der mittlere Nüchtern-glucosewert im Vergleich zu Insulin glargin signifikant stärker gegenüber dem Ausgangswert reduziert (Behandlungsunterschied: -0,56 mmol/l [-0,79; 0,32]; p<0,01).

Eine Basal-Bolus-Therapie besteht aus einem schnell wirkenden Bolusinsulin, das den Insulinbedarf der Mahlzeiten abdeckt, und einem Basalinsulin für die Phasen nach der Nahrungsabsorption und der Nüchternheit. Aufgrund des Mahlzeitenbezugs des Bolusinsulins ergibt sich, dass die Höhe des Blutzuckerspiegels während der Nacht hauptsächlich durch das Basalinsulin bestimmt wird. Aus diesem Grund ist hervorzuheben, dass die größten und beständigsten Unterschiede hinsichtlich der Hypoglykämieraten unter Insulin degludec und Insulin glargin während der Nachtzeiten zwischen 0:00 und 6:00 Uhr auftraten, einer Phase also, in der die glykämische Kontrolle primär durch das Basalinsulin ausgeübt wird (115). Die geringere Inzidenz nächtlicher hypoglykämischer Episoden wurde bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2 und verschiedenen Therapieregimes beobachtet. Dies zeigt, dass die Therapie mit Insulin degludec eine intensive Insulintitrierung erlaubt und dabei durch das geringere Hypoglykämierisiko eine sicherere normnahe Blutzuckereinstellung ermöglicht (115).

In einer Meta-Analyse über fünf Treat-to-target-Studien aus dem Phase-IIIa-Studienprogramm wurde das Hypoglykämierisiko von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 untersucht, die am Ende der Beobachtungsdauer hohe Dosen Basalinsulin benötigten. Am Studienende benötigten 35% der mit Insulin degludec und 34% der mit Insulin glargin behandelten Diabetes mellitus Typ 2 eine tägliche Dosis Basalinsulin >60 Einheiten (p>0,05).

Unter Insulin degludec war die Gesamtrate bestätigter Hypoglykämien um 21% ( $p=0,02$ ) und nächtlicher bestätigter Hypoglykämien um 52% ( $p<0,01$ ) niedriger als unter Insulin glargin. Dies bedeutet, dass bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 mit einem Basalinsulinbedarf  $>60U$  unter Insulin degludec vergleichbare  $HbA_{1c}$ -Reduzierungen mit statistisch signifikant weniger bestätigten hypoglykämischen und weniger nächtlichen hypoglykämischen Episoden als unter Insulin glargin erzielt wurden (117).

#### **3.2.2.2.4 Insulin degludec erlaubt zeitliche Flexibilität bei der Anwendung und erhöht die Lebensqualität**

Die lange Halbwertszeit von 25 Stunden und das flache stabile Wirkprofil von Insulin degludec erlauben eine größere Flexibilität der täglichen Insulininjektion für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2: Es kann zu jeder Tageszeit verabreicht werden, bei Bedarf kann der Injektionszeitpunkt auch täglich variiert werden, wenn mindestens 8 und höchstens 40 Stunden zwischen den Injektionen liegen, ohne dass die glykämische Kontrolle beeinträchtigt wird (101, 103, 118). Im Gegensatz zu den derzeit auf dem Markt verfügbaren Basalinsulinen, die täglich zur gleichen Zeit injiziert werden müssen, kann die flexible Dosierung für diejenigen Patienten vorteilhaft sein, denen eine solche Regelmäßigkeit schwer fällt oder nicht möglich ist. Dies kann im klinischen Alltag die Compliance verbessern (111, 118).

Die Angst vor einer Hypoglykämie sowie psychosoziale Folgen der Diabeteserkrankung (119) gehen mit einer Reduzierung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität einher (120). Komorbide Depressionen können zu einer Verschlechterung des Selbstmanagements und der metabolischen Kontrolle beitragen, und umgekehrt wirkt sich eine schlechte glykämische Kontrolle negativ auf die psychische Gesundheit aus (121, 122). Dies bedeutet, dass die gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL) eine wichtige Komponente zur Beurteilung der Wirksamkeit eines Antidiabetikums darstellt.

In einer prospektiv geplanten Meta-Analyse wurden die Daten zur HRQoL aus drei Treat-to-target-Phase-III-Studien nach einer Behandlung von insulinnaiven Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 mit Insulin degludec oder Insulin glargin über 26 oder 52 Wochen Dauer analysiert (120). Am Ende der Beobachtungsdauer waren die Ergebnisse der Auswertung der körperlichen Skalen des SF-36 bei Patienten unter Insulin degludec signifikant besser als unter Insulin glargin (+0,66 Punkte; 95%-KI: [0,04;1,28]). Dies wurde hauptsächlich durch eine höhere Punktzahl der Besserung körperlicher Schmerzen verursacht (+1,10 Punkte; 95%-KI: [0,22;1,98]). Die Auswertung der Skalen zur psychischen Gesundheit zeigte eine signifikant größere Vitalität der Patienten unter Insulin degludec als unter Insulin glargin (+0,81 Punkte; 95%-KI: [0,01;1,59]) (120). D. h., dass es im Vergleich mit Insulin glargin unter Insulin degludec zu Verbesserungen sowohl der körperlichen als auch der seelischen Gesundheit bei insulinnaiven Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 gekommen war.

Auch bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 wurde unter Insulin degludec im Vergleich mit Insulin glargin Verbesserungen aller Subskalen des SF-36 mit Ausnahme der emotionalen Rollenfunktion berichtet (100).

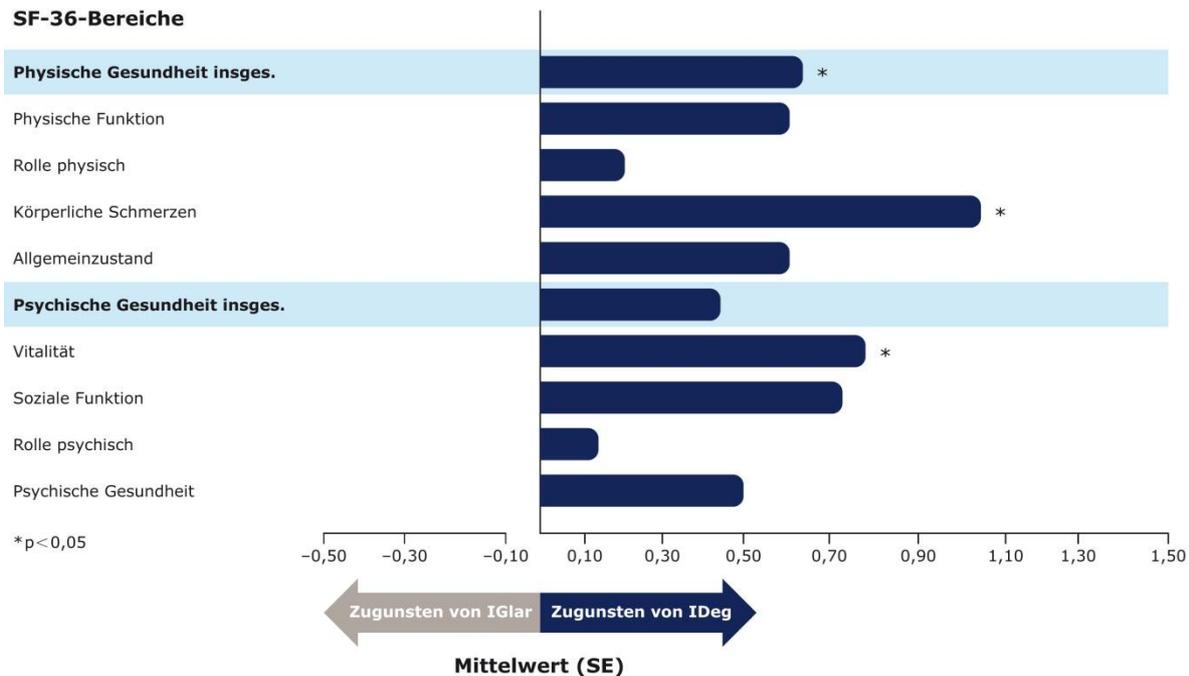


Abbildung 7: Verbesserte gesundheitsbezogene Lebensqualität bei insulinnaiven Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 (120). SF-36: Short Form-36; SE: Standard Error

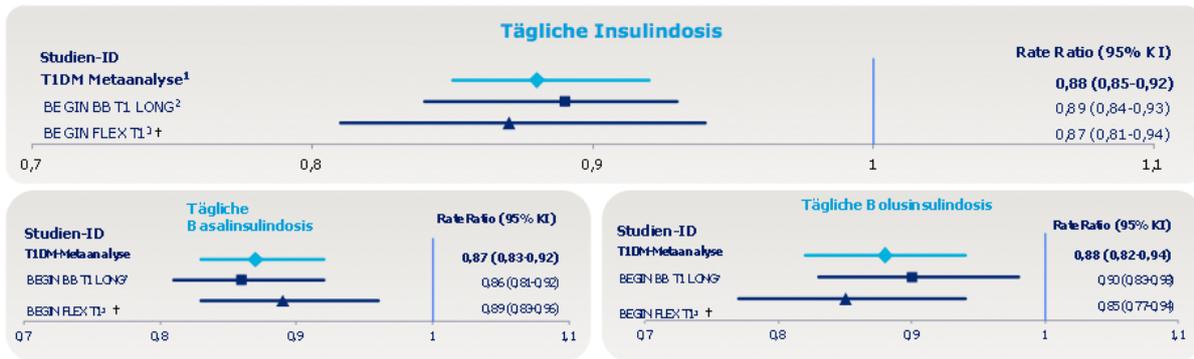
Die Angst vor einer Hypoglykämie spielt bei Patienten mit Diabetes eine große Rolle; sie beeinträchtigt nicht nur die gesundheitsbezogene Lebensqualität (123), sondern führt auch zu einer mangelhaften Therapietreue, die ihrerseits eine suboptimale Insulineinstellung auslöst (81). Eine unbefriedigende Compliance wird bei solchen Patienten beobachtet, die sich durch das Einhalten eines komplizierten Therapieschemas oder fest vorgeschriebene Injektionszeiten belastet fühlen beziehungsweise deren Lebensumstände (Schichtwechsel, Reisen) die regelmäßige Behandlung zur immer gleichen Tageszeit behindern.

### 3.2.2.2.5 Insulin degludec senkt den Insulinverbrauch, benötigt weniger Injektionen und führt zur Einsparung von Insulin und Verbrauchsmaterialien

Für die Ermittlung der täglichen Insulindosis am Ende der Studiendauer wurden die Daten aus sechs Treat-to-target-Studien des Phase-IIIa-Studienprogramms (jeweils Insulin degludec vs. Insulin glargin) gepoolt einer Meta-Analyse unterzogen.

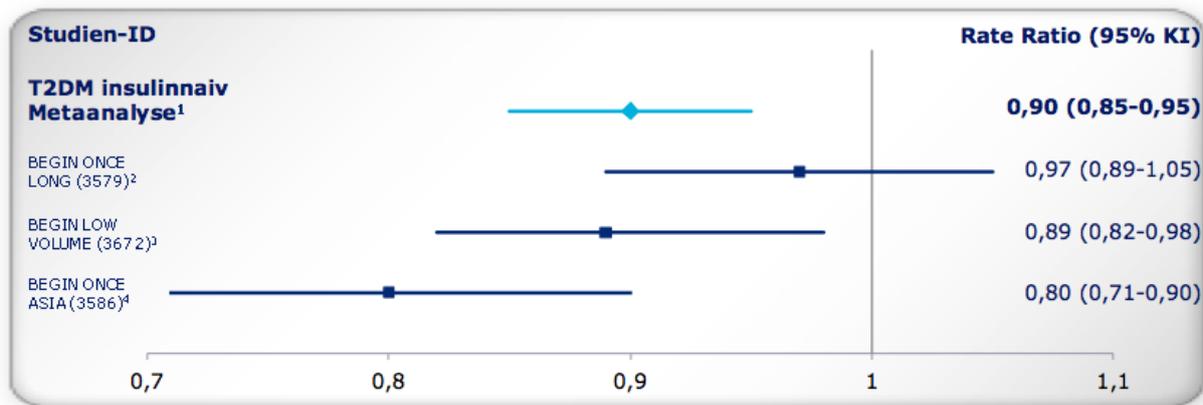
Für T1DM-Patienten lag bei vergleichbarer glykämischer Kontrolle die tägliche Gesamtdosis von Insulin degludec signifikant 12% niedriger als bei Insulin glargin ( $p < 0,0001$ ) (124). Bei der separaten Auswertung waren die täglichen Basaldosen mit 13% und Bolusdosen mit 12% mit Insulin degludec signifikant niedriger als mit Insulin glargin (124). Für insulinnaive T2DM-Patienten war im Anwendungsgebiet B die tägliche Gesamtdosis mit Insulin degludec 10% niedriger als mit Insulin glargin ( $p = 0,0004$ ) (124).

### T1DM-Patienten



<sup>1</sup>(124), <sup>2</sup>(100), <sup>3</sup>(101) † ohne Therapiearme mit forcierter flexibler Verabreichung

### Insulinnaive T2DM-Patienten



<sup>1</sup>(124), <sup>2</sup>(105), <sup>3</sup>(125), <sup>4</sup>(109)

Abbildung 8: Forrest-Plots des meta-analytischen Vergleichs der täglichen Insulindosis von Insulin degludec und Insulin glargin bei T1DM- und insulinnaiven T2DM-Patienten

**Zusammenfassung:**

- *Insulin degludec ist ein Basalinsulin mit einem neuen Wirkmechanismus und einer flachen und stabilen blutzuckersenkenden Wirkung, die sich über 42 Stunden im therapeutischen Bereich befindet.*
- *Insulin degludec war in den klinischen Studien hinsichtlich seiner blutzuckersenkenden Wirkung mindestens so effektiv wie die derzeit auf dem Markt befindlichen Insulinanaloga.*
- *Insulin degludec hat im Vergleich zu den derzeit auf dem Markt befindlichen Insulinanaloga ein geringeres Hypoglykämierisiko, vor allem für nächtliche Hypoglykämien, gezeigt.*
- *Die Reduktion von Hypoglykämien wurde bei Insulin degludec mit einem niedrigeren durchschnittlichen Nüchternplasmaglucosewert erreicht als bei Insulin glargin.*
- *Durch sein flaches Wirkprofil erlaubt Insulin degludec bei Bedarf flexiblere Injektionszeitpunkte und erlaubt eine Anpassung der Insulintherapie an tägliche Gegebenheiten.*
- *Patienten, die Insulin degludec verwendeten, berichteten eine höhere Lebensqualität im Vergleich zu Patienten, die Insulin glargin verwendeten.*
- *In einer Meta-Analyse der klinischen Studien war die Dosis für Insulin degludec in den Anwendungsgebieten B und D im Vergleich zu Insulin glargin um 10% bzw. 13% niedriger. Durch seltenere Injektionen (bei allen Patienten einmal täglich) und der Möglichkeit eines geringeren Bedarfes an Blutzuckerselbstmessungen (durch die Reduktion von Hypoglykämien und den damit verbundenen verminderten Blutzuckerkontrollen) kann durch die Verwendung von Insulin degludec auch Verbrauchsmaterial eingespart werden.*

### 3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut 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.

#### Prävalenz des Diabetes mellitus Typ 2 in Deutschland

Zur Schätzung der Prävalenz des Diabetes mellitus Typ 2 in Deutschland wurden eine systematische Literaturrecherche sowie eine umfangreiche Handsuche durchgeführt (siehe Kapitel 3.2.6). Die Aufbereitung der Ergebnisse ergab, dass zur Prävalenz des Diabetes mellitus Typ 2 in Deutschland unterschiedliche, oftmals heterogene Daten vorhanden sind (siehe Tabelle 3-H). Dabei ist zu beachten, dass es sich bei einem Großteil der epidemiologischen Angaben um Diabetes mellitus im Allgemeinen handelt und nicht um den Typ 2 im Speziellen. Der Diabetes mellitus Typ 2 macht etwa 90% aller Fälle des Diabetes mellitus aus (126, 127).

Die International Diabetes Federation (IDF) geht für das Jahr 2011 von einer Prävalenz des Diabetes mellitus für Deutschland in Höhe von 8% aus. Dies entspricht insgesamt 5.022.230 Erkrankten, basierend auf der zugrunde gelegten Population mit einem Alter zwischen 20 und 79 Jahren. Wird nach Geschlechtern differenziert, tritt der Diabetes mellitus etwas häufiger bei Männern als bei Frauen auf. Ältere Patienten sind deutlich häufiger betroffen als jüngere (Tabelle 3-G) (128).

Tabelle 3-G: Prävalenz des Diabetes mellitus in Deutschland im Jahr 2011 nach der IDF

Prävalenz	Gesamt (in 1.000)	Männer (in 1.000)	Frauen (in 1.000)	20-39 Jahre (in 1.000)	40-59 Jahre (in 1.000)	60-79 Jahre (in 1.000)
8,00%	5.022,23	2.674,26	2.347,97	176,46	1.661,72	3.184,06
IDF: International Diabetes Federation Quelle: (128)						

In Deutschland werden etwa seit Ende der 1980er Jahre Studien zur Ermittlung der Prävalenz von Diabetes mellitus durchgeführt (129). Die Ergebnisse dieser Studien sind in Tabelle 3-H zusammengestellt.

Tabelle 3-H: Prävalenz des Diabetes mellitus in Deutschland: Ergebnisse der identifizierten Studien

Jahr / Zeit-raum	Prävalenz nach Geschlecht	Standardisiert auf deutsche Bevölkerung	Altersklasse	Studie	Stichproben-größe	Quelle
1984-1985	2,7% (Männer) 2,0% (Frauen)	k. A.	25-64 Jahre	MONICA/KORA S1	k. A.	(130)
1987	3,99% (Gesamt) 3,06% (Männer) 4,83% (Frauen)	nein (landesweite Totalerfassung)	Alle Altersklassen	Nationales Diabetesregister der ehemaligen DDR	landesweite Totalerfassung	(131)
1988	4,82% (Gesamt) 4,13% (Männer) 5,45% (Frauen)	ja	Alle Altersklassen	AOK-Versicherte in Dortmund	n=6.478	(132)
1997/98	4,7% (Männer) 5,6% (Frauen)	Nein, wird als repräsentativ angesehen	18-79 Jahre	BGS 97/98	n=7.124	(133)
1985-1994	4,2% (Männer) 2,5% (Frauen)	k. A.	45-54 Jahre	MONICA	k. A.	(8)
	8,8% (Männer) 7,5% (Frauen)	k. A.	55-64 Jahre		k. A.	
1998-2001	6,91% (Gesamt) 6,45% (Männer) 7,36% (Frauen)	Ja	Alle Altersklassen	AOK-Versicherte in Hessen	n=320.000	(134)
1999-2000	9,2% (Gesamt)	Ja	Alle Altersklassen	SESAM-2	n=8.877	(135)
1999-2001	8,7% (Gesamt) 9,3% (Männer) 8,0% (Frauen)	ja	55-74 Jahre	KORA 2000	n=1.353	(136)

Jahr / Zeit-raum	Prävalenz nach Geschlecht	Standardisiert auf deutsche Bevölkerung	Altersklasse	Studie	Stichproben-größe	Quelle
1999-2001	2,5% (Männer) 2,7% (Frauen)	k. A.	25-64 Jahre	MONICA/KORA S4	k. A.	(130)
2001	15,6% (Gesamt) 18,5% (Männer) 13,7% (Frauen)	k. A.	> 16 Jahre	HYDRA	n=43.549	(137)
2002-2003	5,4% (Männer) 6,8% (Frauen)	ja	>18 Jahre	GSTel03	n=21.262	(138)
2003	14,6% (Gesamt) 17,4% (Männer) 12,7% (Frauen)	ja	>18 Jahre	DETECT	n=55.518	(139)
1998-2004	7,9% (Gesamt)	ja	k. A.	AOK-Versicherte in Hessen	n=310.000	(140)
2002-2005	5,34% (Gesamt) 5,73% (Männer) 4,95% (Frauen)	ja	25-69 Jahre	Telefonischer Gesundheitssurvey 2002-2005	n=15.598	(141)
2005	11,1%	ja	>18 Jahre	GEMCAS	n=35.869	(142)
2007	8,9% (Gesamt)	ja	k. A.	AOK-Versicherte in Hessen	n > 300.000	(143)
2007	2,2% (Gesamt) 2,2% (Männer) 2,3% (Frauen)	ja	35-59 Jahre	KORA F4	n=6.640	(144)
2007	8,2% (Gesamt)	ja	45-74 Jahre	Meta-Analyse des Diab-Core	n=15.071	(145)
2004-2008	6,9% (Gesamt) 8,0% (Männer) 5,8% (Frauen)	ja	18-79 Jahre	Bertelsmann Healthcare Monitor	n=15.089	(146)

Jahr / Zeit-raum	Prävalenz nach Geschlecht	Standardisiert auf deutsche Bevölkerung	Altersklasse	Studie	Stichproben-größe	Quelle
2009	8,8% (Gesamt) 8,2% (Männer) 9,3% (Frauen)	Nein, wird als repräsentativ angesehen	>18 Jahre	GEDA	n=21.262	(147)
	1,0% (Männer) 2,1% (Frauen)		18-29 Jahre		k. A.	
	2,5% (Männer) 4,2% (Frauen)		30-44 Jahre		k. A.	
	9,1% (Männer) 7,7% (Frauen)		45-64 Jahre		k. A.	
	20,7% (Männer) 20,1% (Frauen)		>65 Jahre		k. A.	
2010	7,2% (Gesamt) 7,0% (Männer) 7,4% (Frauen)	Nein, wird als repräsentativ angesehen	18-79 Jahre	DEGS1	n=7.116	(148)

AOK: Allgemeine Ortskrankenkasse; BGS: Bundes-Gesundheitssurvey; Diab-Core: Diabetes – Collaborative Research of Epidemiologic Studies; DDR: Deutsche Demokratische Republik; DEGS1: Erste Welle der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland; DETECT: Diabetes Cardiovascular Risk Evaluation: Targets and Essential Data for Commitment of Treatment; GEDA: Gesundheit in Deutschland aktuell; GEMCAS: German Metabolic and Cardiovascular Risk Project; GSTel03: Telefonischer Gesundheitssurvey 2002/2003; HYDRA: Hypertension and Diabetes Risk Screening and Awareness Study; k. A.: keine Angaben; KORA: kooperative Gesundheitsforschung in der Region Augsburg; MONICA: MONItoring CARDiovascular disease; SESAM: Sächsische epidemiologische Studie in der Allgemeinmedizin

Die am weitesten zurückreichenden Daten gehen auf die MONItoring CARDiovascular disease/KOoperative Gesundheitsforschung in der Region Augsburg (MONICA/KORA)-Studien zurück. Dort wurden für die Jahre 1984/85 in einem regional abgegrenzten Gebiet in Süddeutschland bei Personen zwischen 25 und 64 Jahren Prävalenzraten in Höhe von 2,7% (Männer) und 2,0% (Frauen) festgestellt (130).

Auf Basis des nationalen Diabetesregisters der ehemaligen Deutschen Demokratischen Republik (DDR) wurde im Jahr 1987 ein Diabetes mellitus bei 3,99% der Bevölkerung diagnostiziert. Frauen waren dabei häufiger betroffen (4,83%) als Männer (3,06%) (131).

In einer Sekundärdatenanalyse an Allgemeine Ortskrankenkasse (AOK)-Versicherten in Dortmund wurde eine Prävalenz des Diabetes mellitus in Deutschland in Höhe von 4,13% (Männer) und 5,45% (Frauen) ermittelt (132).

Im Bundes-Gesundheitssurvey (BGS) 1997/98 betrug in einer repräsentativen Stichprobe von 7.214 Personen zwischen 18 und 79 Jahren die Prävalenz des Diabetes mellitus 4,7% (bei Männern) und 5,6% (bei Frauen) (133).

Im Rahmen der MONICA-Studien wurden für Deutschland erhebliche Unterschiede in der Prävalenz des Diabetes mellitus zwischen verschiedenen Altersklassen festgestellt. So steigt die Prävalenz des Diabetes mellitus mit dem Alter bei Frauen (2,5% für die Altersgruppe 45-54 Jahre; 7,5% für die Altersgruppe 55-64 Jahre) noch stärker als bei Männern (4,2% für die Altersgruppe 45-54 Jahre; 8,8% für die Altersgruppe 55-64 Jahre) an (8).

Eine weitere Stichprobe mit Versicherten der AOK Hessen untersuchte die Entwicklung der Prävalenz zwischen 1998 und 2001. In dieser Studie ergab sich ein Anstieg der Prävalenz von 6,00% im Jahr 1998 auf 6,91% im Jahr 2001. Frauen und Versicherte ab 40 Jahren waren auch in dieser Studie häufiger von Diabetes mellitus betroffen als Männer und relativ jüngere Versicherte (134).

In der Sächsischen epidemiologischen Studie in der Allgemeinmedizin (SESAM)-2-Studie wurden insgesamt 8.877 Patientenbesuche in Allgemeinarztpraxen ausgewertet, wobei sich eine Prävalenz des Diabetes mellitus Typ 2 in Höhe von 14% bzw. standardisiert auf die gesamte deutsche Bevölkerung in Höhe von 9,2% ergab. Unter den Patienten mit Diabetes waren Frauen (59,5%) und ältere Patienten (62,9% der Patienten mit Diabetes waren über 64 Jahre alt) besonders betroffen (135).

In den seit über 20 Jahren laufenden KORA-Studien wird unter anderem die Entstehung und der Verlauf des Diabetes mellitus untersucht. So zeigt sich in den Ergebnissen für das Jahr 2000 eine altersstandardisierte Prävalenz des Diabetes mellitus in Höhe von 8,7% (9,3% für Männer und 8,0% für Frauen) (136).

In einem Follow-up Survey der MONICA/KORA-Studien ergab sich für die männliche Studienpopulation im Jahr 2001 eine Prävalenz in Höhe von 2,5% und für Frauen gleichen Alters ein Wert in Höhe von 2,7% (130).

Die Prävalenz des Diabetes mellitus wurde auch auf Basis ärztlicher Dokumentationen in Hausarztpraxen ermittelt. In der Hypertension and Diabetes Risk Screening and Awareness Study (HYDRA)-Studie wurden dazu ca. 45.000 Datensätze ausgewertet, die eine Prävalenz in Höhe von 15,6% ergaben (18,5% bei Männern, 13,7% bei Frauen). Solche relativ hohen Werte sind auf das Umfeld des hausärztlichen Bereiches zurückzuführen, der das

Vorhandensein eines unerkannten Diabetes mellitus quasi ausschließt (siehe Abschnitt „Unerkannter Diabetes mellitus in Deutschland“, Seite 61) (137).

Im telefonischen Gesundheitssurvey des Robert-Koch-Instituts (RKI) wurde zwischen 2002 und 2003 die über 18-jährige Bevölkerung nach ihrem Gesundheitszustand befragt. Dabei gaben 6,8% der Frauen und 5,4% der Männer an, dass bei ihnen ein Diabetes mellitus vorliegt (138).

Im bundesweit primärärztlichen Studienprogramm Diabetes Cardiovascular Risk Evaluation: Targets and Essential Data for Commitment of Treatment (DETECT) ergab sich eine Prävalenz in Höhe von 14,6%. Der Diabetes mellitus trat bei Männern (17,4%) häufiger auf als bei Frauen (12,7%) (139). Die relativ hohen Prävalenzen, die in dieser Studie ermittelt worden sind, lassen sich durch das hausärztliche Umfeld erklären, in dem tendenziell mehr Erkrankte zu erwarten sind.

Eine Aktualisierung der Versichertenstichprobe der AOK Hessen wurde für das Jahr 2004 durchgeführt. Darin wurde ein Anstieg der Prävalenz auf 7,9% festgestellt. Der Anstieg der Prävalenz war am stärksten für Personen ab 60 Jahren und betraf Männer stärker als Frauen (140).

In der Studie von Heidemann et al. wurden die Daten von Teilnehmern aus mehreren bundesweiten Gesundheitsumfragen zwischen 25 und 69 Jahren vergleichend untersucht. Für den damals neuesten Zeitraum zwischen 2002 und 2005 ergab sich eine standardisierte Prävalenz des Diabetes mellitus für Männer in Höhe von 5,73% und für Frauen in Höhe von 4,95%. Die standardisierte Gesamtprävalenz beträgt auf Basis dieser Daten 5,34% (141).

In einer bundesweiten Untersuchung von allgemeinärztlichen Patienten wurde für Probanden ab 18 Jahren in der German Metabolic and Cardiovascular Risk Project (GEMCAS)-Studie eine altersstandardisierte Prävalenz des bekannten Diabetes mellitus in Höhe von 11,1% für das Jahr 2005 ermittelt (142).

In einer erneuten Auswertung der AOK-Versicherten in Hessen für das Jahr 2007 ergibt sich ein weiterer Anstieg der standardisierten Prävalenz des Diabetes mellitus, die für Deutschland mit 8,9% beziffert wird (143).

Eine Follow-up-Studie des KORA-Surveys untersuchte die Prävalenz des Diabetes mellitus für eine jüngere Population im Alter von 35-59 Jahren für das Jahr 2007. Die KORA F4-Studie bestätigt die niedrigeren Prävalenzen bei jüngeren Patienten und ergab für Frauen Prävalenzraten in Höhe von 2,3% und 2,2% für Männer (144).

Für das Jahr 2007 wurde eine aktuell publizierte Meta-Analyse durchgeführt, die die regionalen Unterschiede von sechs populationsbasierten Studien in Deutschland zusammenfasst. Der Diabetes – Collaborative Research of Epidemiologic Studies (Diab-Core)-Verbund ermittelte eine bundesweite Prävalenz des Diabetes mellitus Typ 2 für Patienten zwischen 45 und 74 Jahren in Höhe von 8,2% (145).

Zwischen den Jahren 2004 und 2008 wurde die Prävalenz des Diabetes mellitus im Rahmen des Bertelsmann Healthcare Monitors untersucht. Mit den Daten von 15.089 Versicherten verschiedener Krankenkassen zwischen 18 und 79 Jahren ergab sich eine Prävalenz in Höhe von 6,9%. Bei Männern (8,0%) trat der Diabetes mellitus häufiger auf als bei Frauen (5,8%). Ebenso wurden wesentliche Unterschiede zwischen den unterschiedlichen Krankenkassen (11,4% für AOK vs. 3,9% für Innungskrankenkassen) sowie eine höhere Prävalenz in Ostdeutschland ermittelt (Odds Ratio [95%-KI]: 1,26 [1,04;1,53]). Als Gründe für die Unterschiede werden Faktoren wie gesundheitsbezogene oder sozioökonomische Charakteristika vermutet (146).

Bundesweite Daten zur Prävalenz des Diabetes mellitus entstammen der GEDA (Gesundheit in Deutschland aktuell)-Studie des RKI. Dabei wurden zwischen 2008 und 2009 insgesamt 21.262 Personen ab 18 Jahren telefonisch gefragt, ob jemals sowie in den letzten 12 Monaten ein Diabetes mellitus vorlag. Es ergab sich eine 12-Monats-Prävalenz von insgesamt 7,3% (7,5% bei Frauen und 7,2% bei Männern). Die gewichtete Lebenszeitprävalenz lag bei insgesamt 8,8% (9,3% bei Frauen und 8,2% bei Männern) (147).

Die neueste bundesweite Studie, bei der unter anderem auch die Prävalenz des Diabetes ermittelt wurde, stellt die Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1) des RKI dar. Die Definition eines bekannten Diabetes beruhte dabei auf der Selbstangabe der Befragten zu einem jemals ärztlich diagnostizierten Diabetes in standardisierten computergestützten ärztlichen Interviews oder der Einnahme von Antidiabetika in den letzten 7 Tagen nach automatisierter Medikamentenerfassung. Erste Ergebnisse wurden im Juli des Jahres 2012 veröffentlicht. Dabei wurde bei 7,2% der Erwachsenen (7,4% bei Frauen und 7,0% bei Männern) im Alter zwischen 18 und 79 Jahren ein Diabetes diagnostiziert (148).

In der Gesamtsicht zeichnen sich die Ergebnisse der oben dargestellten Studien durch eine deutliche Heterogenität aus. Dies ist vermutlich auf die unterschiedlichen Studienmethoden, u. a. bzgl. der Diagnose des Diabetes mellitus oder auf die Altersstruktur der betrachteten Patienten zurückzuführen. Hinzu kommt ggf. der Einfluss der Region, auf die sich die jeweilige Studie bezieht, der eine Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die Gesamtbevölkerung erschwert.

Eine Schätzung der Anzahl der Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 in Deutschland könnte somit nur mit einer erheblichen Unsicherheit erfolgen, was in Anbetracht der Menge an Patienten nicht adäquat erscheint. Folglich ist es auch nicht möglich, die Zielpopulation von Insulin degludec (Tresiba®) in den jeweiligen Teilanwendungsgebieten mit frei verfügbaren Daten valide abzubilden.

In Anbetracht der oben dargestellten Datenlage wird die Schätzung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation unter Zuhilfenahme der repräsentativen IMS® Disease Analyzer-Datenbank durchgeführt (siehe hierzu die Angaben, die folgen).

**Inzidenz des Diabetes mellitus in Deutschland**

Zur Inzidenz des Diabetes mellitus in Deutschland liegen wenige aktuelle Studien vor (8, 149). Jedoch liefern vereinzelte Publikationen Hinweise auf eine Anzahl an Neuerkrankungen pro Jahr:

Auf Basis des nationalen Diabetesregisters der DDR ergab sich für den Zeitraum von 1960-1978 eine Inzidenzrate in Höhe von 4,5/1.000 Einwohner (131). In einer Auswertung der MONICA/KORA-Studie ergab sich für einen Zeitraum bis 1995 eine durchschnittliche Inzidenz unter Männern und Frauen in Höhe von 71,4/10.000 Personenjahre (150).

Basierend auf den Ergebnissen der MONICA/KORA-Studien gehen Meisinger et al. zwischen 1984 und 1998 von einer standardisierten Inzidenz für Männer in Höhe von 5,8/1.000 Personenjahre und für Frauen in Höhe von 4,0/1.000 Personenjahre aus (130).

Im Rahmen der SESAM-2 Studie wurde auf Basis von Daten im hausärztlichen Umfeld eine Inzidenz in Höhe von 0,3% ermittelt (135).

Chantelau/Abholz basieren ihre Schätzungen auf Daten des Diabetes-Registers der ehemaligen DDR und nehmen an, dass die Zahl der Neuerkrankungen für das Jahr 2001 auf etwa 300.000-500.000 pro Jahr gestiegen sein muss (151).

Rathmann et al. gehen bei 55 bis 74-jährigen Männern von einer Inzidenzrate in Höhe von 20,2/1.000 Personenjahren und bei gleichaltrigen Frauen in Höhe von 11,3/1.000 Personenjahren aus. Diese für Europa vergleichsweise hohen Werte stehen für etwa 270.000 Neuerkrankungen pro Jahr in dieser Altersklasse (152).

Die Gesellschaft diabetesDE geht von ca. 300.000 Neuerkrankungen von Diabetes mellitus Typ 2 aus, wobei die Zahl der Menschen mit Diabetes von 2000 bis 2007 um ca. 37% gestiegen sein soll (143).

Die geschätzten Werte zur Inzidenz des Diabetes mellitus in Deutschland finden sich zusammengefasst in Tabelle 3-I.

Tabelle 3-I: Inzidenz des Diabetes mellitus in Deutschland

Jahr / Zeitraum	Inzidenz	Alter	Quelle
1960-1978	4,5 / 1.000 Einwohner (Gesamt)	Alle Altersklassen	(131)
1984-1995	71,4 / 10.000 Personenjahre (Gesamt)	35-74 Jahre	(150)
1984-1998	5,8 / 1.000 Personenjahre (Männer) 4,0 / 1.000 Personenjahre (Frauen)	35-74 Jahre	(130)
2000	0,3% (Gesamt)	Alle Altersklassen	(135)
2001	300.000 - 500.000 Neuerkrankungen pro Jahr (Diabetes mellitus Typ 2)	k. A.	(151)
2006-2008	20,2 / 1.000 Personenjahre (Männer) 11,3 / 1.000 Personenjahre (Frauen) 270.000 Neuerkrankungen pro Jahr (Diabetes mellitus Typ 2)	55-74 Jahre	(152)
k. A.	300.000 Neuerkrankungen pro Jahr	k. A.	(143)

k. A.: keine Angabe

### Unerkannter Diabetes mellitus in Deutschland

Die zuvor gemachten Angaben zum Auftreten des Diabetes mellitus basieren zum größten Teil nicht auf ärztlich dokumentierten Diagnosen, sondern auf Selbstangaben der Befragten. Da der Diabetes mellitus häufig eine symptomarme Krankheitsentwicklung zeigt, ist von einer nicht unerheblichen Dunkelziffer an Diabetes mellitus-Fällen auszugehen (153). In verschiedenen Studien wurde daher versucht, diesen unerkannten Diabetes mellitus zu quantifizieren (siehe Tabelle 3-J).

Im Rahmen der MONICA/KORA S4-Studie wurden an 55- bis 74-jährigen Studienteilnehmern orale Glucosetoleranz-Tests (oGTT) durchgeführt. Somit konnte eine gesamte Prävalenz des Diabetes mellitus für das Jahr 2000 in Höhe von 16,9% ermittelt werden. Auch hier werden Geschlechterunterschiede und der Anstieg der Diabetesprävalenz im Alter deutlich (136).

In einem Screening-Verfahren bei dem die Effizienz eines Diabetes-Risikofragebogens auf Populationsebene untersucht wurde, wurden 58.254 Versicherte der Techniker Krankenkasse untersucht. Es ergab sich für das Jahr 2003 eine Prävalenz des unerkannten Diabetes mellitus zwischen 2,8% (nach Arztangaben) und 3,5% (nach oGTT) (154).

Meisinger et al. ermittelten im Rahmen der Follow-up Studie KORA F4 eine Prävalenz des bekannten Diabetes mellitus in Höhe von 2,2%. Auch hier wurde mittels oGTT der unerkannte Diabetes mellitus untersucht, der mit einer Häufigkeit von 2,0% auftrat (144).

Relativ niedrigere Werte wurden auch im Rahmen der DEGS1-Studie gefunden, bei der der unerkannte Diabetes mellitus durch Messung des HbA<sub>1c</sub> und der Serum-Glucose bestimmt worden ist. Die ersten Einschätzungen gehen von einer Prävalenz des unerkannten Diabetes

mellitus in Höhe von 0,7-2,1% der Erwachsenen aus, je nachdem ob die labordiagnostischen Kriterien für HbA<sub>1c</sub> und Glucose allein oder in Kombination zugrunde gelegt wurden (148).

Insgesamt lässt sich feststellen, dass die Prävalenz des unerkannten Diabetes mellitus im Laufe der Zeit rückläufig zu sein scheint (siehe Tabelle 3-J). Gründe hierfür können eine verbesserte Aufklärung und frühere Diagnosestellung sein (138).

Tabelle 3-J: Prävalenz des bekannten und unerkannten Diabetes mellitus in Deutschland im Vergleich

Jahr / Zeitraum	Bekannter Diabetes mellitus	Unerkannter Diabetes mellitus	Alter	Quelle
2000	8,7% (Gesamt) 9,3% (Männer) 8,0% (Frauen)	8,2% (Gesamt) 9,3% (Männer) 6,9% (Frauen)	55-74 Jahre	(136)
	7,2% (Männer) 3,8% (Frauen)	9,5% (Männer) 4,8% (Frauen)	55-59 Jahre	
	7,2% (Männer) 9,7% (Frauen)	8,1% (Männer) 7,3% (Frauen)	60-64 Jahre	
	13,3% (Männer) 8,2% (Frauen)	8,9% (Männer) 8,2% (Frauen)	65-69 Jahre	
	9,8% (Männer) 9,9% (Frauen)	13,3% (Männer) 7,1% (Frauen)	70-74 Jahre	
2003	k. A.	2,8% - 3,5% (Gesamt)	> 55 Jahre	(154)
2007	2,2% (Gesamt) 2,2% (Männer) 2,3% (Frauen)	2,0% (Gesamt) 2,4% (Männer) 1,6% (Frauen)	35-59 Jahre	(144)
2010	7,2% (Gesamt) 7,0% (Männer) 7,4% (Frauen)	0,7-2,1% (Gesamt)	18-79 Jahre	(148)
k. A.: keine Angabe				

*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.*

### Entwicklung der Prävalenz

In Ergänzung zu den zu Beginn genannten Angaben der IDF sind in Tabelle 3-K die Prognosen für das Jahr 2030 gelistet. Die IDF geht im Jahr 2030 von einem Anstieg der Prävalenz bis auf 9,54% aus, von dem v. a. die ältere Bevölkerung betroffen sein wird (128).

Tabelle 3-K: Prävalenz des Diabetes mellitus in Deutschland im Jahr 2011 und 2030 nach der IDF

Jahr	Prävalenz	Gesamt (in 1.000)	Männer (in 1.000)	Frauen (in 1.000)	20-39 Jahre (in 1.000)	40-59 Jahre (in 1.000)	60-79 Jahre (in 1.000)
2011	8,00%	5.022,23	2.674,26	2.347,97	176,46	1.661,72	3.184,06
2030	9,54%	5.585,06	3.043,26	2.541,80	153,07	1.326,46	4.105,53

IDF: International Diabetes Federation  
Quelle: (128)

Bezogen auf die zugrunde gelegte Anzahl der Erkrankten entspricht dies einer jährlichen Wachstumsrate in Höhe von 0,56%<sup>3</sup>. Unter der Annahme einer gleichbleibenden Wachstumsrate ergeben sich die in Tabelle 3-L dargestellten Patientenzahlen in den nächsten 5 Jahren, die jedoch aufgrund der vorhandenen Unsicherheit nur als unverbindliche Schätzung dienen können.

Tabelle 3-L: Mittelfristige Entwicklung der Prävalenz des Diabetes mellitus in Deutschland nach der IDF

Jahr	Prävalenz	Gesamt (in 1.000)	Männer (in 1.000)	Frauen (in 1.000)	20-39 Jahre (in 1.000)	40-59 Jahre (in 1.000)	60-79 Jahre (in 1.000)
2011	8,00%	5.022,23	2.674,26	2.347,97	176,46	1.661,72	3.184,06
2012	8,04%	5.050,39	2.689,25	2.361,13	177,45	1.671,04	3.201,91
2013	8,09%	5.078,70	2.704,33	2.374,37	178,44	1.680,40	3.219,86
2014	8,14%	5.107,17	2.719,49	2.387,68	179,44	1.689,82	3.237,91
2015	8,18%	5.135,80	2.734,74	2.401,07	180,45	1.699,30	3.256,07
2016	8,23%	5.164,60	2.750,07	2.414,53	181,46	1.708,83	3.274,32
2017	8,27%	5.193,55	2.765,49	2.428,06	182,48	1.718,41	3.292,68
2018	8,32%	5.222,67	2.780,99	2.441,68	183,50	1.728,04	3.311,14

IDF: International Diabetes Federation  
Quelle: Eigene Berechnung, basierend auf (128)

<sup>3</sup> Die Wachstumsrate wurde anhand folgender Formel berechnet:

$$\text{Wachstumsrate}(t_0, t) = \left( \frac{A(t)}{A(t_0)} \right)^{\frac{1}{N}} - 1$$

wobei  $N=t-t_0$  die Anzahl der Zeiteinheiten zwischen  $t_0$  und  $t$  und  $A(t)$  die betrachtete Größe zum jeweiligen Zeitpunkt  $t$  darstellt

Unter Berücksichtigung einer alternden Gesellschaft gehen pessimistische Schätzungen für das Jahr 2030 von einer Prävalenz des entdeckten und unentdeckten Diabetes mellitus Typ 2 in Deutschland in Höhe von bis zu 40% aus (155).

Anzeichen für eine steigende Prävalenz geben auch die kürzlich veröffentlichten Ergebnisse der DEGS1-Studie. Dort wurde eine Diabetesprävalenz in Höhe von 7,2% (7,4% für Frauen und 7,0% für Männer) festgestellt. Im Vergleich zum BGS 98 entspricht dies einer statistisch signifikanten Zunahme von rund 2% (148).

Die heterogene Erhebungsmethodik der verfügbaren Daten erschwert es jedoch, konkrete Berechnungen bzw. Aussagen zur Entwicklung der Prävalenz und Inzidenz des Diabetes mellitus in den nächsten Jahren zu machen.

Weiterhin lässt sich feststellen, dass immer häufiger auch Kinder und Jugendliche durch Übergewicht, dem bei weiten wichtigsten Risikofaktor, an Diabetes mellitus Typ 2 erkranken. Somit kann vermutet werden, dass die Anzahl der Patienten mit Diabetes auch weiterhin steigen wird (143, 156). Dementgegen wirkt die aktive Prävention, die zwar aktiv propagiert und empfohlen (157), jedoch hauptsächlich aus Kostengründen derzeit mangelhaft praktiziert wird (143). Trotz alledem gibt es erste Hinweise dafür, dass Früherkennungsmaßnahmen und eine erhöhte Sensibilisierung für das Gesundheitsproblem Diabetes mellitus ihre Wirkung zeigen (147).

Die Rolle weiterer Einflussfaktoren, wie z. B. eine zunehmende Verbreitung der Risikofaktoren des Diabetes (Fehlernährung, Bewegungsmangel, Adipositas und eine steigende Lebenserwartung (8, 147)) sowie verbesserte Früherkennungsmaßnahmen und Behandlungsmöglichkeiten, muss noch weiter untersucht werden (138).

Sofern Zunahmen in der Prävalenz zu verzeichnen sind, ist zu berücksichtigen, dass sich diese ebenso auf einen Rückgang des unerkannten Diabetes mellitus zurückführen ließen und nicht ausschließlich auf eine tatsächliche Entwicklung der Erkrankung (138).

Die Annahme einer Überschätzung wird gestützt durch eine Studie, die Trends in der Diabetesprävalenz untersuchte. Zwischen den Jahren 1990 und 2005 konnte demnach kein statistisch signifikanter Trend in der Diabetesprävalenz nachgewiesen werden. Jedoch war ein Zusammenhang zwischen dem Anstieg der Prävalenz des Diabetes und einem erhöhten Alter, erhöhtem BMI, geringerer sportlicher Aktivität und geringerer Bildung festzustellen (141).

Eine modellbasierte Schätzung des Deutschen Diabetes-Zentrums berücksichtigt neben einer Zunahme der Anzahl älterer Menschen auch die Zahl der Neuerkrankungen und Daten zur Sterblichkeit. Für die Altersgruppe der 55- bis 74-jährigen Männer sagt diese Modellrechnung bis 2030 einen Zuwachs um fast eine Million Personen mit Diabetes voraus. Bei Frauen der gleichen Altersgruppe wird ein Anstieg um eine halbe Million Betroffene prognostiziert (158).

### Entwicklung der Inzidenz

Es liegen keine Studien vor, die verlässliche Aussagen zur Entwicklung der Inzidenz ermöglichen.

Laut der Gesellschaft diabetesDE ist eine kontinuierliche Zunahme bei Prävalenz und Inzidenz zu verzeichnen, wobei wegen der extremen Häufigkeit und der Komorbiditäten dem Diabetes mellitus Typ 2 die größte medizinische, psychosoziale und gesundheitsökonomische Bedeutung zukommt (143).

Aufgrund des demographischen Wandels und der Verbesserung in der Versorgung ist mit einer Zunahme der Anzahl älterer Menschen und somit einer Zunahme der Zahl an Diabetes mellitus erkrankter Menschen zu rechnen. Eine Zunahme der Inzidenz des Diabetes mellitus in Deutschland über die demographische Entwicklung hinaus bleibt anhand der vorliegenden Studienergebnisse jedoch fraglich (149).

#### 3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-1 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](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 3-1: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)</b>	<b>Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)</b>	<b>Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)</b>
Insulin degludec Monotherapie	49.782	44.600
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung		

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-1 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.*

Die Ermittlung der Anzahl der Gesetzliche Krankenversicherung (GKV)-Patienten in der Zielpopulation wurde unter Zuhilfenahme der repräsentativen IMS<sup>®</sup> Disease Analyzer-Datenbank durchgeführt. Der IMS<sup>®</sup> Disease Analyzer greift auf Patientenakten innerhalb einer Arztpraxis zurück. Er enthält Daten von mehr als 2.500 Praxen mit über 3.100 Ärzten und insgesamt ca. 17 Millionen Patientenakten (159). Die Daten des IMS<sup>®</sup> Disease Analyzers werden als valide angesehen (160). Die Ergebnisse des IMS<sup>®</sup> Disease Analyzers wurden bereits durch den G-BA als Informationsquelle zur Abschätzung der GKV-Patientenzahl akzeptiert und für seine Beschlüsse herangezogen (161-163). Im Folgenden wird die Operationalisierung der Gesamtzahl der GKV-Patienten im Anwendungsgebiet A von Insulin degludec (Tresiba<sup>®</sup>) dargestellt und der entsprechenden Patientenzahl gegenübergestellt. Die Patientenzahlen beziehen sich hierbei auf den Zeitraum Oktober 2012 bis Oktober 2013, sog. „moving annual total“ (MAT 10/2013). Dies stellt die aktuellste zum Zeitpunkt der Dossiererstellung verfügbare Datenbasis dar.

Die Zielpopulation im Anwendungsgebiet A umfasst Patienten, die in Monotherapie mit einem Basalinsulin behandelt wurden. Im MAT 10/2013 waren dies 44.646 in der GKV versicherte Patienten (164). Die Zahlen werden für die weiteren Berechnungen auf volle Hunderter gerundet.

Die ermittelte Zahl von 46.600 GKV-Patienten stellt das hypothetische und maximale Patientenpotenzial für Insulin degludec (Tresiba<sup>®</sup>) im Anwendungsgebiet A dar. Die Anzahl der Patienten, die eine Therapie mit Insulin degludec (Tresiba<sup>®</sup>) erhält, kann mittelfristig durch verschiedene Faktoren beeinflusst werden. Hierzu gehören z. B. unterschiedliche Steuerungsinstrumente wie Therapiehinweise, Leitlinien, DMPs und Leitsubstanzquoten, die Markteinführung von neuen Antidiabetika sowie die Entwicklung der Anzahl der Patienten mit Diabetes mellitus.

In der Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 besteht eine GKV-Versichertenquote von 93,7% (165). Wird diese auf die im IMS Disease Analyzer berichteten Zahlen angewendet, so muss für die gesamte Zielpopulation im Anwendungsgebiet A in Deutschland eine Größe von 49.782 Patienten angenommen werden.

### **3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-2 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 3-2: 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 Monotherapie	gesamte Zielpopulation	Zusatznutzen nicht belegt	46.600
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-2 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Für das Anwendungsgebiet Insulin degludec in Monotherapie wurde in der Informationsbeschaffung für Modul 4 eine passende, direkt mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (lang wirkendes Insulin, hier Insulin glargin) vergleichende RCT (NN1250-3668) gefunden. Darin entsprachen jedoch lediglich 21 von 687 Patienten der Zielpopulation, d. h. Patienten, die ein lang wirkendes Insulin in Monotherapie erhalten hatten (8 Patienten im Arm Insulin degludec, 7 Patienten im Arm Insulin degludec Fixed Flexible, 6 Patienten im Arm Insulin glargin). Diese Stichprobengröße ist zu gering, um statistisch relevante Effekte zwischen zwei Behandlungsarmen aufdecken zu können.

Für das Anwendungsgebiet A (Insulin degludec in Monotherapie) ist daher ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (lang wirkendes Insulin in Monotherapie) nicht belegbar.

### 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**

Die herangezogenen Quellen wurden einer internen Informationssammlung von Novo Nordisk entnommen.

### **Abschnitt 3.2.2**

Die herangezogenen Quellen wurden einer internen Informationssammlung von Novo Nordisk entnommen.

### **Abschnitt 3.2.3**

Zur Ermittlung der epidemiologischen Daten zum Diabetes mellitus Typ 2 wurde am 07.10.2013 eine systematische Literaturrecherche durchgeführt. Die Suchstrategie für die Datenbank MEDLINE, die über die Suchoberfläche Pubmed durchgeführt wurde, findet sich in Tabelle 3-M.

Weitere Quellen entstammen einer internen Informationssammlung von Novo Nordisk.

Die Angaben zu den Patientenzahlen in den Anwendungsgebieten wurden einer Studie anhand des IMS<sup>®</sup> Disease Analyzers entnommen.

Tabelle 3-M: Suchstrategie zur Epidemiologie des Diabetes mellitus Typ 2

#	Begriffe	Treffer
#1	Diabetes Mellitus, Type 2[MeSH Terms]	78.729
#2	"Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus"[tiab]	6.644
#3	"NIDDM"[tiab]	6.770
#4	"T2D"[tiab]	2.158
#5	("diabetes"[tiab] and ("type 2"[tiab] or type II[tiab]))	71.819
#6	((matur*[tiab] or late[tiab] or adult[tiab] or slow[tiab]) and onset*[tiab] and diabet*[tiab])	4.738
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	110.001
#8	incidence[mesh] OR inciden*[tiab]	642.146
#9	prevalence[mesh] OR prevalen*[tiab]	485.168
#10	epidemiology[subheading] OR epidemiolog*[tiab]	1.596.389
#11	#8 OR #9 OR #10	2.161.730
#12	German*	1.423.891
#13	(Prospective Studies[Mesh] OR (prospective [tiab] AND (study[tiab] OR studies[tiab] OR analysis[tiab] OR analyses[tiab])))	467.126
#14	(Retrospective Studies[Mesh] OR (retrospective[tiab] AND (study[tiab] OR studies[tiab] OR analysis[tiab] OR analyses[tiab])))	524.649
#15	(Longitudinal Studies[Mesh] OR (longitudinal[tiab] AND (study[tiab] OR studies[tiab] OR analysis[tiab] OR analyses[tiab])))	876.597
#16	(Follow-Up Studies[Mesh] OR (follow-up[tiab] AND (study[tiab] OR studies[tiab] OR analysis[tiab] OR analyses[tiab])))	720.586
#17	(Cohort Studies[Mesh] OR (cohort [tiab] AND (study[tiab] OR studies[tiab] OR analysis[tiab] OR analyses[tiab])))	1.346.059
#18	(Cross-Sectional Studies[Mesh] OR cross-sectional[tiab])	229.365
#19	(Registries[Mesh] OR (regist*[tiab] and (data [tiab] or analys*[tiab] or study[tiab] OR studies[tiab])))	171.859
#20	(observational[tiab] AND (study[tiab] OR studies[tiab] OR analysis[tiab] OR analyses[tiab]))	65.219
#21	(population[tiab] AND (study[tiab] OR studies[tiab] OR analysis[tiab] OR analyses[tiab]))	546.286
#22	#13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21	2.292.187
#23	#7 AND #11 AND #12 AND #22	896
#24	#23 AND ("humans"[MeSH Terms] AND ("2003/10/07"[PDAT] : "2013/10/07"[PDAT]) AND (english[la] OR german[la] OR french[la]))	621

Zusätzlich wurden verschiedene Handsuchen auf den folgenden Internetseiten durchführt:

- RKI (<http://www.rki.de>)

- Statistisches Bundesamt (<http://www.destatis.de>)
- GENESIS-Online (<http://www-genesis.destatis.de>)
- Gesundheitsberichterstattung des Bundes (<http://www.gbe-bund.de>)
- DDG (<http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de>)
- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (<http://www.awmf.org>)
- Der herzkranke Diabetiker (<http://www.stiftung-dhd.de>)
- diabetesDE (<http://www.diabetesde.org>)
- IDF (<http://www.idf.org>)
- Deutsches Ärzteblatt (<http://www.aerzteblatt.de>)

Sofern relevante Publikationen identifiziert worden sind, wurden zusätzlich deren Referenzlisten herangezogen.

#### **Abschnitt 3.2.4**

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

Die Anzahl der Patienten in der GKV für die entsprechende Patientengruppe wurde der repräsentativen Datenbank IMS<sup>®</sup> Disease Analyzer entnommen.

#### **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 HU. Epidemiologie, Ätiologie und Pathogenese des Typ-2-Diabetes. In: Häring HU, Gallwitz B, Müller-Wieland D, Usadel K-H, Mehnert H, editors. Diabetologie in Klinik und Praxis. 6 ed. Stuttgart: Thieme Verlag; 2011. p. 73-84.
2. American Diabetes Association (ADA). Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care. 2010 Jan;33 Suppl 1:S62-9.
3. Badenhop K, Ramos-Lopez E, Weyrich P. Klassifikation und Genetik. In: Häring HU, Gallwitz B, Müller-Wieland D, Usadel K-H, Mehnert H, editors. Diabetologie in Klinik und Praxis. 6 ed. Stuttgart: Thieme Verlag; 2011. p. 51-61.

4. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale Versorgungsleitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes – Langfassung, 1. Auflage. Version 2. 2013, zuletzt geändert: September 2013. 2013: Available from: [http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/diabetes2/dm2\\_therapie/pdf/NVL-DM2-Ther-lang-2.pdf](http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/diabetes2/dm2_therapie/pdf/NVL-DM2-Ther-lang-2.pdf)
5. 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 Jan;93(1):72-7.
6. 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. 2006 Feb;95(2):80-7.
7. Schleicher E, Landgraf R. Diagnose und Differenzialdiagnose. In: Häring HU, Gallwitz B, Müller-Wieland D, Usadel K-H, Mehnert H, editors. Diabetologie in Klinik und Praxis. 6 ed. Stuttgart: Thieme Verlag; 2011. p. 86-124.
8. Giani G, Janka HU, Hauner H, Standl E, Schiel R, Neu A, et al. Epidemiologie und Verlauf des Diabetes mellitus in Deutschland In: Scherbaum WA, Kiess W, editors. Evidenzbasierte Diabetes-Leitlinien DDG: Deutsche Diabetes-Gesellschaft 2004.
9. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch am 19. Februar 2014 gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV, Beratungsanforderung Tresiba Vorgangsnummer 2014-B-002. 2014.
10. 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 Jun;35(6):1364-79.
11. European Medicines Agency (EMA). Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment or prevention of diabetes mellitus 2012: Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2012/06/WC500129256.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500129256.pdf)
12. Yale J-F, Begg I, Gerstein H, Houlden R, Jones H, Maheux P, et al. Canadian Diabetes Association clinical practice guidelines for the prevention and management of hypoglycemia in diabetes. Canadian Journal of Diabetes. 2002;26:22-35.
13. ADA Workgroup on Hypoglycemia. Defining and reporting hypoglycemia in diabetes: a report from the American Diabetes Association Workgroup on Hypoglycemia. Diabetes Care. 2005 May;28(5):1245-9.
14. Clayton D, Woo V, Yale J-F. Clinical Practice Guidelines Hypoglycemia. Canadian Journal of Diabetes. 2013;37:S69-S71.
15. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 2008: Available from: [https://http://www.iqwig.de/download/A05-05A\\_AB\\_Glitazone\\_zur\\_Behandlung\\_des\\_Diabetes\\_mellitus\\_Typ\\_2.pdf](https://http://www.iqwig.de/download/A05-05A_AB_Glitazone_zur_Behandlung_des_Diabetes_mellitus_Typ_2.pdf)
16. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2013-B-049 Liraglutid. 2013.
17. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Langwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1. Abschlussbericht: Version 1.0. Stand. 18.2.2010 2010: Available from:

<https://http://www.iqwig.de/download/A05->

[01 Abschlussbericht Langwirksame Insulinanaloga bei Diabetes mellitus Typ 1.pdf](#)

18. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Langwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Abschlussbericht Version 1.1. Stand: 26.2.2009 2009: Available from: <https://http://www.iqwig.de/download/A05->

[03 Abschlussbericht Langwirksame Insulinanaloga bei Diabetes mellitus Typ 2 V1.1.pdf](#)

19. 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. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2013 May;98(5):1845-59.

20. Swinnen SG, Mullins P, Miller M, Hoekstra JB, Holleman F. Changing the glucose cut-off values that define hypoglycaemia has a major effect on reported frequencies of hypoglycaemia. Diabetologia. 2009 Jan;52(1):38-41.

21. Novo Nordisk. Fachinformation Tresiba® 100 Einheiten/ml Injektionslösung in einer Patrone. 2013.

22. Cryer PE. Hypoglycaemia: the limiting factor in the glycaemic management of Type I and Type II diabetes. Diabetologia. 2002 Jul;45(7):937-48.

23. Cryer PE. Preventing hypoglycaemia: what is the appropriate glucose alert value? Diabetologia. 2009 Jan;52(1):35-7.

24. Frier BM. Defining hypoglycaemia: what level has clinical relevance? Diabetologia. 2009 Jan;52(1):31-4.

25. Fritsche A, Stefan N, Haring H, Gerich J, Stumvoll M. Avoidance of hypoglycemia restores hypoglycemia awareness by increasing beta-adrenergic sensitivity in type 1 diabetes. Annals of internal medicine. 2001 May 1;134(9 Pt 1):729-36.

26. Pedersen-Bjergaard U, Pramming S, Thorsteinsson B. Recall of severe hypoglycaemia and self-estimated state of awareness in type 1 diabetes. Diabetes Metabolism Research and Reviews. 2003 May-Jun;19(3):232-40.

27. Donnelly LA, Morris AD, Frier BM, Ellis JD, Donnan PT, Durrant R, et al. Frequency and predictors of hypoglycaemia in Type 1 and insulin-treated Type 2 diabetes: a population-based study. Diabetic Medicine. 2005 Jun;22(6):749-55.

28. Budnitz DS, Lovegrove MC, Shehab N, Richards CL. Emergency hospitalizations for adverse drug events in older Americans. The New England journal of medicine. 2011 Nov 24;365(21):2002-12.

29. Novo Nordisk. Fachinformation Tresiba® 100 Einheiten/ml Injektionslösung in einem Fertigpen & 200 Einheiten/ml Injektionslösung in einem Fertigpen 2013.

30. 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, USA2013.

31. Tschöpe D, Bramlage P, Binz C, Krekler M, Plate T, Deeg E, et al. Antidiabetic pharmacotherapy and anamnestic hypoglycemia in a large cohort of type 2 diabetic patients--an analysis of the DiaRegis registry. Cardiovascular diabetology. 2011;10:66.

32. Bramlage P, Binz C, Gitt AK, Krekler M, Plate T, Deeg E, et al. Diabetes treatment patterns and goal achievement in primary diabetes care (DiaRegis) - study protocol and patient characteristics at baseline. Cardiovascular diabetology. 2010;9:53.

33. Holstein A, Egberts EH. Risk of hypoglycaemia with oral antidiabetic agents in patients with Type 2 diabetes. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*. 2003 Oct;111(7):405-14.
34. Holstein A. Hypoglykämie - Wie kann dieser Notfall verhindert werden? *MMW - Fortschritte der Medizin*. 2012;154(8):62-6.
35. Hepburn DA, MacLeod KM, Pell AC, Scougal IJ, Frier BM. Frequency and symptoms of hypoglycaemia experienced by patients with type 2 diabetes treated with insulin. *Diabetic Medicine*. 1993 Apr;10(3):231-7.
36. Zammitt NN, Frier BM. Hypoglycemia in type 2 diabetes: pathophysiology, frequency, and effects of different treatment modalities. *Diabetes Care*. 2005 Dec;28(12):2948-61.
37. Davis SN, Mann S, Briscoe VJ, Ertl AC, Tate DB. Effects of intensive therapy and antecedent hypoglycemia on counterregulatory responses to hypoglycemia in type 2 diabetes. *Diabetes*. 2009 Mar;58(3):701-9.
38. Tsalikian E, Tamborlane W, Xing D, Becker DM, Mauras N, Fiallo-Scharer R, et al. Blunted counterregulatory hormone responses to hypoglycemia in young children and adolescents with well-controlled type 1 diabetes. *Diabetes care*. 2009 Nov;32(11):1954-9.
39. 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 Apr;26(4):1153-7.
40. 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*. 2007 Sep;115(8):491-4.
41. Diabetes Control and Complications Trial Research Group (DCCT). Epidemiology of severe hypoglycemia in the diabetes control and complications trial. *American Journal of Medicine*. 1991 Apr;90(4):450-9.
42. Hermanns N, Scheff C, Kulzer B, Weyers P, Pauli P, Kubiak T, et al. Association of glucose levels and glucose variability with mood in type 1 diabetic patients. *Diabetologia*. 2007 May;50(5):930-3.
43. Cryer PE, Axelrod L, Grossman AB, Heller SR, Montori VM, Seaquist ER, et al. Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2009 Mar;94(3):709-28.
44. Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG). Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft zur ICD-Kodierung bei Hypoglykämie, Diabetesentgleisungen, multikausalen Bedingungen von Diabetesmanifestationen/-komplikationen. 2012: Available from: [http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Stellungnahmen/ICD-Kodierung\\_010312\\_Positionspapiere\\_DDG\\_DRG.pdf](http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Stellungnahmen/ICD-Kodierung_010312_Positionspapiere_DDG_DRG.pdf)
45. Cryer PE, Davis SN, Shamon H. Hypoglycemia in diabetes. *Diabetes Care*. 2003 Jun;26(6):1902-12.
46. Amiel SA, Dixon T, Mann R, Jameson K. Hypoglycaemia in Type 2 diabetes. *Diabetic Medicine*. 2008 Mar;25(3):245-54.
47. Veà H, Jorde R, Sager G, Vaaler S, Sundsfjord J. Reproducibility of glycaemic thresholds for activation of counterregulatory hormones and hypoglycaemic symptoms in healthy subjects. *Diabetologia*. 1992 Oct;35(10):958-61.

48. Hypoglycaemia Study Group U. Risk of hypoglycaemia in types 1 and 2 diabetes: effects of treatment modalities and their duration. *Diabetologia*. 2007 Jun;50(6):1140-7.
49. Gold AE, MacLeod KM, Frier BM. Frequency of severe hypoglycemia in patients with type I diabetes with impaired awareness of hypoglycemia. *Diabetes Care*. 1994 Jul;17(7):697-703.
50. Kulzer B, Seitz L, Kern W. Real-world patient-reported rates of non-severe hypoglycaemic events in Germany. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*. 2014;122:167-72.
51. Heller SR. Hypoglycaemia: Its pathophysiology in insulin treated diabetes and hypoglycaemia unawareness. *The British Journal of Diabetes & Vascular Disease*. 2011;11(Suppl. 1):6-9.
52. Zammitt NN, Warren RE, Deary IJ, Frier BM. Delayed recovery of cognitive function following hypoglycemia in adults with type 1 diabetes: effect of impaired awareness of hypoglycemia. *Diabetes*. 2008 Mar;57(3):732-6.
53. Allen KV, Frier BM. Nocturnal hypoglycemia: clinical manifestations and therapeutic strategies toward prevention. *Endocrine Practice*. 2003 Nov-Dec;9(6):530-43.
54. 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 Aug 12;37(1):217-25.
55. Lindstrom T, Jorfeldt L, Tegler L, Arnqvist HJ. Hypoglycaemia and cardiac arrhythmias in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetic Medicine*. 1992 Jul;9(6):536-41.
56. 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 Sep;246(3):299-307.
57. Cryer PE. The barrier of hypoglycemia in diabetes. *Diabetes*. 2008 Dec;57(12):3169-76.
58. Bendtsen I. Nocturnal hypoglycaemia in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Danish medical bulletin*. 1995 Jun;42(3):269-84.
59. 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. *Diabetic Medicine*. 1996 Sep;13(9):794-9.
60. Clarke W, Jones T, Rewers A, Dunger D, Klingensmith GJ. Assessment and management of hypoglycemia in children and adolescents with diabetes. *Pediatric diabetes*. 2009 Sep;10 Suppl 12:134-45.
61. Lee SP, Yeoh L, Harris ND, Davies CM, Robinson RT, Leathard A, et al. Influence of autonomic neuropathy on QTc interval lengthening during hypoglycemia in type 1 diabetes. *Diabetes*. 2004 Jun;53(6):1535-42.
62. Murphy NP, Ford-Adams ME, Ong KK, Harris ND, Keane SM, Davies C, et al. Prolonged cardiac repolarisation during spontaneous nocturnal hypoglycaemia in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2004 Nov;47(11):1940-7.
63. Robinson RT, Harris ND, Ireland RH, Lee S, Newman C, Heller SR. Mechanisms of abnormal cardiac repolarization during insulin-induced hypoglycemia. *Diabetes*. 2003 Jun;52(6):1469-74.
64. Duckworth WC. Cardiovascular Outcomes by Glycemic Control Treatment Arm. ADA 68th Scientific Sessions (2008) (Nur online aufrufbar) 2008: Available from: [http://professional.diabetes.org/presentations\\_details.aspx?session=3167](http://professional.diabetes.org/presentations_details.aspx?session=3167)

65. Kern W. Hypoglykämie. In: Häring HU, Gallwitz B, Müller-Wieland D, Usadel K-H, Mehnert H, editors. Diabetologie in Klinik und Praxis. 6 ed. Stuttgart: Thieme Verlag; 2011. p. 346-53.
66. Berlie HD, Garwood CL. Diabetes medications related to an increased risk of falls and fall-related morbidity in the elderly. *Annals of Pharmacotherapy*. 2010 Apr;44(4):712-7.
67. Runge M. Die Sturzkrankheit - Gehstörungen und Stürze im Alter als multifaktorielles Problem und allgemeinmedizinische Aufgabe. *Zeitschrift für Allgemeinmedizin*. 2002;78:344-9.
68. Schaaf L. Erhöhtes Frakturrisiko bei Diabetikern. *MMW-Fortschritte der Medizin*. 2011;153(4):45-6.
69. Bundesinteressenvertretung der Nutzerinnen und Nutzer von Wohn- und Betreuungsangeboten im Alter und bei Behinderung e.V. (BIVA). Sturzprophylaxe in der Pflege 2013: Available from: [http://www.biva.de/fileadmin/pdf/kostenlose\\_Downloads/Sturzprophylaxe.pdf](http://www.biva.de/fileadmin/pdf/kostenlose_Downloads/Sturzprophylaxe.pdf)
70. Ebert O. Kaum Verbote – aber arbeitsmedizinische Vorschriften. *Diabetes-Journal*. 2009;58(5):38-43.
71. diabetesDE. Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes 2014 2014: Available from: [http://www.diabetesde.org/fileadmin/users/Patientenseite/PDFs\\_und\\_TEXTE/Infomaterial/Gesundheitsbericht\\_2014\\_kl.pdf](http://www.diabetesde.org/fileadmin/users/Patientenseite/PDFs_und_TEXTE/Infomaterial/Gesundheitsbericht_2014_kl.pdf)
72. Alberti G. The DAWN (Diabetes Attitudes, Wishes and Needs) Study. *Practical Diabetes International* January. 2002;19(1):22-4a.
73. Brod M, Kongso JH, Lessard S, Christensen TL. Psychological insulin resistance: patient beliefs and implications for diabetes management. *Quality of Life Research*. 2009 Feb;18(1):23-32.
74. Farmer A, Balman E, Gadsby R, Moffatt J, Cradock S, McEwen L, et al. Frequency of self-monitoring of blood glucose in patients with type 2 diabetes: association with hypoglycaemic events. *Current medical research and opinion*. 2008 Nov;24(11):3097-104.
75. Zoungas S, Patel A, Chalmers J, de Galan BE, Li Q, Billot L, et al. Severe hypoglycemia and risks of vascular events and death. *The New England journal of medicine*. 2010 Oct 7;363(15):1410-8.
76. Johnston SS, Conner C, Aagren M, Smith DM, Bouchard J, Brett J. Evidence linking hypoglycemic events to an increased risk of acute cardiovascular events in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2011 May;34(5):1164-70.
77. 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. *Journal of the American Medical Association*. 2009 Apr 15;301(15):1565-72.
78. Leese GP, Wang J, Broomhall J, Kelly P, Marsden A, Morrison W, et al. Frequency of severe hypoglycemia requiring emergency treatment in type 1 and type 2 diabetes: a population-based study of health service resource use. *Diabetes Care*. 2003 Apr;26(4):1176-80.
79. Rottenkolber D, Schmiedl S, Rottenkolber M, Farker K, Saljé K, Mueller S, et al. Adverse drug reactions in Germany: direct costs of internal medicine hospitalizations. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. 2011;20:626–34.
80. Hansen MV, Pedersen-Bjergaard U, Heller SR, Wallace TM, Rasmussen AK, Jorgensen HV, et al. Frequency and motives of blood glucose self-monitoring in type 1 diabetes. *Diabetes research and clinical practice*. 2009 Aug;85(2):183-8.

81. Leiter L, Yale J, Chiasson J, Harris S, 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.
82. Brod M, Christensen T, Thomsen TL, Bushnell DM. The impact of non-severe hypoglycemic events on work productivity and diabetes management. *Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*. 2011 Jul-Aug;14(5):665-71.
83. 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.
84. Kassenärztliche Vereinigung Bayerns. Vergütungsübersicht DMP Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2 sowie Diabetesvereinbarungen gültig ab 7/2013 2013: Available from: [https://http://www.kvb.de/fileadmin/kvb/dokumente/Praxis/Neue\\_Versorgungsformen/DMP/KVB-Uebersicht-Verguetung-Diabetes.pdf](https://http://www.kvb.de/fileadmin/kvb/dokumente/Praxis/Neue_Versorgungsformen/DMP/KVB-Uebersicht-Verguetung-Diabetes.pdf)
85. Marrett E, Stargardt T, Mavros P, Alexander CM. Patient-reported outcomes in a survey of patients treated with oral antihyperglycaemic medications: associations with hypoglycaemia and weight gain. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2009 Dec;11(12):1138-44.
86. 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 in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*. 2013 Dec;16(8):1140-9.
87. Novo Nordisk. DAWN, Diabetes - Ansichten, Wünsche und Nöte 2001: Available from: [http://www.novonordisk.ch/Images/Diabetes/DAWNStudy\\_Report\\_D.pdf](http://www.novonordisk.ch/Images/Diabetes/DAWNStudy_Report_D.pdf)
88. Brettschneider H. Diabetes, Angst und Depression - Diabetiker plagt die Furcht vor Hypoglykämien und Folgeschäden. *InFo Diabetologie*. 2008;2(6):62-3.
89. Gonzalez JS, Peyrot M, McCarl LA, Collins EM, Serpa L, Mimiaga MJ, et al. Depression and diabetes treatment nonadherence: a meta-analysis. *Diabetes care*. 2008 Dec;31(12):2398-403.
90. Randlov J, Poulsen JU. How much do forgotten insulin injections matter to hemoglobin a1c in people with diabetes? A simulation study. *J Diabetes Sci Technol*. 2008 Mar;2(2):229-35.
91. Frier BM. How hypoglycaemia can affect the life of a person with diabetes. *Diabetes Metabolism Research and Reviews*. 2008 Feb;24(2):87-92.
92. Kulzer B, Albus C, Herpertz S, Kruse J, Lange K, Lederbogen F, et al. Psychosoziales und Diabetes (Teil 1) - S2-Leitlinie Psychosoziales und Diabetes – Langfassung. *Diabetologie*. 2013;8:198–242.
93. 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 Sep;68(1):10-5.
94. 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. *Current medical research and opinion*. 2006 Aug;22(8):1523-34.
95. 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 Sep;21(9):1477-83.

96. 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 and quality of life outcomes*. 2008;6:73.
97. 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*. 2007 Sep;16(7):1251-65.
98. Jonassen I, Havelund S, Hoeg-Jensen T, Steensgaard DB, Wahlund PO, Ribel U. Design of the novel protraction mechanism of insulin degludec, an ultra-long-acting basal insulin. *Pharmaceutical research*. 2012 Aug;29(8):2104-14.
99. 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 Sep;14(9):859-64.
100. Heller S, Buse J, Fisher M, Garg S, Marre M, Merker L, et al. Insulin degludec, an ultra-longacting basal insulin, versus insulin glargine in basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in type 1 diabetes (BEGIN Basal-Bolus Type 1): a phase 3, randomised, open-label, treat-to-target non-inferiority trial. *Lancet*. 2012 Apr 21;379(9825):1489-97.
101. Mathieu C, Hollander P, Miranda-Palma B, Cooper J, Franek E, Russell-Jones D, et al. Efficacy and safety of insulin degludec in a flexible dosing regimen vs insulin glargine in patients with type 1 diabetes (BEGIN: Flex T1): a 26-week randomized, treat-to-target trial with a 26-week extension. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2013 Mar;98(3):1154-62.
102. Philis-Tsimikas A, Del Prato S, Satman I, Bhargava A, Dharmalingam M, Skjoth TV, et al. Effect of insulin degludec versus sitagliptin in patients with type 2 diabetes uncontrolled on oral antidiabetic agents. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2013 Aug;15(8):760-6.
103. Meneghini L, Atkin SL, Gough SC, Raz I, Blonde L, Shestakova M, et al. The efficacy and safety of insulin degludec given in variable once-daily dosing intervals compared with insulin glargine and insulin degludec dosed at the same time daily: a 26-week, randomized, open-label, parallel-group, treat-to-target trial in individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2013 Apr;36(4):858-64.
104. Garber AJ, King AB, Del Prato S, Sreenan S, Balci MK, Munoz-Torres M, et al. Insulin degludec, an ultra-longacting basal insulin, versus insulin glargine in basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in type 2 diabetes (BEGIN Basal-Bolus Type 2): a phase 3, randomised, open-label, treat-to-target non-inferiority trial. *Lancet*. 2012 Apr 21;379(9825):1498-507.
105. Zinman B, Philis-Tsimikas A, Cariou B, Handelsman Y, Rodbard HW, Johansen T, et al. Insulin degludec versus insulin glargine in insulin-naïve patients with type 2 diabetes: a 1-year, randomized, treat-to-target trial (BEGIN Once Long). *Diabetes Care*. 2012 Dec;35(12):2464-71.
106. Onishi Y, Ono Y, Rabol R, Endahl L, Nakamura S. Superior glycaemic control with once-daily insulin degludec/insulin aspart versus insulin glargine in Japanese adults with type 2 diabetes inadequately controlled with oral drugs: a randomized, controlled phase 3 trial. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2013 Sep;15(9):826-32.
107. Gough SC, Bhargava A, Jain R, Mersebach H, Rasmussen S, Bergenstal RM. Low-volume insulin degludec 200 units/ml once daily improves glycaemic control similarly to insulin glargine with a low risk of hypoglycemia in insulin-naïve patients with type 2 diabetes: a 26-week, randomized, controlled, multinational, treat-to-target trial: the BEGIN LOW VOLUME trial. *Diabetes Care*. 2013 Sep;36(9):2536-42.

108. Davies MJ, Gross JL, Ono Y, Sasaki T, Bantwal G, Gall MA, et al. Efficacy and safety of insulin degludec given as part of basal–bolus treatment with mealtime insulin aspart in type 1 diabetes: a 26-week randomised, open-label, treat-to-target non-inferiority trial. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2014;in press.
109. Onishi Y, Iwamoto Y, Yoo SJ, Clauson P, Tamer SC, Park S. Insulin degludec compared with insulin glargine in insulin-naïve patients with type 2 diabetes: A 26-week, randomized, controlled, Pan-Asian, treat-to-target trial. *Journal of Diabetes Investigation*. 2013;4(6):605-12.
110. Zinman B, Vora J, Niemeyer M, Gall M-A, Mathieu C. Achieving FPG Target without Nocturnal Hypoglycemia: A Pooled Analysis of Studies in T2D Comparing Insulin Degludec vs. Insulin Glargine. 388-P/0388 American Diabetes Association Scientific Sessions; Chicago, IL2013.
111. Meneghini LF, Harris SB, Evans M, Rasmussen S, Johansen T, Pieber T. Lower Within-Subject Variability in Mean Blood Glucose Concentration with Insulin Degludec vs. Insulin Glargine: A Meta-Analysis of Patients with T2D. 914-P/0914 American Diabetes Association Scientific Sessions; Chicago, IL2013.
112. Bode B, Heise T, Pieber T, Johansen T, Rasmussen S, Russell-Jones D. Rates of confirmed hypoglycaemia in type 1 and type 2 diabetes are correlated with within-subject variability in fasting blood glucose OP-0068, IDF World Diabetes Congress; Melbourne, Australia2013.
113. Evans M, Ming AM, Robinson R. Lessons from early experience with insulin degludec in routine clinical practice World Diabetes Congress 2-6 Dezember 2013; Melbourne/Australia2013.
114. Rodbard HW, Cariou B, Zinman B, Handelsman Y, Philis-Tsimikas A, Skjoth TV, et al. Comparison of insulin degludec with insulin glargine in insulin-naive subjects with Type 2 diabetes: a 2-year randomized, treat-to-target trial. *Diabetic Medicine*. 2013 Nov;30(11):1298-304.
115. Ratner RE, Gough SC, Mathieu C, Del Prato S, Bode B, Mersebach H, et al. Hypoglycaemia risk with insulin degludec compared with insulin glargine in type 2 and type 1 diabetes: a pre-planned meta-analysis of phase 3 trials. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2013 Feb;15(2):175-84.
116. Vora J, Rodbard HW, Mersebach H, Kapur R, Harris SB. Lower Risk of Hypoglycemia with Insulin Degludec vs. Insulin Glargine in Patients Diagnosed with Type 2 Diabetes for >10 Years: Meta-Analysis of Five Randomized Trials. 935-P/0935 American Diabetes Association Scientific Sessions; Chicago, IL2013.
117. Rodbard HW, Gough S, Lane W, Korsholm L, Bretler DM, Handelsman Y. Reduced Risk of Hypoglycemia with Insulin Degludec Versus Insulin Glargine in Patients with Type 2 Diabetes Requiring High Doses of Basal Insulin: Meta-Analysis of Five Randomized Begin Trials. *Endocrine Practice*. 2013 Nov 18:1-23.
118. Meneghini L, Miranda-Palma B. Insulin degludec: A novel ultra-long acting basal insulin for use in type 1 and 2 diabetes. *Expert Review of Endocrinology & Metabolism*. 2012;7(1):9-14.
119. Peyrot M, Rubin RR, Kruger DF, Travis LB. Correlates of insulin injection omission. *Diabetes Care*. 2010 Feb;33(2):240-5.
120. Freemantle N, Meneghini L, Christensen T, Wolden ML, Jendle J, Ratner R. Insulin degludec improves health-related quality of life (SF-36(R)) compared with insulin glargine in people with Type 2 diabetes starting on basal insulin: a meta-analysis of phase 3a trials. *Diabetic Medicine*. 2013 Feb;30(2):226-32.

121. Goldney RD, Phillips PJ, Fisher LJ, Wilson DH. Diabetes, depression, and quality of life: a population study. *Diabetes Care*. 2004 May;27(5):1066-70.
122. 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. *The Annals of Family Medicine*. 2013 May-Jun;11(3):245-50.
123. Lundkvist J, Berne C, Bolinder B, Jonsson L. The economic and quality of life impact of hypoglycemia. *The European Journal of Health Economics*. 2005 Sep;6(3):197-202.
124. 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. manuscript in preparation. 2014.
125. Gough SC, Harris S, Woo V, Davies M. Insulin degludec: overview of a novel ultra long-acting basal insulin. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2013 Apr;15(4):301-9.
126. Berthold HK, Gouni-Berthold I, Bestehorn KP, Bohm M, Krone W. Physician gender is associated with the quality of type 2 diabetes care. *Journal of internal medicine*. 2008 Oct;264(4):340-50.
127. diabetesDE. Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes 2013 2013: Available from: [http://www.diabetesde.org/fileadmin/users/Patientenseite/PDFs\\_und\\_TEXTE/Infomaterial/Diabetes\\_Gesundheitsbericht\\_2013.pdf](http://www.diabetesde.org/fileadmin/users/Patientenseite/PDFs_und_TEXTE/Infomaterial/Diabetes_Gesundheitsbericht_2013.pdf)
128. International Diabetes Federation (IDF). IDF Diabetes Atlas 5th Edition 2012: Available from: [http://www.idf.org/sites/default/files/IDFAtlas5E\\_Detailed\\_Estimates\\_0.xls](http://www.idf.org/sites/default/files/IDFAtlas5E_Detailed_Estimates_0.xls)
129. Schulze M, Rathmann W, Giani G, Joost H-G. Diabetesprävalenz - Verlässliche Schätzungen stehen noch aus. *Deutsches Ärzteblatt*. 2010;107(36):A 1694-6.
130. Meisinger C, Doring A, Heier M, Thorand B, Lowel H. Type 2 diabetes mellitus in Augsburg - an epidemiological overview. *Gesundheitswesen*. 2005 Aug;67 Suppl 1:103-9.
131. Michaelis D, Jutzi E. Epidemiologie des Diabetes mellitus in der Bevölkerung der ehemaligen DDR: Alters- und geschlechtsspezifische Inzidenz- und Prävalenzrends im Zeitraum 1960-1987. *Zeitschrift für Klinische Medizin*. 1991;46(1):59-64.
132. Hauner H, von Ferber L, Koster I. [Estimation of the incidence of diabetes in the Federal Republic of Germany based on insurance data. A secondary data analysis of a representative random sample of locally insured persons in the city of Dortmund]. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*. 1992 Apr 24;117(17):645-50.
133. Thefeld W. [Prevalence of diabetes mellitus in the adult German population]. *Gesundheitswesen*. 1999 Dec;61 Spec No:S85-9.
134. Hauner H, Koster I, von Ferber L. [Prevalence of diabetes mellitus in Germany 1998-2001. Secondary data analysis of a health insurance sample of the AOK in Hesse/KV in Hesse]. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*. 2003 Dec 12;128(50):2632-7.
135. Frese T, Sandholzer H, Voigt S, Voigt R. Epidemiology of Diabetes Mellitus in German General Practitioners ' Consultation – Results of the SESAM 2-study. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*. 2008(116):326-8.
136. Rathmann W, Haastert B, Icks A, Lowel H, Meisinger C, Holle R, et al. High prevalence of undiagnosed diabetes mellitus in Southern Germany: target populations for efficient screening. The KORA survey 2000. *Diabetologia*. 2003 Feb;46(2):182-9.
137. Lehnert H, Wittchen HU, Pittrow D, Bramlage P, Kirch W, Bohler S, et al. [Prevalence and pharmacotherapy of diabetes mellitus in primary care]. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*. 2005 Feb 18;130(7):323-8.
138. Robert Koch-Institut (RKI). GBE kompakt - Diabetes mellitus in Deutschland 2011: Available from:

[http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsK/2011\\_3\\_diabetes.pdf?blob=publicationFile](http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsK/2011_3_diabetes.pdf?blob=publicationFile)

139. Wittchen HU, Glaesmer H, Marz W, Stalla G, Lehnert H, Zeiger AM, et al. Cardiovascular risk factors in primary care: methods and baseline prevalence rates--the DETECT program. *Current medical research and opinion*. 2005 Apr;21(4):619-30.

140. Hauner H, Köster I, Schubert I. Trends in der Prävalenz und ambulanten Versorgung von Menschen mit Diabetes mellitus. *Deutsches Ärzteblatt*. 2007;104(41):A2799-805.

141. Heidemann C, Kroll L, Icks A, Lamper T, Scheidt-Nave C. Prevalence of known diabetes in German adults aged 25–69 years: results from national health surveys over 15 years. *Diabetic Medicine*. 2009;26:655-8.

142. Hauner H, Hanisch J, Bramlage P, Steinhagen-Thiessen E, Schunkert H, Jockel KH, et al. Prevalence of undiagnosed Type-2-diabetes mellitus and impaired fasting glucose in German primary care: data from the German Metabolic and Cardiovascular Risk Project (GEMCAS). *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*. 2008 Jan;116(1):18-25.

143. diabetesDE. Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes 2011 2011: Available from: [http://profi.diabetesde.org/fileadmin/users/Patientenseite/PDFs\\_und\\_TEXTE/Infomaterial/Gesundheitsbericht\\_2011\\_Imprimatur\\_20\\_10\\_2010.pdf](http://profi.diabetesde.org/fileadmin/users/Patientenseite/PDFs_und_TEXTE/Infomaterial/Gesundheitsbericht_2011_Imprimatur_20_10_2010.pdf)

144. Meisinger C, Strassburger K, Heier M, Thorand B, Baumeister SE, Giani G, et al. Prevalence of undiagnosed diabetes and impaired glucose regulation in 35-59-year-old individuals in Southern Germany: the KORA F4 Study. *Diabetic Medicine*. 2010 Mar;27(3):360-2.

145. Schipf S, Werner A, Tamayo T, Holle R, Schunk M, Maier W, et al. Regional differences in the prevalence of known type 2 diabetes mellitus in 45-74 years old individuals: Results from six population-based studies in Germany (DIAB-CORE Consortium). *Diabetic Medicine*. 2012 Jan 16;79(7):e88-95.

146. Hoffmann F, Icks A. Diabetes prevalence based on health insurance claims: large differences between companies. *Diabetic Medicine*. 2011 Aug;28(8):919-23.

147. Robert Koch-Institut (RKI). Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes - Daten und Fakten: Ergebnisse der Studie » Gesundheit in Deutschland aktuell 2009«. Gesundheitsberichterstattung des Bundes [serial on the Internet]. 2011: Available from: [http://www.gbe-bund.de/gbe10/owards.prc\\_show\\_pdf?p\\_id=13126&p\\_sprache=d&p\\_uid=gast&p\\_aid=6950865&p\\_lfd\\_nr=1](http://www.gbe-bund.de/gbe10/owards.prc_show_pdf?p_id=13126&p_sprache=d&p_uid=gast&p_aid=6950865&p_lfd_nr=1)

[SEARCH=%22ergebnisse%20der%20studie%20gesundheit%20in%20deutschland%22](#)

148. Heidemann C, Du Y, Scheidt-Nave C. Diabetes mellitus: Wie hoch ist die Zahl der Erwachsenen mit Diabetes in Deutschland? *Bundesgesundheitsblatt*. 2012;55:983-4.

149. Häussler B, Klein S, Hagenmeyer E-G. Epidemiologie des Diabetes und seiner Folgeerkrankungen. *Weißbuch Diabetes in Deutschland*. 2. ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2010.

150. Meisinger C, Kandler U, Ladwig KH. Living Alone Is Associated With an Increased Risk of Type 2 Diabetes Mellitus in Men but Not Women From the General Population: The MONICA/KORA Augsburg Cohort Study. *Psychosomatic Medicine*. 2009;71(7):784-8.

151. Chantelau E, Abholz H-H. Was ist gesichert in der Therapie des Typ-2-Diabetikers? Ein aktuelle Überblick in vier Teilen. Teil II: Epidemiologischen Daten aus Deutschland. *Zeitschrift für Allgemeinmedizin*. 2001;77:455-9.

152. Rathmann W, Strassburger K, Heier M, Holle R, Thorand B, Giani G, et al. Incidence of Type 2 diabetes in the elderly German population and the effect of clinical and lifestyle risk factors: KORA S4/F4 cohort study. *Diabetic Medicine*. 2009 Dec;26(12):1212-9.

153. Robert Koch-Institut (RKI). Gesundheitsberichterstattung des Bundes - Heft 24 - Diabetes mellitus. Gesundheitsberichterstattung des Bundes [serial on the Internet]. 2005: Available from: [http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsT/diabetes\\_mellitus.pdf?blob=publicationFile](http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsT/diabetes_mellitus.pdf?blob=publicationFile)
154. Scherbaum WA, Dicken HD, Verheyen F, Baehring T. Nachweis eines bisher unerkannten Diabetes mellitus Typ 2 mittels Risikofragebogen. Effizienz beim allgemeinen Populations-Screening. Deutsche Medizinische Wochenschrift. 2006 Oct 6;131(40):2208-12.
155. Fießl HS. Der "Big Bang" im Gesundheitssystem. MMW-Fortschritte der Medizin. 2006;148(21):27.
156. Köster I, von Ferber L, Hauner H. Die Kosten des Diabetes mellitus - Ergebnisse der KoDiM-Studie 2005: Available from: [http://www.pmvforschungsgruppe.de/pdf/02\\_forschung/a\\_ergebnis\\_kodim.pdf](http://www.pmvforschungsgruppe.de/pdf/02_forschung/a_ergebnis_kodim.pdf)
157. Ärztezeitung. OECD schlägt Diabetes-Alarm 2012: Available from: <http://www.aerztezeitung.de/extras/druckansicht/?sid=812443&pid=820489>
158. Rathmann W, Tamayo T. Verbreitung des Typ-2-Diabetes in Deutschland 2012: Available from: [http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Ueber\\_uns/Geschaeftsbericht/S\\_34-35\\_Verbreitung\\_Typ\\_2\\_Diabetes\\_online\\_Fassung.pdf](http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Ueber_uns/Geschaeftsbericht/S_34-35_Verbreitung_Typ_2_Diabetes_online_Fassung.pdf)
159. IMS Health. Methodik des IMS® Disease Analyzers (Data on file). 2013.
160. Becher H, Kostev K, Schroder-Bernhardi D. Validity and representativeness of the "Disease Analyzer" patient database for use in pharmacoepidemiological and pharmaco-economic studies. International journal of clinical pharmacology and therapeutics. 2009 Oct;47(10):617-26.
161. Bundesministerium der Justiz (BMJ). Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Linagliptin 2012: Available from: [http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1472/2012-03-29\\_AM-RL-XII\\_Linagliptin\\_BAnz.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1472/2012-03-29_AM-RL-XII_Linagliptin_BAnz.pdf)
162. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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 2013: Available from: [http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1705/2013-05-02\\_AM-RL-XII\\_Saxagliptin\\_Metformin\\_BAnz.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1705/2013-05-02_AM-RL-XII_Saxagliptin_Metformin_BAnz.pdf)
163. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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 – Dapagliflozin 2013: Available from: [http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1730/2013-06-06\\_AM-RL-XII\\_Dapagliflozin\\_BAnz.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1730/2013-06-06_AM-RL-XII_Dapagliflozin_BAnz.pdf)
164. IMS Health. IMS® Disease Analyzer - Analysen für Value Dossier Basalinsulin. Datenstand 10/20132013.
165. Novo Nordisk Deutschland GmbH. Tresiba® patients forecast until 2017 2014:

### 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, so dass 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 3-3 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 3-3: 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)	Behandlungs- dauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertende Therapie: Insulin degludec Monotherapie				
Insulin degludec	gesamte Zielpopulation	kontinuierlich: 1-mal täglich	365 Injektionen	1
Vergleichstherapie: Humaninsulin				
Humaninsulin	gesamte Zielpopulation	kontinuierlich: 1-2 mal täglich	365-730 Injektionen	0,5-1
<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 3-3 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Die Angaben orientieren sich an der Fachinformation von Insulin degludec (Tresiba®) (1, 2) und an aktuellen Beschlüssen des G-BA, die zu Nutzenbewertungen für Therapien des Diabetes mellitus Typ 2 vorliegen (3-7).

Bei der Nutzenbewertung von Insulin degludec (Tresiba®) bezüglich der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird Evidenz aus Studien berücksichtigt, in denen Insulinanaloga eingesetzt wurden. Beim Kostenvergleich werden die Therapiekosten auf Basis von Humaninsulin berechnet, da dies vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt wurde (8).

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-4 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 3-3). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-4: 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 bewertende Therapie: Insulin degludec Monotherapie			
Insulin degludec	gesamte Zielpopulation	kontinuierlich: 1-mal täglich	365
Vergleichstherapie: Humaninsulin			
Humaninsulin	gesamte Zielpopulation	kontinuierlich: 1-2 mal 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 3-5 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 zugrundeliegende 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 3-5: 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 bewertende Therapie: Insulin degludec Monotherapie				
Insulin degludec	gesamte Zielpopulation	365	40 Einheiten <sup>1</sup>	DDD: 40 E x 365=14.600 E
Vergleichstherapie: Humaninsulin				
Humaninsulin	gesamte Zielpopulation	365	40 I.E.	DDD: 40 I.E. x 365=14.600 I.E.
I.E.=Internationale Einheit, DDD=Defined Daily Dose, E=Einheiten 1 Eine Einheit Insulin degludec entspricht einer Wirkstärke von 1 I.E. Humaninsulin				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-5 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).

Die Defined Daily Doses (DDD) der jeweiligen Arzneimittel aus Tabelle 3-5 wurden dem Anatomisch-Therapeutisch-Chemische Klassifikation (ATC)-Index des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) entnommen (9). Der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient ergibt sich aufgrund der täglichen Anwendung der Arzneimittel durch Multiplikation mit 365.

Zusätzlich wird der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient anhand der Fachinformationen bzw. Studienergebnissen ermittelt (Tabelle 3-N). Die Darstellung des Verbrauchs anhand der Spannen (minimale-maximale Dosierung) ermöglicht eine realitätsnahe Abschätzung der Verbräuche und entstehenden Kosten.

Tabelle 3-N: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) nach Fachinformationen

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (basierend auf den Angaben der Fachinformation)</b>
Zu bewertende Therapie: Insulin degludec Monotherapie	
Insulin degludec	0,75 E/kg/Tag x 90kg x 365 Tage/Jahr= 24.637,5 E/Jahr pro Patient
Vergleichstherapie: Humaninsulin	
Humaninsulin	0,75 I. E/kg/Tag x 90kg x 365 Tage/Jahr= 24.637,5 I. E/Jahr pro Patient
I.E.: Internationale Einheiten, E= Einheiten	

Laut Fachinformationen variiert der durchschnittliche Insulinbedarf zwischen 0,5 internationalen Einheiten (I.E.)/kg/Tag und 1,0 I.E./kg/Tag (10). Aus Gründen der besseren Nachvollziehbarkeit wird zur weiteren Berechnung hier ein mittlerer durchschnittlicher Bedarf von 0,75 I.E./kg und Tag zugrunde gelegt.

Das durchschnittliche Körpergewicht eines Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 lässt sich anhand der Evaluationsberichte des DMP Diabetes mellitus Typ 2 der AOK ermitteln (11). Laut Angaben des Bundesversicherungsamtes sind etwa 3,7 Millionen Patienten in einem DMP für Diabetes mellitus Typ 2 eingeschrieben, was ca. 80% aller an Diabetes mellitus Typ 2 erkrankten GKV-Patienten entspricht (12, 13). Ein Selektionsbias, bei dem tendenziell gesündere Patienten in solchen DMP aufzufinden wären, ist nicht gegeben (14, 15). Somit stellen die DMP-Daten eine repräsentative Datenbasis für deutsche Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 dar.

Zur Berechnung des durchschnittlichen Körpergewichts eines Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 werden die folgenden Daten herangezogen:

- Für das Berichtshalbjahr 2012/1 wurde ein durchschnittlicher BMI in Höhe von 31,2 kg/m<sup>2</sup> ermittelt<sup>4</sup> (11).
- Zur gleichen Zeit betrug das mittlere Alter der DMP-Teilnehmer 64,3 Jahre (11).
- 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 bei 1,7m<sup>5</sup> (16).

<sup>4</sup> Die angegebenen Werte wurden auf 1 Dezimalstelle gerundet.

Aus diesen Angaben lässt sich errechnen, dass das Durchschnittsgewicht eines Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 bei ca. 90 kg<sup>6</sup> lag. Daraus ergibt sich so ein mittlerer Jahresdurchschnittsverbrauch von 24.637,5 I.E./Jahr pro Patient.

Für Insulin degludec wird zunächst der gleiche Verbrauch angesetzt (eine Einheit Insulin degludec entspricht dabei einer Wirkstärke von 1 I.E.).

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

*Geben Sie in Tabelle 3-6 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 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 3-6: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)</b>	<b>Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro</b>
Insulin degludec, Tresiba® PenFill, 100 Einheiten/ml, 10x3 ml, insgesamt 3.000 E	€ 243,66	€ 228,98
Humaninsulin 100 I. E., 3.000 I.E.	€ 89,64 (Festbetrag)	€ 81,62
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; I.E.: Internationale Einheiten, E= Einheiten		

<sup>5</sup> Die aktuellsten hierfür zur Verfügung stehenden Daten betreffen das Jahr 2009. Es wird von keiner wesentlichen Veränderung der Körpergröße der 60 bis 70 Jahre alten Personen seit 2009 ausgegangen.

<sup>6</sup>  $31,2 \text{ kg/m}^2 \times (1,7\text{m})^2 = 90,2 \text{ kg}$  bzw. gerundet 90 kg.

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-6 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Insulin degludec wird vertrieben als Tresiba® 100 Einheiten/ml Injektionslösung in einem Fertigpen (FlexTouch®), Tresiba® 200 Einheiten/ml in einem Fertigpen (FlexTouch®) und Tresiba® 100 Einheiten/ml Injektionslösung in einer Patrone (Penfill®). Von letzterem sind 2 verschiedene Packungsgrößen verfügbar (5x 3ml und 10x 3ml). Bezogen auf die GKV-Kosten/Wirkstoffeinheit stellt Tresiba® 100 Einheiten/ml Injektionslösung in einer Patrone 10x3ml die kostengünstigste Packung dar.

Der Apothekenverkaufspreis von Insulin degludec (Tresiba®) 100 Einheiten/ml Injektionslösung in einer Patrone (Penfill®) 10x3ml beträgt 243,66 € (17). Die gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte umfassen den fixen Apothekenabschlag in Höhe von 1,80 € (§ 130 SGB V, Abs. 1) und den Rabatt des pU (§ 130a SGB V, Abs. 1a). Dieser beträgt für Insulin degludec (Tresiba®) 7% des Abgabepreises des pU ohne Mehrwertsteuer, somit 12,88 € (§ 130a SGB V, Abs. 1a). Daraus resultieren GKV-Kosten in Höhe von 228,98 €.

Der Festbetrag von Humaninsulin wurde der Festbetragsliste des GKV-Spitzenverbands entnommen (Stand: 01.01.2014) (18). Die Darstellung auf Basis des Festbetrags folgt der Vorgehensweise des G-BA bei vergleichbaren Fällen (3-7).

Der GKV-relevante Preis wurde ausgehend vom Festbetrag wie folgt berechnet: Der Festbetrag wurde um die 19%-ige Mehrwertsteuer gekürzt. Anschließend wurde nach § 3 Arzneimittelpreisverordnung (AMPreisV) und § 2 AMPreisV der Abgabepreis des pU errechnet. Nach Abzug der Rabatte gemäß § 130a SGB V, Abs. 3b (10% des Abgabepreises des pU ohne Mehrwertsteuer) und § 130 SGB V, Abs. 1 (1,80 € (19, 20)) ergibt sich der von der GKV zu erstattende Preis der Arzneimittel.

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

„Für die Insulintherapie ist eine Vielzahl von verschiedenen Insulindosierschemata möglich. Zudem ist gemäß dem verwendeten Insulindosierschema die Menge an Insulin und Applikationshäufigkeit individuell entsprechend der körperlichen Aktivität und der Lebensweise des Patienten abzustimmen. Um eine Vergleichbarkeit der Kosten zu gewährleisten, sind für die Darstellung der Behandlungsdauer und Dosierung vereinfachte Annahmen getroffen worden“ (21, 22). In der Tabelle 3-3 ist der Behandlungsmodus als „kontinuierlich, 1-2 x täglich“ dargestellt, auch wenn die Applikationshäufigkeit bei den einzelnen Patienten abweichen kann. (21, 22).

### 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 Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 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 3-7: 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
Insulin degludec	gesamte Zielpopulation	Blutzuckerselbstmessung	1-mal täglich	365
		HbA <sub>1c</sub> -Bestimmung	vierteljährlich	4
		Einmalnadeln	1-mal täglich	365
Humaninsulin		Blutzuckerselbstmessung	1-3-mal tägl.	365-1095
		HbA <sub>1c</sub> -Bestimmung	vierteljährlich	4
		Einmalnadeln	1-2-mal täglich	365-730

GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HbA<sub>1c</sub>: Unterfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.*

### **Insulin degludec (Tresiba®):**

Die Fachinformation zu Insulin degludec (Tresiba®) fordert eine engmaschige Überwachung des Blutzuckers (1, 2). Dies wird durch eine tägliche Blutzuckerselbstmessung des Patienten und regelmäßige (vierteljährliche) HbA<sub>1c</sub>-Bestimmung gewährleistet. Eine 1-mal tägliche Selbstmessung ist durch das flache Wirkprofil von Insulin degludec (Tresiba®) ausreichend. Zusätzlich wird für die einmal tägliche Injektion (1, 2) eine Einmalnadel/Tag gebraucht.

### **Humaninsulin:**

Die Behandlung mit Insulinen fordert eine engmaschige Überwachung des Blutzuckers. Dies wird durch 1- bis 3-mal tägliche Blutzuckerselbstmessungen des Patienten und regelmäßige (vierteljährliche) HbA<sub>1c</sub>-Bestimmung gewährleistet. Zusätzlich wird für die 1- bis -2-mal tägliche Injektion je eine Einmalnadel pro Injektion benötigt (23).

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-7 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 3-8: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

<b>Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung</b>	<b>Kosten pro Leistung in Euro</b>
Blutzuckerselbstmessung	1 Lanzette 0,019 € 1 Blutzuckerteststreifen 0,24 € <b>gesamt: 0,259 €</b>
HbA <sub>1c</sub> - Bestimmung	EBM 32094 <b>4,00 €</b>
Einmalnadeln	1 Einmalnadel <b>0,228 €</b>
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HbA <sub>1c</sub> : Unterfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab	

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

Die Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen im Zusammenhang mit Blutzuckerselbstmessung und Insulininjektion (Einmalnadeln) ergeben sich aus den Änderungen der G-BA-Beschlüsse zur Zusatznutzenbewertung der Antidiabetika (23).

Zugrunde gelegt sind: Blutzuckerteststreifen 12,00 €/Packung. (50 Stück), Lanzetten 3,80 €/Packung (200 Stück), Einmalnadeln 22,80 €/Pck. (100Stck.).

Die Kosten der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen setzen sich aus den dargestellten Einzelleistungen zusammen. Die einzelnen Laborleistungen sind bereits in Euro bewertet im einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM)-Katalog enthalten (24).

*Geben Sie in Tabelle 3-9 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 3-7 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-8 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-1 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-2 (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 3-9: 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 bewertende Therapie: Insulin degludec Monotherapie				
Insulin degludec	gesamte Zielpopulation (100%)	Blutzuckerselbstmessung HbA <sub>1c</sub> -Bestimmung Einmalnadeln	193,76	8.641.696
Vergleichstherapie: Humaninsulin				
Humaninsulin	gesamte Zielpopulation (100%)	Blutzuckerselbstmessung HbA <sub>1c</sub> -Bestimmung Einmalnadeln	193,76– 466,05	8.641.696– 20.785.830
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HbA <sub>1c</sub> : Unterfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins				

Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen wurden wie folgt berechnet:

Insulin degludec:

365 Blutzuckerselbstmessungen (94,535 €)+365 Einmalnadeln (83,22 €)+4 HbA<sub>1c</sub>-Wert-Bestimmungen (16,00 €)=193,755 €

Humaninsulin:

minimal:

365 Blutzuckerselbstmessungen (94,535 €)+365 Einmalnadeln (83,22 €)+4 HbA<sub>1c</sub>-Wert-Bestimmungen (16,00 €)=193,755 €

maximal:

1095 Blutzuckerselbstmessungen (283,605 €)+730 Einmalnadeln (166,44 €)+4 HbA<sub>1c</sub>-Wert-Bestimmungen (16,00 €)=466,045 €

Diese Werte wurden auf volle Cent-Beträge gerundet.

### 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-10 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 3.2.4, Tabelle 3-1, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-2) aus. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern soll in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-10: 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 <sup>a</sup>
Zu bewertende Therapie: Insulin degludec Monotherapie			
Insulin degludec	gesamte Zielpopulation (100%)	2.074,26	92.511.996
Vergleichstherapie: Humaninsulin			
Humaninsulin	gesamte Zielpopulation (100%)	864,06–1.136,35	38.537.076-50.681.210
a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.4, Tabelle 3-1, sowie Abschnitt 3.2.5 Tabelle 3-2 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden. GKV: Gesetzliche Krankenversicherung			

Berechnung der Jahrestherapiekosten für einen Patienten der mit Insulin degludec (Tresiba®) behandelt wurde:

Jahrestherapiekosten Insulin degludec (Tresiba®): 1.880,50 €+Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: 193,76 €=2.074,26 €

Berechnung für einen Patienten der mit Humaninsulin behandelt wurde:

minimal:

Jahrestherapiekosten Humaninsulin 670,30 €+Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen minimal: 193,76 €=864,06 €

maximal:

Jahrestherapiekosten Humaninsulin 670,30 €+Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen maximal: 466,05 €=1.136,35 €

Die Jahrestherapiekosten GKV insgesamt wurden durch Multiplikation mit der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation errechnet.

### 3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

*Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.2.1 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.*

Gemäß Fachinformation wird Insulin degludec angewendet zur Behandlung des Diabetes mellitus bei Erwachsenen.

Die antihyperglykämische Therapie mit Insulin wird in der Regel von niedergelassenen Ärzten (Hausärzte, Internisten, Diabetologen) verordnet und überwacht. Die Hospitalisierungsrate mit der Hauptdiagnose Diabetes ist niedrig und betrug nach Angaben des Bundesversicherungsamtes im Jahr 2011 2,70% (25). Dies schließt sowohl Typ-1- als auch Typ-2-Diabetesdiagnosen ein.

Kontraindikationen, außer Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der weiteren Bestandteile des Präparates, liegen nicht vor. Insulin degludec kann sowohl bei älteren Patienten, als auch bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen angewandt werden. Bei beiden Patientengruppen muss die Überwachung des Blutzuckers intensiviert und die Insulindosis individuell angepasst werden.

Im klinischen Entwicklungsprogramm war der Abbruch der Behandlung mit Insulin degludec in Kombination mit oralen Antidiabetika aufgrund unerwünschter Ereignisse selten und

gegenüber der Vergleichstherapie nicht signifikant erhöht. Therapieabbrüche von Patienten im Anwendungsgebiet A wurden wegen der geringen Patientenzahlen nicht gesondert bestimmt. Aufgrund der in klinischen Studien beobachteten Abbruchraten kann keine wesentliche Verminderung der behandelten Zielpopulation erwartet werden.

Insulin degludec (Tresiba<sup>®</sup>) wird nach Markteinführung mit weiteren, gut eingeführten Insulinen mit verzögerter Wirkung konkurrieren. Die Zahl der mit Insulin degludec behandelten Patienten und die tatsächlich verordneten Mengen werden sich deshalb weit unter den in den Tabelle 3-1 und Tabelle 3-10 berichteten Zahlen bewegen. Novo Nordisk erwartet nach Markteinführung im Jahr 2014 eine Versorgung von ca. 11.000 in der GKV versicherten Patienten mit Insulin degludec (Tresiba<sup>®</sup>). Davon werden weniger als 1.000 Patienten auf das Anwendungsgebiet A entfallen. In den kommenden Jahren werden sich diese Zahlen voraussichtlich schrittweise auf 84.000 GKV-Patienten (Anwendungsgebiet A: 4.000) im Jahr 2017 erhöhen (Tabelle 3-O (26)). Dieser Vorausschau liegt die Annahme zu Grunde, dass 60% der mit Insulin degludec behandelten Patienten von anderen Basalinsulinen zu Insulin degludec wechseln werden; die verbleibenden 40% der Patienten sind demnach Patienten, die erstmals auf die Behandlung mit einem Basalinsulin eingestellt werden.

Tabelle 3-O: Erwartete Entwicklung der Zahl der mit Insulin degludec behandelten GKV-Patienten insgesamt und im Anwendungsgebiet A (26)

Jahr	Mit Insulin degludec behandelte Patienten (Schätzung)	
	gesamt	Anwendungsgebiet A
2014	11.000	<1.000
2015	43.000	2.000
2016	65.000	3.000
2017	84.000	4.000

*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.*

Insulin degludec wird im Anwendungsgebiet A in den kommenden Jahren voraussichtlich nur einen kleinen Teil des Marktes für Insuline mit verzögerter Wirkung bedienen (26). Drei Jahre nach Markteinführung erwartet Novo Nordisk ca. 4.000 mit Insulin degludec behandelte Patienten im Anwendungsgebiet A (Tabelle 3-O). Dies sind weniger als 10% der Zielpopulation im Anwendungsgebiet. Die in Tabelle 3-10 dargestellten Jahrestherapiekosten stellen somit eine starke Überschätzung der tatsächlich für die Therapie mit Insulin degludec anfallenden Kosten an.

### **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.*

#### **Abschnitt 3.3.1**

Es wurden ausschließlich frei zugängliche Quellen (Fachinformationen, Beschlüsse des G-BA) herangezogen.

#### **Abschnitt 3.3.2**

Die DDDs wurden dem ATC-Index des DIMDI entnommen.

Der Jahresdurchschnittsverbrauch nach Fachinformation eines jeden Arzneimittels wurde mit den zugehörigen Fachinformationen bzw. anhand vorliegender Beschlüsse des G-BA ermittelt.

Für den Jahresverbrauch von Humaninsulin wurden frei zugängliche Informationen des DMP Diabetes mellitus Typ 2 der AOK sowie des Statistischen Bundesamtes herangezogen.

#### **Abschnitt 3.3.3**

Mit Ausnahme der Lauer-Taxe wurden alle Angaben frei zugänglichen Quellen entnommen.

#### **Abschnitt 3.3.4**

Mit Ausnahme der Lauer-Taxe wurden alle Angaben frei zugänglichen Quellen bzw. Fachpublikationen entnommen.

### Abschnitt 3.3.5

Es wurden für diesen Abschnitt Beschlüsse des G-BA herangezogen.

### Abschnitt 3.3.6

Dieser Abschnitt wurde aus einer internen Informationssammlung und Studienberichten zusammengestellt. Angaben zu Patientenzahlen beruhen auf einer IMS<sup>®</sup> Disease Analyzer-Studie und einer internen Vorausberechnung der erwarteten Patientenzahlen von Novo Nordisk.

### 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. Fachinformation Tresiba<sup>®</sup> (Insulin degludec) - 100 Einheiten/ml Injektionslösung in einer Patrone. 2013.
2. Novo Nordisk. Fachinformation Tresiba<sup>®</sup> (Insulin degludec) - 100 Einheiten/ml Injektionslösung in einem Fertigen, 200 Einheiten/ml Injektionslösung in einem Fertigen 2013.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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 – Lixisenatid 2013: Available from: [http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1806/2013-09-05\\_AM-RL-XII\\_Lixisenatid.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1806/2013-09-05_AM-RL-XII_Lixisenatid.pdf)
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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 – Dapagliflozin 2013: Available from: [http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1730/2013-06-06\\_AM-RL-XII\\_Dapagliflozin\\_BAnz.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1730/2013-06-06_AM-RL-XII_Dapagliflozin_BAnz.pdf)
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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 2013: Available from: [http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1825/2013-10-01\\_AM-RL-XII\\_Saxagliptin.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1825/2013-10-01_AM-RL-XII_Saxagliptin.pdf)
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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 - Sitagliptin 2013: Available from: [http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1822/2013-10-01\\_AM-RL-XII\\_Sitagliptin.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1822/2013-10-01_AM-RL-XII_Sitagliptin.pdf)
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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 - Vildagliptin 2013: Available from: [http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1824/2013-10-01\\_AM-RL-XII\\_Vildagliptin.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1824/2013-10-01_AM-RL-XII_Vildagliptin.pdf)

8. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch am 19. Februar 2014 gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV, Beratungsanforderung Tresiba Vorgangsnummer 2014-B-002. 2014.
9. DIMDI. Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen - Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2014 2014: Available from: <https://http://www.dimdi.de/dynamic/de/klassi/downloadcenter/atcddd/version2014/atc-ddd-amtlich-2014.pdf>
10. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. Fachinformation Insuman® Basal - 100 I. E./ml Injektionssuspension in einer Patrone (Stand: Juli 2012) 2012: Available from: <http://www.fachinfo.de> (Zugriff für Fachkreise nach Anmeldung, Suche nach "Insulin human")
11. AOK-Bundesverband GbR. Evaluationsberichte für das DMP Diabetes mellitus Typ 2, Bundesweite Gender-Auswertungen 2013: Available from: [http://www.aok-gesundheitspartner.de/imperia/md/gpp/bund/dmp/evaluation/dm2\\_sept13/dm2\\_dmp\\_bericht\\_gender\\_b14.pdf](http://www.aok-gesundheitspartner.de/imperia/md/gpp/bund/dmp/evaluation/dm2_sept13/dm2_dmp_bericht_gender_b14.pdf)
12. Heidemann C, Du Y, Schubert I, Rathmann W, Scheidt-Nave C. Prävalenz und zeitliche Entwicklung des bekannten Diabetes mellitus - Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). Bundesgesundheitsblatt. 2013 May;56(5-6):668-77.
13. Bundesversicherungsamt (BVA). Zulassung der Disease Management Programme (DMP) durch das Bundesversicherungsamt (BVA) 2013: Available from: <http://www.bundesversicherungsamt.de/weitere-themen/disease-management-programme/zulassung-disease-management-programme-dmp.html>
14. Graf C, Elkeles T, Kirschner W. Gibt es einen Selektionsbias im DMP Diabetes? Zeitschrift für Allgemeinmedizin. 2009;85(2):74-81.
15. Zok K. Versorgungsgeschehen aus der Versichertenperspektive Ergebnisse einer Repräsentativ-Umfrage unter 3.000 GKV-Versicherten. WIdO-monitor 2008; 5(2): Available from: [http://wido.de/fileadmin/wido/downloads/pdf\\_wido\\_monitor/wido\\_mon\\_ausg2-2008\\_1008.pdf](http://wido.de/fileadmin/wido/downloads/pdf_wido_monitor/wido_mon_ausg2-2008_1008.pdf)
16. Gesundheitsberichterstattung des Bundes (GBE). Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (Größe in m, Gewicht in kg). Gliederungsmerkmale: Jahre, Deutschland, Alter, Geschlecht 2010: Available from: [http://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/dboowasys921.xwdevkit/xwd\\_init?gbe.isgbetol/xs\\_start\\_neu/&p\\_aid=i&p\\_aid=53581304&nummer=223&p\\_sprache=D&p\\_indsp=-&p\\_aid=82614942](http://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/dboowasys921.xwdevkit/xwd_init?gbe.isgbetol/xs_start_neu/&p_aid=i&p_aid=53581304&nummer=223&p_sprache=D&p_indsp=-&p_aid=82614942)
17. IFA Meldung Tresiba® für Lauer-Taxe Eintrag - Stand: 1.5.2014. 2014.
18. DIMDI. Festbetragsarzneimittel nach § 35 SGB V sortiert nach Arzneimittelname - Stand: 01.3.2014 2014: Available from: <http://www.dimdi.de/dynamic/de/amg/festbetragege-zuzahlung/festbetragege/downloadcenter/2014/maerz/03-01/festbetragege-20140301.pdf>
19. GKV-Spitzenverband. Thema: Apothekenhonorierung 2013: Available from: [http://www.gkv-spitzenverband.de/presse/themen/apothekenhonorierung/thema\\_apothekenhonorierung\\_1.jsp](http://www.gkv-spitzenverband.de/presse/themen/apothekenhonorierung/thema_apothekenhonorierung_1.jsp)
20. Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände (ABDA). Wertschöpfungsanteile an Arzneimittelausgaben 2013: Available from: <http://www.abda.de/zwangsrabatt.html>
21. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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 - Lixisenatid 2013: Available from: [http://www.g-ba.de/downloads/40-268-2479/2013-09-05\\_AM-RL-XII\\_Lixisenatid\\_TrG.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/40-268-2479/2013-09-05_AM-RL-XII_Lixisenatid_TrG.pdf)

22. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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 - Dapagliflozin 2013: Available from: [http://www.g-ba.de/downloads/40-268-2355/2013-06-06\\_AM-RL-XII\\_Dapagliflozin\\_TrG.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/40-268-2355/2013-06-06_AM-RL-XII_Dapagliflozin_TrG.pdf)

23. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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 Sitagliptin vom 23. Januar 2014 2014: Available from: [http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1906/2014-01-23\\_AM-RL-XII\\_Sitagliptin\\_2013-04-01-D-054\\_TK.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1906/2014-01-23_AM-RL-XII_Sitagliptin_2013-04-01-D-054_TK.pdf)

24. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM), Stand 4. Quartal 2013. Arztgruppen-EBM Laborarzt [serial on the Internet]. 2013: Available from: [http://www.kbv.de/media/sp/EBM\\_Gesamt\\_Stand\\_4\\_Quartal\\_2013.pdf](http://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_Stand_4_Quartal_2013.pdf)

25. Bundesversicherungsamt (BVA). Anhörung des GKV-Spitzenverbandes zur Auswahl der im Risikostrukturausgleich (RSA) zu berücksichtigenden Krankheiten für das Ausgleichsjahr 2014 - Anhang 3: Zusammenfassung der Berechnungsergebnisse 2012: Available from: [http://www.bundesversicherungsamt.de/fileadmin/redaktion/Risikostrukturausgleich/Festlegungen/AJ\\_2014/Anhoerungsschreiben\\_18122012.zip](http://www.bundesversicherungsamt.de/fileadmin/redaktion/Risikostrukturausgleich/Festlegungen/AJ_2014/Anhoerungsschreiben_18122012.zip)

26. Novo Nordisk Deutschland GmbH. Tresiba® patients forecast until 2017 2014:

### 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.*

Insulin degludec (Tresiba®) ist zugelassen zur Behandlung des Diabetes mellitus bei Erwachsenen (1, 2).

Die Fachinformation führt aus:

#### Dosierung

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

Die Wirkstärke von Insulinaloga einschließlich Tresiba® wird in Einheiten (E) ausgedrückt. Eine (1) Einheit (E) Tresiba® entspricht 1 Internationalen Einheit (I.E.) Humaninsulin, 1 Einheit Insulin glargin oder 1 Einheit Insulin detemir.

Bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 kann Tresiba® sowohl allein, in Kombination mit oralen Antidiabetika, als auch in Kombination mit Bolusinsulin angewendet werden. 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 Nüchternplasmaglucose zu optimieren.

Wie bei allen Insulinarzneimitteln kann eine Anpassung der Dosis bei verstärkter körperlicher Aktivität, Änderung der Ernährungsgewohnheiten oder während Begleiterkrankungen notwendig sein.

*Tresiba® 100 Einheiten/ml und Tresiba® 200 Einheiten/ml*

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 von Tresiba®.

- 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 beim Zeitpunkt der Anwendung

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.

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.

#### Anfangsphase

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

### *Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1*

Für die meisten Patienten mit Typ 1 Diabetes kann die Umstellung von Basalinsulin zu Tresiba<sup>®</sup> basierend auf der vorherigen Basalinsulindosis in Einheiten eins zu eins vorgenommen werden. Anschließend sollte die Dosis individuell angepasst werden. Bei Patienten mit Typ 1 Diabetes, die von zweimal täglichem Basalinsulin wechseln oder zum Zeitpunkt der Umstellung einen HbA<sub>1c</sub> < 8,0 % haben, muss die Tresiba<sup>®</sup> Dosis individuell angepasst werden. Eine Verringerung der Dosis muss in Betracht gezogen werden, und die Dosis muss anschließend basierend auf der Reaktion des Blutzuckerspiegels individuell angepasst werden.

### Spezielle Populationen

#### Ältere Patienten ( $\geq 65$ Jahre alt)

Tresiba<sup>®</sup> kann bei älteren Patienten angewendet werden. Die Überwachung des Blutzuckers muss intensiviert und die Insulindosis individuell angepasst werden.

#### Nieren- und Leberfunktionsstörungen

Tresiba<sup>®</sup> kann bei Patienten mit Nieren- und Leberfunktionsstörungen angewendet werden. Die Überwachung des Blutzuckers muss intensiviert und die Insulindosis individuell angepasst werden.

#### Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Tresiba<sup>®</sup> bei Kindern und Jugendlichen im Alter von unter 18 Jahren sind nicht erwiesen. Zurzeit vorliegende Daten werden in Abschnitt 5.2 der Fachinformation beschrieben; eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden.

#### Art der Anwendung

Tresiba<sup>®</sup> ist nur für die subkutane Anwendung bestimmt.

Tresiba<sup>®</sup> darf nicht intravenös angewendet werden, da dies zu schweren Hypoglykämien führen kann. Tresiba<sup>®</sup> darf nicht intramuskulär angewendet werden, da dies die Resorption verändern könnte. Tresiba<sup>®</sup> darf nicht in Insulininfusionspumpen verwendet werden.

Tresiba<sup>®</sup> 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.

Tresiba<sup>®</sup> wird in einem Fertigpen (FlexTouch) geliefert, der für die Anwendung mit NovoFine oder NovoTwist Injektionsnadeln vorgesehen ist. Der Fertigpen mit 100 Einheiten/ml gibt 1 bis 80 Einheiten in Schritten von 1 Einheit ab. Der Fertigpen mit 200 Einheiten/ml gibt 2 bis 160 Einheiten in Schritten von 2 Einheiten ab.

## **Gegenanzeigen**

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

## **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.

Patienten, deren Blutzuckereinstellung sich beispielsweise durch eine intensiviertere 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, Hirnanhangs- 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.

### 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.

### **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-Rezeptor-Agonisten, Monoaminoxidasehemmer (MAO-Hemmer), Betarezeptorenblocker, Angiotensin-Converting-Enzyme (ACE)-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 Blutzucker senkende Wirkung von Insulin verstärken oder verringern.

## **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 Tresiba® 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 Trimenon 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 Tresiba® in die Milch über; die Konzentration in der Milch war jedoch geringer als im Plasma.

Es ist nicht bekannt, ob Tresiba® 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 Tresiba® keine Auswirkungen auf die Fertilität gezeigt.

## Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von

### Maschinen

Eine Hypoglykämie kann 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.

### **Nebenwirkungen**

#### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die während der Behandlung am häufigsten gemeldete Nebenwirkung ist Hypoglykämie.

#### Tabellarisch aufgelistete 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).

<b>Systemorganklasse</b>	<b>Häufigkeit</b>
Erkrankungen des Immunsystems	<i>Selten</i> – Überempfindlichkeit
	<i>Selten</i> – Urtikaria
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	<i>Sehr häufig</i> – Hypoglykämie
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	<i>Gelegentlich</i> – Lipodystrophie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	<i>Häufig</i> – Reaktionen an der Injektionsstelle
	<i>Gelegentlich</i> – 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<sup>®</sup> 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, Lipoatrophie) 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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 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 nicht untersucht.

### 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.

## Überdosierung

Für Insulin kann keine spezifische Überdosierung angegeben werden, jedoch kann sich stufenweise eine Hypoglykämie 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.

## PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Noch nicht zugewiesen. ATC-Code: Noch nicht zugewiesen.

### Wirkmechanismus

Tresiba<sup>®</sup> bindet spezifisch an den Humaninsulinrezeptor und führt zur selben pharmakologischen Wirkung wie Humaninsulin.

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

Die Wirkdauer von Tresiba<sup>®</sup> liegt über 42 Stunden hinaus im therapeutischen Dosierungsbereich.

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

Die Blutzucker senkende Wirkung von Tresiba<sup>®</sup> im Steady State zeigt eine viermal niedrigere tägliche Variabilität hinsichtlich der Variationskoeffizienten (VK) für die Blutzucker senkende Wirkung innerhalb von 0-24 Stunden ( $AUC_{GIR, \tau, SS}$ ) und 2-24 Stunden ( $AUC_{GIR, 2-24h, SS}$ ) im Vergleich zu Insulin glargin

Die Blutzucker senkende Gesamtwirkung von Tresiba<sup>®</sup> steigt bei höheren Dosen linear an.

Die Blutzucker senkende Gesamtwirkung ist bei Tresiba<sup>®</sup> 100 Einheiten/ml und 200 Einheiten/ml nach Anwendung der gleichen Dosis der beiden Arzneimittel vergleichbar.

Bei der Pharmakodynamik von Tresiba<sup>®</sup> besteht kein klinisch relevanter Unterschied zwischen älteren und jüngeren erwachsenen Patienten.

## **Pharmakokinetische Eigenschaften**

### Resorption

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

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

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

### Verteilung

Die Affinität von Tresiba<sup>®</sup> zu Serumalbumin entspricht einer Plasmaproteinbindung von >99% in menschlichem Plasma.

### Biotransformation

Der Abbau von Tresiba<sup>®</sup> erfolgt ähnlich dem von Humaninsulin. Alle gebildeten Metaboliten sind inaktiv.

### Elimination

Die Halbwertszeit nach subkutaner Injektion von Tresiba<sup>®</sup> wird durch die Resorptionsrate aus dem subkutanen Gewebe bestimmt. Die Halbwertszeit von Tresiba<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 100 Einheiten/ml und Tresiba<sup>®</sup> 200 Einheiten/ml erfüllt (basierend auf AUCTresiba<sup>®</sup>,  $\tau$ , SS und Cmax, Tresiba<sup>®</sup>, SS).

### Kinder und Jugendliche

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Tresiba<sup>®</sup> wurden bei Kindern (6 - 11 Jahre) und Jugendlichen (12 - 18 Jahre) untersucht und waren vergleichbar mit denen, die bei Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 1 beobachtet wurden. Die Gesamtexposition nach der Anwendung einer Einzeldosis Tresiba<sup>®</sup> ist bei Kindern und Jugendlichen jedoch höher als bei Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 1.“

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

Es wurden keine Subgruppen identifiziert, für die eine abweichende Anforderung als die zuvor genannte besteht.

### **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.*

Aus Anhang II ergeben sich folgende Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch (Anhang IIB) bzw. sonstigen Bedingungen und Auflagen der Genehmigung für das Inverkehrbringen (Anhang IIC) (1, 2):

IIB:

Insulin degludec ist ein Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

IIC:

Pharmakovigilanz-System

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss sicherstellen, dass das Pharmakovigilanz-System, wie in Modul 1.8.1 der Zulassung dargelegt, vorhanden und funktionsfähig ist, bevor und während das Arzneimittel in den Verkehr gebracht wird.

#### Risikomanagement-Plan (RMP)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen verpflichtet sich, die im Pharmakovigilanz-Plan dargestellten Studien und zusätzlichen Pharmakovigilanz-Aktivitäten, wie im RMP vereinbart, dargelegt im Modul 1.8.2. der Zulassung und alle künftigen mit dem Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) vereinbarten Aktualisierungen des RMP, durchzuführen.

Gemäß der Leitlinie des CHMP zu Risikomanagement-Systemen für Arzneimittel zur Anwendung beim Menschen ist der aktualisierte RMP zeitgleich mit dem nächsten Periodic Safety Update Report (PSUR, regelmäßig aktualisierter Bericht über die Sicherheit des Arzneimittels) einzureichen.

Ein aktualisierter RMP ist außerdem einzureichen

- wenn neue Erkenntnisse vorliegen, die Auswirkungen auf die gegenwärtige Risikospezifizierung, den Pharmakovigilanz-Plan oder Aktivitäten zur Risikominimierung haben können;
- innerhalb von 60 Tagen, nach dem ein wichtiger Ecktermin (Pharmakovigilanz oder Risikominimierung) erreicht wurde;
- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur.

#### PSURs

Bis vom CHMP anderweitig entschieden, muss der PSUR-Einreichungszyklus des Arzneimittels den Standardvorgaben folgen.

#### **BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

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 für Apotheken/diabetische Einrichtungen
- 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:

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

Die Patientenbroschüre hat die folgenden Schlüsselemente zu enthalten:

- Hinweis, dass Tresiba in 2 Stärken erhältlich ist
- Hinweis auf wesentliche Unterschiede im Aussehen der Packungen und der Fertigpens

- Hinweis, dass immer vor jeder Injektion das Insulin-Etikett zu überprüfen ist, 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
- Hinweis, dass immer die Dosisanzeige und die Dosismarkierung zu verwenden ist, um die Dosis zu wählen. Die Dosis darf nicht durch Zählen der Penklicks eingestellt werden.
- Hinweis, dass die eingestellten Einheiten zu überprüfen sind, bevor Insulin injiziert wird
- Die Dosisanzeige zeigt die Zahl der Einheiten unabhängig von der Stärke, daher darf keine Umrechnung der Dosis erfolgen
- Hinweis auf das 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.*

Es wurden keine Subgruppen identifiziert für die eine abweichende Anforderung als die zuvor genannte besteht.

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

*Sofern im zentralen Zulassungsverfahren ein 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.*

Ein Annex IV zum European Public Assessment Report (EPAR) liegt nicht vor.

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

Nicht zutreffend

#### **3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan**

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

Im *European Public Assessment Report* zu Insulin degludec (Tresiba<sup>®</sup>) (3) wird der *EU-Risk-Management-Plan* zusammengefasst und unter 2.7. *Pharmacovigilance* die in Tabelle 3-P beschriebenen Risiken und risikominimierende Aktivitäten dargestellt.

Tabelle 3-P: Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans (3)

Sicherheitsthema	Beschlossene Pharmakovigilanzaktivitäten	Beschlossene Maßnahmen zur Risikominimierung
Wichtige bekannte Risiken		
Hypoglykämie	Routinepharmakovigilanz	<p>Fachinformation, Etikettierung, Packungsbeilage</p> <p>Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Das Auslassen einer Mahlzeit oder ungeplante, anstrengende körperliche Aktivität kann zu einer Hypoglykämie führen.</li> <li>• Eine Hypoglykämie kann auftreten, wenn die Insulindosis im Verhältnis zum Insulinbedarf zu hoch ist (siehe Abschnitte 4.5, 4.8 und 4.9).</li> <li>• 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.</li> <li>• Begleiterkrankungen, insbesondere Infektionen und Fieber, erhöhen in der Regel den Insulinbedarf des Patienten. Begleiterkrankungen der Nieren, Leber oder Erkrankungen mit Einfluss auf Nebennieren, Hirnanhangs- oder Schilddrüse können eine Anpassung der Insulindosis erforderlich machen.</li> <li>• Wie bei anderen Basalinsulinarzneimitteln kann die länger anhaltende Wirkung von Tresiba die Erholung von einer Hypoglykämie verzögern.</li> </ul> <p>Abschnitt 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Von etlichen Arzneimitteln ist bekannt, dass sie den Glucosestoffwechsel beeinflussen.</li> <li>• Die folgenden Substanzen können den Insulinbedarf senken: Orale Antidiabetika, GLP-1-Rezeptor-Agonisten, Monoaminoxidasehemmer (MAO-Hemmer), Betarezeptorenblocker, Angiotensin-Converting-Enzyme (ACE)-Hemmer, Salicylate, anabole Steroide und Sulfonamide.</li> <li>• Die folgenden Substanzen können den Insulinbedarf erhöhen: Orale Kontrazeptiva, Thiazide, Glucocorticoide, Schilddrüsenhormone, Sympathomimetika, Wachstumshormon und Danazol.</li> <li>• Betarezeptorenblocker können die Symptome einer Hypoglykämie verschleiern.</li> <li>• Octreotid/Lanreotid kann den Insulinbedarf sowohl senken als auch erhöhen.</li> <li>• Alkohol kann die Blutzucker senkende Wirkung von</li> </ul>

Sicherheitsthema	Beschlossene Pharmakovigilanzaktivitäten	Beschlossene Maßnahmen zur Risikominimierung
		<p>Insulin verstärken oder verringern.</p> <p>Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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 blasser Haut, Ermattung, Nervosität oder Zittern, Angstgefühle, ungewöhnliche Müdigkeit oder Schwäche, Verwirrung, Konzentrationsschwierigkeiten, Benommenheit, Heißhunger, Sehstörungen, Kopfschmerzen, Übelkeit und Herzklopfen.</li> </ul> <p>Abschnitt 4.9 Überdosierung:</p> <p>Für Insulin kann keine spezifische Überdosierung angegeben werden, jedoch kann sich stufenweise eine Hypoglykämie entwickeln, wenn, verglichen mit dem Bedarf des Patienten, zu hohe Dosen gegeben werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Leichte Hypoglykämien können durch orale Gabe von Glucose bzw. anderen zuckerhaltigen Lebensmitteln behandelt werden. Der Patient sollte deshalb immer glucosehaltige Lebensmittel bei sich haben.</li> <li>• 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.</li> </ul>
Nebenwirkungen im Zusammenhang mit Immunreaktionen (allergische Reaktionen)	Routinopharmakovigilanz	<p>Fachinformation, Etikettierung, Packungsbeilage</p> <p>Abschnitt 4.3 Gegenanzeigen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.</li> </ul> <p>Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bei der Anwendung von Insulinpräparaten kann es zu allergischen Reaktionen kommen. Allergische Sofortreaktionen auf das Insulin selbst oder die sonstigen Bestandteile können lebensbedrohlich sein.</li> <li>• Bei der Anwendung von Tresiba wurden selten Fälle von Überempfindlichkeit (manifestiert durch</li> </ul>

Sicherheitsthema	Beschlossene Pharmakovigilanzaktivitäten	Beschlossene Maßnahmen zur Risikominimierung
		Anschwellen der Zunge und Lippen, Diarrhoe, Übelkeit, Müdigkeit und Juckreiz) und Urtikaria gemeldet.
Wichtige potentielle Risiken		
Medikationsfehler aufgrund von Verwechslung von Basal- und Bolusinsulin	<p>Routinepharmakovigilanz (einschl. strukturierter Fragebögen zur Nachsorge)</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz: eine Studie zur Bestimmung der Auswirkung von Rot/Grün-Blindheit auf die Fähigkeit zwischen den verschiedenen Packungen und vorbereiteten Injektionsmittel (Fertigspritzen, pre-filled Pens) der beiden unterschiedlichen Wirkstoffkonzentrationen von Tresiba und zwischen Bolusinsulinprodukten mit Farbgestaltung zur Unterstützung von Patienten mit Rot/Grün-Blindheit.</p>	<p>Die Strategie zur Produktunterscheidung berücksichtigt Handelsnamen, Etikettierung, die Farbgestaltung der Verpackung, der Etikettierung und des Patronenhalters sowie tastbare Elemente auf dem Bedienknopf des Pens.</p> <p>Fachinformation</p> <p>Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung: Vermeidung von Medikationsfehlern</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Patienten müssen angewiesen werden, vor jeder Injektion immer das Insulin-Etikett zu überprüfen, um versehentliche Verwechslungen zwischen Tresiba und anderen Insulinarzneimitteln zu vermeiden.</li> <li>• 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.</li> </ul> <p>Abschnitt 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Patrone (Penfill) ist für die Anwendung mit Injektionssystemen von Novo Nordisk (mehrfach verwendbare Injektionssysteme, nicht in der Packung enthalten) und mit NovoFine/NovoTwist Injektionsnadeln von einer Länge bis zu 8 mm vorgesehen. Die dem Injektionssystem beiliegende detaillierte Bedienungsanleitung muss befolgt werden.</li> <li>• Die Patrone (Penfill) darf nur von einer Person verwendet werden. Die Patrone darf nicht wieder aufgefüllt werden.</li> </ul> <p>Packungsbeilage</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Verwenden Sie den Pen nicht, ohne eine gründliche Schulung von Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal erhalten zu haben.</li> <li>• Beginnen Sie damit, Ihren Pen zu überprüfen, um sicherzustellen, dass er das für Sie richtige Insulin enthält. Dann schauen Sie sich die Abbildungen an, um die verschiedenen Teile Ihres Pens und der Nadel kennenzulernen.</li> <li>• Wenn Sie blind oder sehbehindert sind und die</li> </ul>

Sicherheitsthema	Beschlossene Pharmakovigilanzaktivitäten	Beschlossene Maßnahmen zur Risikominimierung
		<p>Dosisanzeige auf dem Pen nicht ablesen können, benutzen Sie diesen Pen nicht ohne Hilfe. Lassen Sie sich von jemandem mit gutem Sehvermögen helfen, der in der Anwendung des FlexTouch Fertigpens geschult ist.</p>
<p>Medikationsfehler aufgrund von Verwechslung von unterschiedlichen Konzentrationen von Tresiba</p>	<p>Routinepharmakovigilanz (einschl. strukturierter Fragebögen zur Nachsorge)</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz:</p> <p>eine Studie zur Bestimmung der Auswirkung von Rot/Grün-Blindheit auf die Fähigkeit zwischen den verschiedenen Packungen und vorbereiteten Injektionsmittel (Fertigspritzen, pre-filled Pens) der beiden unterschiedlichen Wirkstoffkonzentrationen von Tresiba und zwischen Bolusinsulinprodukten mit Farbgestaltung zur Unterstützung von Patienten mit Rot/Grün-Blindheit.</p>	<p>Die Strategie zur Produktunterscheidung berücksichtigt Handelsnamen, Etikettierung, die Farbgestaltung der Verpackung, der Etikettierung und des Patronenhalters sowie tastbare Elemente auf dem Bedienknopf des Pens.</p> <p>Fachinformation, Etikettierung und Packungsbeilage</p> <p>Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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 von Tresiba. <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bei Tresiba 100 Einheiten/ml kann pro Injektion eine Dosis von 1-80 Einheiten gegeben werden, einstellbar in Schritten von 1 Einheit.</li> <li>• 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 Basalinsulinärzneimitteln mit 100 Einheiten/ml erreicht.</li> </ul> </li> <li>• 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.</li> </ul> <p>Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung:</p> <p>Vermeidung von Medikationsfehlern</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Patienten müssen angewiesen werden, vor jeder Injektion immer das Insulin-Etikett zu überprüfen, um versehentliche Verwechslungen zwischen Tresiba und anderen Insulinärzneimitteln zu vermeiden.</li> <li>• 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.</li> </ul> <p>Packungsbeilage:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Verwenden Sie den Pen nicht, ohne eine gründliche Schulung von Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal erhalten zu haben.</li> <li>• Beginnen Sie damit, Ihren Pen zu überprüfen, um</li> </ul>

Sicherheitsthema	Beschlossene Pharmakovigilanzaktivitäten	Beschlossene Maßnahmen zur Risikominimierung
		<p>sicherzustellen, dass er das für Sie richtige Insulin enthält. Dann schauen Sie sich die Abbildungen an, um die verschiedenen Teile Ihres Pens und der Nadel kennenzulernen.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wenn Sie blind oder sehbehindert sind und die Dosisanzeige auf dem Pen nicht ablesen können, benutzen Sie diesen Pen nicht ohne Hilfe. Lassen Sie sich von jemandem mit gutem Sehvermögen helfen, der in der Anwendung des FlexTouch Fertipens geschult ist.</li> <li>• Direkte Kommunikation mit medizinischem Fachpersonal, Poster zum Aushang in Apotheken bzw. Diabetes-Fachabteilungen und Patientenbroschüren werden zur Verfügung gestellt um das Risiko von Medikationsfehlern zu minimieren.</li> </ul>
Immunologische Reaktionen – Bildung von Insulin-neutralisierenden Antikörpern	Routinepharmakovigilanz	<p>Fachinformation: Abschnitt 44. Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung: Insulin-Antikörper</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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.</li> </ul>
Wichtige, nicht vorhandene/unzureichende Informationen		
Schwangerschaft und Stillzeit	Routinepharmakovigilanz	<p>Fachinformation, Etikettierung und Packungsbeilage Abschnitt 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit: Schwangerschaft</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Es liegen keine klinischen Erfahrungen über die Anwendung von Tresiba bei Schwangeren vor.</li> <li>• Tierexperimentelle Reproduktionsstudien haben hinsichtlich der Embryotoxizität und Teratogenität keinen Unterschied zwischen Insulin degludec und Humaninsulin gezeigt.</li> <li>• 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 Trimenon wieder an. Nach der Entbindung kehrt der Insulinbedarf gewöhnlich schnell wieder auf das Niveau vor der Schwangerschaft zurück.</li> </ul> <p>Stillzeit</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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</li> </ul>

Sicherheitsthema	Beschlossene Pharmakovigilanzaktivitäten	Beschlossene Maßnahmen zur Risikominimierung
		<p>Plasma.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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.</li> </ul> <p>Fertilität</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tierexperimentelle Reproduktionsstudien haben bei Insulin degludec keine Auswirkungen auf die Fertilität gezeigt.</li> </ul>
Kinder und Jugendliche <18 Jahren	Routinepharmakovigilanz und Phase-IIIb-Studie	<p>Fachinformation, Etikettierung und Packungsbeilage</p> <p>Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Sicherheit und Wirksamkeit von Tresiba bei Kindern und Jugendlichen im Alter von unter 18 Jahren sind nicht erwiesen. Zurzeit vorliegende Daten werden in Abschnitt 5.2 beschrieben; eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden.</li> </ul> <p>Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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 nicht untersucht.</li> </ul> <p>Abschnitt 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Insulin degludec wurden bei Kindern (6 - 11 Jahre) und Jugendlichen (12 - 18 Jahre) untersucht und waren vergleichbar mit denen, die bei Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 1 beobachtet wurden. Die Gesamtexposition nach der Anwendung einer Einzeldosis Insulin degludec ist bei Kindern und Jugendlichen jedoch höher als bei Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 1.</li> </ul>
Beeinträchtigung der Leberfunktion	Routinepharmakovigilanz	<p>Fachinformation, Etikettierung und Packungsbeilage</p> <p>Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung:</p>
Moderate und schwere Beeinträchtigung der Nierenfunktion	Routinepharmakovigilanz	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 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).</li> </ul> <p>Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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.</li> </ul>

<b>Sicherheitsthema</b>	<b>Beschlossene Pharmakovigilanzaktivitäten</b>	<b>Beschlossene Maßnahmen zur Risikominimierung</b>
		<p>Abschnitt 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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.</li> </ul>
<p>Ältere Personen (&gt;75 Jahre) mit Diabetes mellitus Typ 1</p>	<p>Routinepharmakovigilanz</p>	<p>Fachinformation, Etikettierung und Packungsbeilage</p> <p>Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tresiba kann bei älteren Patienten angewendet werden. Die Überwachung des Blutzuckers muss intensiviert und die Insulindosis individuell angepasst werden (siehe Abschnitt 5.2).</li> </ul> <p>Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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.</li> </ul> <p>Abschnitt 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bei der Pharmakodynamik von Tresiba besteht kein klinisch relevanter Unterschied zwischen älteren und jüngeren erwachsenen Patienten.</li> </ul>
<p>Behandlung in Kombination mit GLP-1 Rezeptor-Agonist</p>	<p>Routinepharmakovigilanz</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz:</p> <p>Studie NN1250-3948: Eine Studie zum Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit von Kombinationen von Liraglutid mit Insulin degludec vs. Insulin aspart mit Insulin degludec zur größten Mahlzeit, jeweils mit Metformin, in Typ-2 Diabetikern, die eine Intensivierung ihrer Therapie benötigen.</p>	<p>Fachinformation, Etikettierung und Packungsbeilage</p> <p>Abschnitt 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die folgenden Substanzen können den Insulinbedarf senken: Orale Antidiabetika, GLP-1-Rezeptor-Agonisten, Monoaminoxidasehemmer (MAO-Hemmer), Betarezeptorenblocker, Angiotensin-Converting-Enzyme (ACE)-Hemmer, Salicylate, anabole Steroide und Sulfonamide.</li> </ul>
<p>ACE: Angiotensin-Converting-Enzyme; GLP-1: Glukagon-like Peptide; MAO: Monoaminoxidase</p>		

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

Es wurden keine Subgruppen identifiziert für die eine abweichende Anforderung als die zuvor genannte besteht.

### **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.*

Anforderungen, die über die oben beschriebenen und in der Fachinformation, Etikettierung, Patienteninformation, dem Risk-Management-Plan oder im Annex der EPAR beschrieben sind hinausgehen, bestehen nicht.

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

Nicht zutreffend.

### **3.4.6 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.*

Angaben in diesem Abschnitt beruhen auf aktuellen Fassungen der Fachinformation, der Etikettierungsvorschriften, der Patienteninformation (Packungsbeilage), des EU-Risk-Management-Plans, sowie des 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. Fachinformation Tresiba<sup>®</sup> (Insulin degludec) - 100 Einheiten/ml Injektionslösung in einer Patrone. 2013.

2. Novo Nordisk. Fachinformation Tresiba<sup>®</sup> (Insulin degludec) - 100 Einheiten/ml Injektionslösung in einem Fertigpen, 200 Einheiten/ml Injektionslösung in einem Fertigpen 2013.
3. European Medicines Agency (EMA). Committee for Medicinal Products Assessment Report Tresiba. EMA/CHMP/557821/2012 [serial on the Internet]. 2012; Procedure No. EMEA/H/C/002498: Available from:  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR -  
Public assessment report/human/002498/WC500139010.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002498/WC500139010.pdf)