

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

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

Novo Nordisk Pharma GmbH

**Modul 3D**

*Zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1 bei  
Erwachsenen in Kombination mit kurz wirkendem Insulin  
(Bolusinsulin)*

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

Stand: 28.04.2014

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>3</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>5</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>6</b>
<b>3 Modul 3 – allgemeine Informationen .....</b>	<b>10</b>
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	11
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	12
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	13
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1 .....	16
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	16
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen .....	18
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	18
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung .....	32
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland .....	55
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	61
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	63
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2 .....	64
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	67
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	86
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	86
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie .....	88
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	92
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen .....	94
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten .....	98
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	100
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3 .....	102
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	103
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	107
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation .....	107
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen .....	118
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	121
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan .....	121
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	128
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4 .....	129
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	129

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 3-1: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	62
Tabelle 3-2: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel) .....	64
Tabelle 3-3: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	87
Tabelle 3-4: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	88
Tabelle 3-5: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	89
Tabelle 3-6: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	93
Tabelle 3-7: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	95
Tabelle 3-8: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit .....	96
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) .....	97
Tabelle 3-10: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	98

**Zusätzliche Tabellen:**

Tabelle 3-A: Zugelassene Anwendungsgebiete und zweckmäßige Vergleichstherapien .....	13
Tabelle 3-B: Risikofaktoren für kardiovaskuläre Komplikationen bei 33.488 Kindern und Jugendlichen mit Diabetes mellitus Typ 1 .....	23
Tabelle 3-C: Differentialdiagnostische Kriterien bei der Diagnosestellung des Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2 .....	27
Tabelle 3-D: Therapieziele für die Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1 .....	28
Tabelle 3-E: Anhaltswerte zur Dosierung der Insulintherapie für die Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1.....	29
Tabelle 3-F Hypoglykämie-Definitionen in Novo Nordisk–Studien und in IQWiG-Bewertungen im Vergleich mit den Definitionen der ADA/Endocrine Society .....	34
Tabelle 3-G: Vergleichbare HbA <sub>1c</sub> -Reduzierung und geringeres Risiko von Hypoglykämien bei Insulin degludec gegenüber Insulin glargin.....	51

Tabelle 3-H: Prävalenz des Diabetes mellitus Typ 1 in Deutschland im Jahr 2013 nach Schätzung der IDF.....	56
Tabelle 3-I: Prävalenz des Diabetes mellitus Typ 1 in Deutschland.....	56
Tabelle 3-J: Inzidenz des Diabetes mellitus Typ 1 bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland im Zeitraum 1988-1995.....	59
Tabelle 3-K: Inzidenz des Diabetes mellitus Typ 1 in Deutschland: Ergebnisse der identifizierten Studien .....	59
Tabelle 3-L: Entwicklung der Prävalenz des Diabetes mellitus Typ 1 bei deutschen Kindern und Jugendlichen bis 15 Jahre in Deutschland .....	61
Tabelle 3-M: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation für Anwendungsgebiet D: Kriterien und Ergebnisse des IMS Disease Analyzers (259) .....	63
Tabelle 3-N: Suchstrategie zur Epidemiologie des Diabetes mellitus Typ 1.....	65
Tabelle 3-O: Entwicklung der Zahl der mit Insulin degludec behandelten GKV-Patienten insgesamt und im Anwendungsgebiet D (38) .....	101
Tabelle 3-P: Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans (3) .....	122

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Schematische Darstellung der Krankheitsprogression beim Diabetes mellitus Typ 1 (eigene Abbildung in Anlehnung an (19)) .....	21
Abbildung 2: Diagnostisches Flussschema. Quelle: (13), S. S106 .....	25
Abbildung 3: Profil der Glucose-Infusionsrate, geglättet, Steady State-Profil im Mittel 0-24 Stunden - Insulin degludec 100 Einheiten/ml 0,6 Einheiten/kg - (105).....	48
Abbildung 4: Tägliche Variabilität von Insulin degludec (IDeg) im Vergleich zu Insulin glargin (IGlar) (105).....	48
Abbildung 5: Reduzierung des HbA <sub>1c</sub> über 52 Wochen bei Diabetes mellitus Typ 1 (IDeg: Insulin degludec, IGlar: Insulin glargin (210)) .....	49
Abbildung 6: Forest-Plots des meta-analytischen Vergleichs der täglichen Insulindosis von Insulin degludec und Insulin glargin bei T1DM- und insulinnaiven T2DM-Patienten ....	54

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ADA	American Diabetes Association
ADVANCE	Action in Diabetes and Vascular disease: preterAx and diamicroN-MR Controlled Evaluation
ABDA	Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände
ÄZQ	Ärztliches Zentrum für Qualität (in der Medizin)
AMPreisV	Arzneimittelpreisverordnung
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
AWMF-IMWi	Institut für medizinisches Wissensmanagement der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
AOK	Allgemeine Ortskrankenkasse
APS2	Autoimmunpolyglanduläres Syndrom Typ 2
ATC	Anatomisch-therapeutisch-chemisch(e Klassifikation)
AUC	Area under the curve
BÄK	Bundesärztekammer
B/B	Basal-Bolus
BE	Broteinheit
BGS	Bundes-Gesundheitssurvey
BIVA	Bundesinteressenvertretung der Nutzerinnen und Nutzer von Wohn- und Betreuungsangeboten im Alter und bei Behinderung
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
BMI	Body Mass Index
BOT	Basalunterstützte orale Therapie
BRD	Bundesrepublik Deutschland
BW	Baden-Württemberg
CD4	Cluster of differentiation 4
CD8	Cluster of differentiation 8
CDA	Canadian Diabetes Association
CGMS	Continuous glucose monitoring system
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use (Ausschuss für Humanarzneimittel)

DAWN	Diabetes Attitudes, Wishes and Needs (Diabetes-Ansichten, Wünsche und Nöte)
DCCT	Diabetes Control and Complications Trial
DCZ	Deutsches Cochrane Zentrum
DDD	Defined Daily Dose
DDG	Deutsche Diabetes Gesellschaft
DDR	Deutsche Demokratische Republik
DEGS1	Erste Welle der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland
DIAMOND	Diabetes mondiale
DiaRegis	Diabetes Registry
DIARY	Baden-Württemberg Diabetes Incidence Registry
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DMP	Disease-Management-Programm
DPP-IV	Dipeptidylpeptidase-IV
DRT	Diabetes-Risiko-Test
E.	Einheiten
EASD	European Association for the Study of Diabetes
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EDIC	Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
EQ-5D	EuroQoL (Euro Quality of Life Questionnaire) -5D
EU	Europäische Union
EURODIAB	The epidemiology and prevention of diabetes
f	folgende
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GBE	Gesundheitsberichterstattung
GADA	Autoantikörper gegen Glutamatdecarboxylase der Betazellen
GIR	Glucose-Infusionsrate
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
HLA	Human leukocyte antigen
HRQoL	Health-related quality of life
HypoAna	Study of the effect of insulin analogues and human insulin on the frequency of severe hypoglycaemia in patients with type 1 diabetes and recurrent hypoglycaemia
IA-2A	Autoantikörper gegen Tyrosinphosphatase
IAA	Insulinautoantikörper
ICA	Islet cell antibody (Inselzellantikörper)
ICD	International classification of diseases
ICT	Intensified conventional (insulin) therapy (intensivierte konventionelle Insulintherapie)
ID	Identifikationsnummer
IDF	International Diabetes Federation
I.E.	Internationale Einheit(en)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IU	International unit(s)
k.A.	Keine Angabe
KHE	Kohlehydrateinheit
KHK	Koronare Herzkrankheit
KI	Konfidenzintervall
KORA	Kooperative Gesundheitsforschung in der Region Augsburg
LADA	Latent Autoimmune Diabetes in Adults
LIG	Low interstitial glucose
LKW	Lastkraftwagen
MAT	Moving annual total
MeSH	Medical subject heading
Mio.	Million(en)
MONICA	MONItoring Cardiovascular disease
NPG	Nüchternplasmaglucoese
NPH	Neutral Protamin Hagedorn
NRW	Nordrhein-Westfalen

NVL	Nationale Versorgungsleitlinien
OAD	Orale(s) Antidiabetikum/-a
oGTT	Oraler Glucosetoleranz-Test
PG	Plasmaglucoese
PSUR	Periodic safety update report
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
RF	Risikofaktor(en)
RKI	Robert Koch Institut
RCT	Randomized controlled trial(s)
RMP	Risk-Management-Plan
RR	Risk ratio
S3	Stufe 3
SF-36	Short-Form-36 Health Survey
SGB	Sozialgesetzbuch
SGB V	Sozialgesetzbuch – Fünftes Buch
SHIP	Study of health in Pomerania
SU	Sulfonylharnstoff
T1DM	Diabetes mellitus Typ 1
T2DM	Diabetes mellitus Typ 2
tiab	Title and/or abstract
TZD	Thiazolidinedion
U	Unit
UKHGS	United Kingdom Hypoglycemia Study Group
USA	Vereinigte Staaten von Amerika
VADT	Veterans Affairs Diabetes Trial
VK	Variationskoeffizient
ZnT8	Autoantikörper gegen den Zink-Transporter 8 der Betazellen
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 <sup>c</sup>
A	Diabetes mellitus Typ 2: Monotherapie	Insulin <sup>a</sup>
B	Diabetes mellitus Typ 2: Kombinationstherapie mit oralen Antidiabetika (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 Effektmodifikationen 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 (3, 4) 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 HbA<sub>1c</sub>-Wert nach initialer Monotherapie mit Metformin innerhalb von drei Monaten oberhalb des festgelegten Therapieziels, soll eine Intensivierung in Betracht gezogen werden. Diese kann durch Gabe eines weiteren OAD (Sulfonylharnstoff, TZD, DPP-IV Inhibitor) oder durch GLP-1 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, 5)

Die Vergleichstherapie zur Kombinationstherapie von Insulin degludec (Tresiba<sup>®</sup>) mit Bolusinsulin im vorliegenden Modul 3 zum Anwendungsgebiet D sind Insulinanaloga, die Novo Nordisk als ZVT betrachtet, und Humaninsulin, die der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) bestimmt hat; die Vergleichstherapie in Anwendungsgebiet D wird zusammenfassend als Insulin (Humaninsulin oder Insulinanaloga) 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 Be-

*ratungsgesprächs 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 (5). Der G-BA hat folgende zweckmäßige Vergleichstherapie für Insulin degludec im Anwendungsgebiet D bestimmt:

- Humaninsulin (5).

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, sofern die Studien sowohl mit Humaninsulin als auch mit Insulinanaloga durchgeführt wurden.“ (5).

*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<sup>®</sup> 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 (5).

Der zweckmäßigen Vergleichstherapie Humaninsulin als Kostenkomparator wird gefolgt, zumal auch im Falle eines Insulinanalogon faktisch die Kosten auf Basis eines Humaninsulin anzusetzen wären (6, 7).

Als Vergleichstherapie für den Nutznachweis sieht Novo Nordisk Insulinanaloga als ZVT an. Insulinanaloga sind in der Versorgungsrealität etablierte Wirkstoffe. Weltweit werden Insulinanaloga in der Behandlung von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 eingesetzt. Ihre

Wirksamkeit und Sicherheit gegenüber Humaninsulin sowie untereinander wurde in zahlreichen klinischen Studien untersucht. Internationale Leitlinien empfehlen Insulinanaloga zur Behandlung von Diabetes mellitus Typ 1 (T1DM) und Diabetes mellitus Typ 2 (T2DM) (4) wegen des Vorteils hinsichtlich nächtlicher Hypoglykämien (8). In der S3-Leitlinie der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG) zur Behandlung des T1DM (9) wird die Anwendung der lang wirkenden Analoga Insulin glargin und Insulin detemir empfohlen, wenn „*Hypoglykämien ein relevantes Problem darstellen*“ (Empfehlung 4-9a, Seite 32). Auf Seite 33 wird dazu ausgeführt: „*Die bisher vorliegenden Studien waren nicht darauf ausgelegt (und entsprechend gepowert), eine Reduktion des Hypoglykämierisikos durch die Verwendung von Insulinanaloga zu belegen.*“

Beim Diabetes mellitus Typ 1 stellt das Auftreten von Hypoglykämien definitionsgemäß immer ein „*relevantes Problem*“ dar; ihre Vermeidung ist ein der Senkung des HbA<sub>1c</sub>-Werts gleichwertiges Ziel der Behandlung (9-14), und aufgrund der immer und lebenslang bestehenden Insulinpflichtigkeit des T1DM ist die Therapiesteuerung in hohem Maße davon bestimmt.

Weiter ist anzumerken, dass von Seiten der amerikanischen Zulassungsbehörde Food and Drug Administration (FDA) im Zulassungsverfahren zu Insulin degludec keine Studien mit Humaninsulin (*Neutral Protamin Hagedorn* [NPH] Insulin) als Vergleichstherapie verlangt wurden (15).

Das BMG 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 (16): „*Danach erweisen sich die in die vorliegenden Festbetragsgruppen einbezogenen Wirkstoffe als pharmakologisch-therapeutisch vergleichbar.*“ Eine Gleichwertigkeit der lang wirkenden Insulinanaloga gegenüber den lang wirkenden Humaninsulinen für die Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1 bei Erwachsenen im Rahmen der Nutzenbewertungen des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) aus dem Jahre 2010 festgestellt ((17), S. 281 ff.). Eine Gleichwertigkeit von kurz wirkendem Insulinanalogon mit kurz wirkendem Humaninsulin haben die Nutzenbewertungen aus dem Jahre 2006 ergeben. Die tragenden Gründe zu diesem Verfahren führen aus, dass „*(...) die miteinander verglichenen Arzneimittelgruppen über einen vergleichbaren therapeutischen Nutzen zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 verfügen, sie also vergleichbar therapeutisch wirksam sind...*“ (6).

Neben der Tatsache, dass Insulinanaloga weltweit in der Versorgung etablierte Wirkstoffe sind, 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, engl. „*randomized controlled trials*“) 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 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Die Anwendungsgebiete von Insulin degludec (Tresiba<sup>®</sup>) basieren auf der aktuellen Fachinformation (Stand 05/2013) (1, 2) und dem Beratungsgespräch zu Tresiba<sup>®</sup> beim G-BA.

Nationale und internationale Leitlinien zur Behandlung des T1DM wurden nach den methodischen Vorgaben des Deutschen Cochrane Zentrums (DCZ), des Instituts für medizinisches Wissensmanagement der AWMF (AWMF-IMWi) sowie des Ärztlichen Zentrums für Qualität in der Medizin (ÄZQ) recherchiert (18).

Publizierte Quellen zur Hypoglykämieproblematik beim Diabetes mellitus Typ 1 wurden im Rahmen einer systematischen Literaturrecherche für den Abschnitt 3.2 recherchiert.

Die Niederschrift zum Beratungsgespräch wurde vom G-BA an Novo Nordisk Pharma GmbH 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> - 100 Einheiten/ml Injektionslösung in einer Patrone. 2013.
2. Novo Nordisk. Fachinformation Tresiba<sup>®</sup> - 100 Einheiten/ml Injektionslösung in einem Fertigpen, 200 Einheiten/ml Injektionslösung in einem Fertigpen 2013.
3. 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).
4. 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.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV, Beratungsanforderung Tresiba 2014-B-002. 2014.

6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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-Insulinanaloga\\_TrG.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/40-268-76/2006-07-18-AMR-Insulinanaloga_TrG.pdf).
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschlüsse des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage III – Übersicht der Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse Lang wirkende Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Bundesanzeiger [serial on the Internet]. 2010; 103: Available from: [http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1109/2010-03-18-AMR3\\_Insulinanaloga\\_Typ2\\_BAnz.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1109/2010-03-18-AMR3_Insulinanaloga_Typ2_BAnz.pdf).
8. Rosenstock J, Dailey G, Massi-Benedetti M, Fritsche A, Lin Z, Salzman A. Reduced hypoglycemia risk with insulin glargine: a meta-analysis comparing insulin glargine with human NPH insulin in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2005 Apr;28(4):950-5.
9. Böhm BO, Dreyer M, Fritsche A, Füchenbusch M, Gözl S, Martin S. S3-Leitlinie Therapie des Typ-1-Diabetes - Version 1.0. 2011: Available from: [http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Leitlinien/Evidenzbasierte\\_Leitlinien/AktualisierungTherapieTyp1Diabetes\\_1\\_20120319\\_TL.pdf](http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Leitlinien/Evidenzbasierte_Leitlinien/AktualisierungTherapieTyp1Diabetes_1_20120319_TL.pdf).
10. Fullerton B, Jeitler K, Seitz M, Horvath K, Berghold A, Siebenhofer A. Intensive glucose control versus conventional glucose control for type 1 diabetes mellitus. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2014 Feb 14;2:CD009122.
11. Bode BW, Schwartz S, Stubbs HA, Block JE. Glycemic characteristics in continuously monitored patients with type 1 and type 2 diabetes: normative values. *Diabetes Care*. 2005 Oct;28(10):2361-6.
12. Cryer PE. Hypoglycaemia: the limiting factor in the glycaemic management of Type I and Type II diabetes. *Diabetologia*. 2002 Jul;45(7):937-48.
13. Cryer PE, Davis SN, Shamoon H. Hypoglycemia in diabetes. *Diabetes Care*. 2003 Jun;26(6):1902-12.
14. UK-Hypoglycaemia Study Group. Risk of hypoglycaemia in types 1 and 2 diabetes: effects of treatment modalities and their duration. *Diabetologia*. 2007 Jun;50(6):1140-7.
15. Food and Drug Administration (FDA). Memorandum of Meeting Minutes, End of Phase-2 Meeting, IND 76,496 SIBA IND 73,198 SIAC.
16. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM -RL): Anlage IX –Festbetragsgruppenbildung undAnlage X –Aktualisierung von VergleichsgrößenHumaninsulin und Analoga, Gruppe 1,2 und 3 in Stufe 2 nach § 35 Absatz 1 SGB VAnlage III –Übersicht der Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsseNummer 33 und 33a2013: Available from: [www.g-ba.de/downloads/40-268-2209/2013-02-21\\_AM-RL-IX-X\\_Humaninsulin-Analoga\\_TrG.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/40-268-2209/2013-02-21_AM-RL-IX-X_Humaninsulin-Analoga_TrG.pdf).
17. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Langwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1. Abschlussbericht: Version 1.0. Stand. 18.2.20102010: Available from: [https://www.iqwig.de/download/A05-01\\_Abschlussbericht\\_Langwirksame\\_Insulinanaloga\\_bei\\_Diabetes\\_mellitus\\_Typ\\_1.pdf](https://www.iqwig.de/download/A05-01_Abschlussbericht_Langwirksame_Insulinanaloga_bei_Diabetes_mellitus_Typ_1.pdf).
18. Gechter D, Nothacker M, Rütters D, Mavergames C, Motschall E, Boeker M, et al. Manual Systematische Literaturrecherche für die Erstellung von Leitlinien: Deutsches Cochrane-Zentrum, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften- Institut für Medizinisches Wissensmanagement, Ärztliches Zentrum für

Qualität in der Medizin; 2013. Available from: DCZ:  
<http://www.cochrane.de/de/webliographie-litsuche>; AWMF:  
<http://www.awmf.org/leitlinien/awmf-regelwerk/II-entwicklung.html>; AZQ:  
<http://www.aezq.de/aezq/publikationen/kooperation>. DOI: 10.6094/UNIFR/2013/2,  
<http://www.freidok.uni-freiburg.de/volltexte/9020/>.

## 3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

### 3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

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

#### *Definition und Klassifikation des Diabetes mellitus*

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.

Es werden folgende ätiopathologische Untergruppen unterschieden (1, 2):

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

### ***Definition und Klassifikation des Diabetes mellitus Typ 1***

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.

Der Diabetes mellitus Typ 1 ist durch eine Zerstörung der insulinproduzierenden Betazellen der Langerhans-Inseln im Pankreas charakterisiert (3). Diese Betazellen wirken als Glucose-Sensoren und sorgen bei zu geringen Glucosekonzentrationen für eine Insulinausschüttung, um den Glucosespiegel innerhalb seiner physiologischen Schwankungsbreite zu halten. Die Zerstörung der Betazellen ist irreversibel und führt in Abhängigkeit vom Ausmaß der Destruktion zu Einschränkungen bis hin zum völligen Verlust der Blutglucosekontrolle (4).

Man unterscheidet zwei Subtypen des Diabetes mellitus Typ 1: Bei dem **immunologisch vermittelten Diabetes mellitus Typ 1 (Typ 1a)** kommt es zu einer zellvermittelten autoimmunen Zerstörung der Betazellen der Langerhans-Inseln im Pankreas. Diese Erkrankungsform kann durch den Nachweis serologischer Marker erkannt werden (3).

Die Definition des Diabetes mellitus Typ 1 schließt auch Patienten mit der seltenen Form des **LADA-Diabetes (Latent Autoimmune Diabetes in Adults)** ein. Bei dieser verzögert auftretenden Form des Diabetes mellitus Typ 1 bleibt über Jahre eine Restfunktion der Betazellen erhalten, die ausreicht, um eine ketoazidotische Stoffwechsellage zu verhindern (5). Klinisch manifestiert sich der LADA-Diabetes wie ein Diabetes mellitus Typ 2, obwohl bei diesen Patienten die für den Diabetes mellitus Typ 1 typischen Autoantikörper nachgewiesen werden können (3).

Beim **idiopathischen Diabetes mellitus Typ 1 (Typ 1b)** lassen sich keine Anzeichen eines Autoimmungeschehens nachweisen. Diese seltene Form des Diabetes mellitus Typ 1 kommt mehrheitlich bei Afrikanern oder Asiaten vor und genetische Faktoren spielen eine entscheidende Rolle. Bei Patienten, die an einem idiopathischen Diabetes mellitus Typ 1 erkrankt sind, treten ketoazidotische Episoden auf, die mit Phasen eines unterschiedlich deutlich ausgeprägten Insulinmangels alternieren. Daher ist es möglich, dass die Indikation für einen Insulinersatz bei diesem Patientenkreis nur von Zeit zu Zeit besteht (6). Eine ätiopathogenetische Ursache für die Zerstörung der Betazellen ist nicht bekannt. Einige der betroffenen Patienten leiden unter einem permanenten Insulinmangel und sind für Ketoazidosen besonders prädisponiert (7).

### ***Ätiopathogenese des Diabetes mellitus Typ 1***

Die Ursachen für die Entstehung eines Diabetes mellitus Typ 1 sind nicht genau geklärt. So wurde lange Zeit die Initiierung eines CD4<sup>+</sup>- und CD8<sup>+</sup>-T-Zellen und Makrophagen gesteuerten Entzündungsprozess durch Umweltfaktoren bei genetisch prädisponierten Patienten

diskutiert, der zu einer Zerstörung der Betazellen in den Langerhans-Inseln der Bauchspeicheldrüse führt (8, 9). Dem klinisch manifesten Diabetes mellitus Typ 1 geht eine präklinische Phase der Autoimmunität voraus. Dieser immunologische Zerstörungsprozess kann über lange Zeit – einige Monate bis mehrere Jahre – unbemerkt andauern. Im prädiabetischen Stadium zeigt sich eine unzureichende Insulinsekretion in geringen Konzentrationen des C-Peptids im Serum (10).

Die präklinische Phase ist durch den Nachweis von Autoantikörpern im Blutserum bei noch regelhaftem Blutzucker definiert. Die Autoantikörper haben als serologische Marker eine Spezifität für Inselzellgewebe (Inselzellantikörper, ICA), Insulin (Insulinautoantikörper, IAA), Glutamatdecarboxylase der B-Zelle (Autoantikörper gegen Glutamatdecarboxylase der Betazellen, GADA), Thyrosinphosphatase (Autoantikörper gegen Thyrosinphosphatase, IA-2A) und einen spezifischen Zinktransporter (Autoantikörper gegen den Zink-Transporter 8 der Betazellen, ZnT8) (11-13). Der Nachweis von Inselzellantikörpern ermöglicht in Verbindung mit einer verringerten Insulinsekretion bei intravenöser Glucosetoleranztestung die Vorhersage eines mehr als 50%igen Erkrankungsrisikos innerhalb der nächsten fünf Jahre. Eine positive Testung auf mehrere Autoantikörper beschreibt ein besonders hohes Erkrankungsrisiko (12, 14).

Etwa 85-90% der Erkrankten weisen eine charakteristische Assoziation der humanen Leukozytenantigene (Human Leucocyte Antigen, HLA) auf (15, 16). Diese HLA beeinflussen maßgeblich die Fähigkeit des Immunsystems, zwischen Selbst und Nicht-Selbst zu unterscheiden, und ihre Fehlfunktion führt im Fall des Diabetes mellitus Typ 1a zu einer Bekämpfung der körpereigenen Betazellen (4, 17). Die folgende Aktivierung des T-Zell-vermittelten Immunsystems bei empfänglichen Individuen löst sowohl eine entzündliche Reaktion innerhalb der Langerhans-Inseln des Pankreas aus als auch eine humorale B-Zell-Antwort mit der Produktion von Antikörpern gegen Betazellen-Antigene. Bei bestimmten HLA-Genotypen besteht in Kombination mit dem Vorhandensein von Autoantikörpern ein besonders hohes Risiko, an einem Diabetes mellitus Typ 1 zu erkranken. Allerdings schließt ein negativer Autoantikörperbefund die Diagnose eines Diabetes mellitus Typ 1 nicht aus. Etwa 10-15% der Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 1 weisen bei Manifestation des Diabetes keine Autoantikörper im Serum auf (18).

Der prädiabetische Zustand geht erst bei einem Verlust von 80% oder mehr der funktionellen Betazellen in die klinische Manifestation des insulinpflichtigen Diabetes mellitus Typ 1 über (19, 20), bei dem der Patient für den Rest seines Lebens auf eine externe Insulinzufuhr angewiesen ist, um überleben zu können (Abbildung 1).

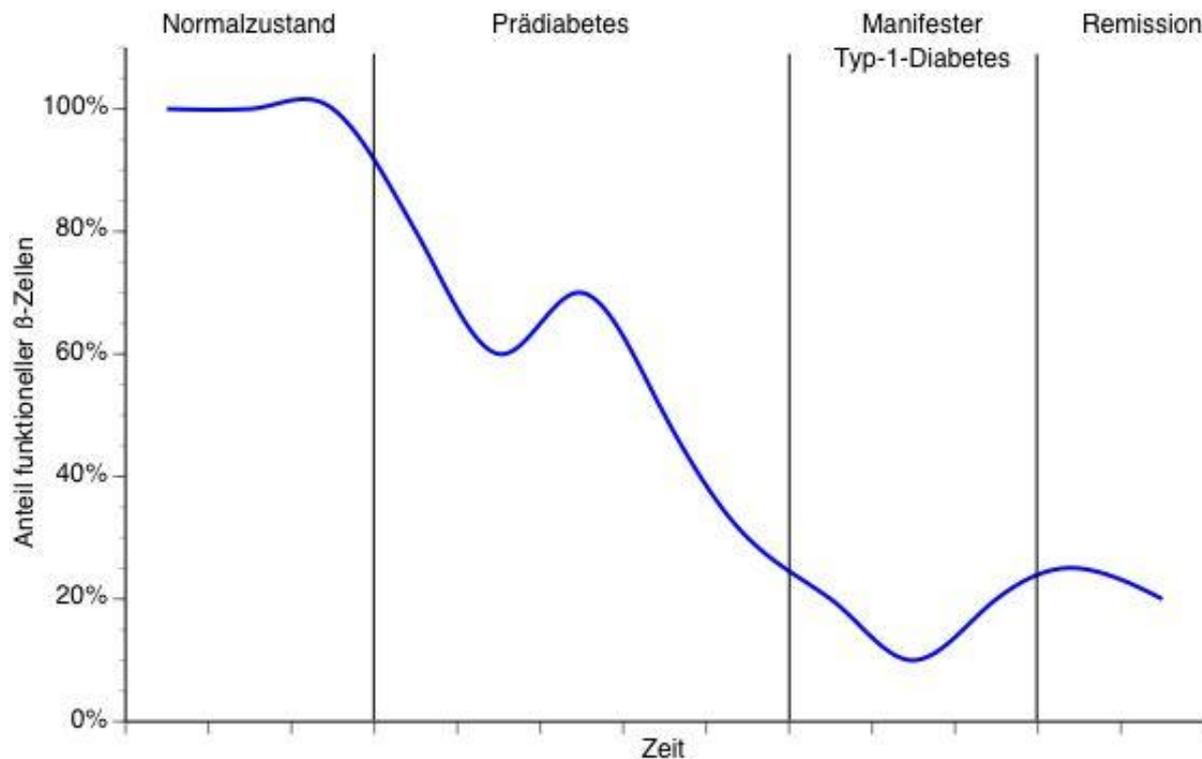


Abbildung 1: Schematische Darstellung der Krankheitsprogression beim Diabetes mellitus Typ 1 (eigene Abbildung in Anlehnung an (19))

Der immunologische Diabetes mellitus Typ 1 entsteht typischerweise bei Kindern und Jugendlichen. Er kann prinzipiell aber in jeder Altersstufe auftreten. Bislang wurden etwa 20 Genloci identifiziert, die als genetische Faktoren zu einer Diabetes mellitus Typ 1-Prädisposition beitragen. Eine positive Familienanamnese liegt bei 10-15% der erkrankten Kinder und Jugendlichen vor (15, 16, 21, 22). Das Diabetesrisiko ist für Kinder mit einem an Diabetes erkrankten Vater dreimal größer als für Kinder mit einer an Diabetes erkrankten Mutter (23). Auch wenn die Bestimmung der Antikörper und anderer Marker eine Prognose und Risikoabschätzung erlaubt, sind bislang keine wirksamen Maßnahmen bekannt, die eine Diabetesentstehung zuverlässig verhindern könnten (24).

Das Ausmaß der Betazellen-Zerstörung im Rahmen der Erkrankung an einem Diabetes mellitus Typ 1 ist variabel. Bei Kleinkindern und Kindern verläuft die Destruktion jedoch meist schnell, sodass die Patienten als erste Manifestation eine Ketoazidose zeigen. Möglich ist auch eine mäßige Erhöhung des Nüchternblutzuckers, die sich bei Belastungen durch Infektionen oder Stress rapide zu einer schweren Hyperglykämie und/oder Ketoazidose steigert. Zeitliche und geografische Häufungen der Diabetes mellitus Typ 1-Inzidenz bei Kindern lassen die Beteiligung von Infektionserregern an der Ätiologie immer wahrscheinlicher werden (25-28). Als Trigger für eine Auslösung des klinisch manifesten Diabetes mellitus Typ 1 werden zahlreiche Viren wie Masern, Mumps, Röteln, Coxsackie (29, 30), der weit verbreitete Erreger der Paratuberkulose (31), aber auch eine Behandlung mit Interferonen sowie bestimmte Nahrungsbestandteile wie Gluten (32, 33) oder Kuhmilchproteine (34, 35) diskutiert.

### ***Symptomatik und Folgeerkrankungen***

Die Symptome des Diabetes mellitus Typ 1 sind unspezifisch: Starker Durst, Mundtrockenheit, häufiger Harndrang, Müdigkeit und Abgeschlagenheit, dauernder Hunger, plötzlicher Gewichtsverlust, schlecht heilende Wunden, wiederkehrende Infektionen, Sehstörungen (36). In der Regel fällt der Diabetes mellitus Typ 1 durch plötzlich einsetzende Beschwerden und Symptome auf, und bei 15–25% der Patienten stehen schwere ketoazidotische Stoffwechsellagen, teilweise mit Bewusstseinsverlust, als Manifestationskoma am Beginn der Krankheit (37).

Als **primäre Komorbiditäten** entwickeln sich **weitere Autoimmunerkrankungen**. Am häufigsten, bei bis zu 20% der erkrankten Kinder und Jugendlichen, sind Schilddrüsenspezifische Antikörper als Zeichen einer Autoimmun-Thyreoiditis nachweisbar. Bei etwa 2% besteht eine (zunächst asymptomatische) Zöliakie (19). Eine Reihe von Patienten entwickelt ein autoimmunpolyglanduläres Syndrom Typ 2 (APS2), d. h. neben dem Diabetes mellitus Typ 1 entstehen weitere Autoimmunkrankheiten z. B. in Form eines Morbus Basedow, einer Hashimoto-Thyreoiditis, Zöliakie, Myasthenia gravis, perniziösen Anämie oder eines Morbus Addison (7, 38).

Besonders die sogenannten **sekundären Komorbiditäten – Makro- und Mikroangiopathien** – sind entscheidend für die Lebensqualität und die Prognose der Patienten, da sie die Morbidität und Mortalität des Diabetes mellitus Typ 1 erhöhen (39). Die **Makroangiopathie** manifestiert sich bei Menschen mit Diabetes mellitus überwiegend als koronare Herzkrankheit (KHK), periphere arterielle Verschlusskrankheit und zerebrovaskuläre Insuffizienz. Die Inzidenz der KHK liegt bei Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 1 bei 14 pro 1.000 Patientenjahre (40), und das Risiko für eine KHK nimmt mit der Länge der Diabetesdauer zu (41). Die Prävalenz einer koronaren Herzerkrankung bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 wird mit 9% für Männer und mit 10% für Frauen angegeben (42). Darüber hinaus wurde in einer retrospektiven, observationellen Studie (N=860.845 Patienten) die Assoziation zwischen Hypoglykämien und akuten kardiovaskulären Ereignissen untersucht. Es wurde gezeigt, dass Patienten mit Hypoglykämien ein um 79% höheres Risiko für ein akutes kardiovaskuläres Ereignis haben als Patienten ohne Hypoglykämien (43).

Makroangiopathien sind in der Regel bei Kindern und Jugendlichen noch nicht vorhanden, sondern sie treten vermehrt 15 bis 20 Jahre nach Erkrankungsbeginn auf (19). Jedoch sind bereits in jungem Alter eine Reihe von Risikofaktoren nachweisbar, die im späteren Verlauf zur Entstehung ernsthafter Komplikationen führen. In einer Querschnittstudie an 33.488 deutschen und österreichischen Kindern und Jugendlichen im Alter bis zu 18 Jahren mit einem Diabetes mellitus Typ 1 wurde die Häufigkeit von fünf Risikofaktoren für **kardiovaskuläre Erkrankungen** untersucht (Dyslipidämie, Hypertonie, Adipositas, Rauchen und HbA<sub>1c</sub> ≥ 7,5%) (44). Das Alter bei Diagnosestellung reichte von 7,7 bis 9,2 Jahre und zum Untersuchungszeitpunkt betrug die Erkrankungsdauer zwischen 4,1 und 6,6 Jahren. Neununddreißig Prozent der Kinder wiesen einen kardiovaskulären Risikofaktor, 35% zwei und mehr Risikofaktoren auf, und nur bei 26,0% der Kinder lag kein kardiovaskulärer Risikofaktor vor. Die

Häufigkeit kardiovaskulärer Risikofaktoren stieg mit zunehmendem Alter und steigender HbA<sub>1c</sub>-Konzentration linear an (Tabelle 3-B).

Tabelle 3-B: Risikofaktoren für kardiovaskuläre Komplikationen bei 33.488 Kindern und Jugendlichen mit Diabetes mellitus Typ 1

Variable	0 RF (n=8.719) (26,0%)	1 RF (n=13.053) (39,0%)	2 RF (n=8.131) (24,3%)	3 RF (n=2.907) (8,7%)	4–5 RF (n=678) (2,0%)
Alter (Jahre)	11,8±0,04	12,7±0,04	13,7±0,04	15,0±0,06	15,9±0,09
Diabetesdauer (Jahre)	4,1±0,04	4,7±0,03	5,3±0,04	6,3±0,08	6,6±0,14
Mittlerer HbA <sub>1c</sub> (%)	6,7±0,01	8,3±0,01	9,0±0,02	9,6±0,03	9,7±0,07
HbA <sub>1c</sub> ≥7,5% (%)	0	70	90	95	98
RF=Risikofaktor Quelle: (44)					

Im Gegensatz zu den Makroangiopathien können sich **Mikroangiopathien** bereits im Kindes- und Jugendalter an Veränderungen des Augenhintergrundes und der Nieren zeigen und im weiteren Verlauf zur Erblindung oder einer Niereninsuffizienz führen (19).

Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 1 erkranken mit 20-50%iger Wahrscheinlichkeit an einer dialyse- oder transplantationspflichtigen Niereninsuffizienz (45). Nach den Ergebnissen der Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) wurde die HbA<sub>1c</sub>-Konzentration als hauptsächlicher Risikofaktor für die Entstehung einer **diabetischen Nephropathie** identifiziert (39). Die anschließende Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Studie zeigte, dass sich bei intensiv eingestellten Patienten die Progression der diabetischen Nephropathie um sieben bis acht Jahre verzögern lässt (46). Als weitere Risikofaktoren wurden bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 die Dauer seit Erstdiagnose, die Erkrankung an einer Retinopathie, Rauchen, Dyslipidämie, Hypertonie und das männliche Geschlecht nachgewiesen (47-50). Bei Jugendlichen mit einer Diabeteserkrankung im Kindesalter und einer langer Präpubertät scheint sich die Zeitspanne bis zum Auftreten einer Nephropathie zu verlängern. Eine Erklärung hierfür wurde nicht gefunden (49, 51, 52). Bei Erwachsenen mit einem Diabetes mellitus Typ 1 waren eine Mikroalbuminurie als Zeichen einer Nephropathie, Hypertonie, Rauchen und eine schlechte glykämische Kontrolle Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen und eine vorzeitige Mortalität (53).

Die **diabetische Retinopathie** gilt als häufigste Erblindungsursache. Bei Patienten mit einem Diabetes mellitus ist das Erblindungsrisiko gegenüber der Allgemeinbevölkerung doppelt so hoch (54). In einer prospektiven Studie, in der etwa 75% aller Kinder und Jugendlichen im Alter unter 19 Jahren in Dänemark erfasst wurden, wiesen bei der Eingangsuntersuchung im

Jahr 1989 95,7% der Teilnehmer keine oder nur sehr leichte Anzeichen für eine Retinopathie auf. Im Jahr 2011 zeigten von den Personen, die anfangs keinen Augenbefund hatten, 95,1% zumindest leichte Zeichen für eine beginnende Retinopathie in Form von Mikroaneurysmen (55). Den Berechnungen von Nathan et al. 2009 zufolge beträgt das Retinopathierisiko bei einer Diabetesdauer von 30 Jahren unter intensivierter Insulintherapie 21% (56). Als hauptsächlichster Prädiktor für die diabetische Retinopathie wurde die HbA<sub>1c</sub>-Konzentration nachgewiesen (57-59).

Diabetische **Neuropathien** sind während der ersten fünf Erkrankungsjahre selten. Eine sensorische Neuropathie als größter Risikofaktor für das diabetische Fußsyndrom tritt mit zunehmender Erkrankungsdauer gehäuft auf, sodass eine mittlere Prävalenz für Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 1 von etwa 30% angegeben wird (60).

### ***Diagnostik des Diabetes mellitus Typ 1***

Das Leitsymptom des Diabetes mellitus Typ 1 stellt wie beim Diabetes mellitus Typ 2 die Hyperglykämie dar. Daher unterscheidet sich die Basisdiagnostik beider Diabetesformen nicht. Der Diabetes mellitus Typ 1 ist gekennzeichnet durch eine progrediente Zerstörung der insulinproduzierenden B-Zellen in den Langerhansschen Inseln des Pankreas. Es besteht ein Insulinmangel mit einem Insulinmangelsyndrom, das gekennzeichnet ist durch die klassischen Zeichen Polyurie, Polydipsie, Ketoazidose und Gewichtsverlust. Diabetes mellitus Typ 1 tritt bevorzugt in jüngeren Lebensjahren auf, kann sich jedoch auch im späteren Lebensalter manifestieren. In der Regel beginnt er abrupt, mit plötzlich einsetzenden Beschwerden und Symptomen. Oft steht eine bis zu Bewusstseinsverlust gehenden ketoazidotischen Stoffwechsellagen als Manifestationskoma am Beginn der Krankheit (13)

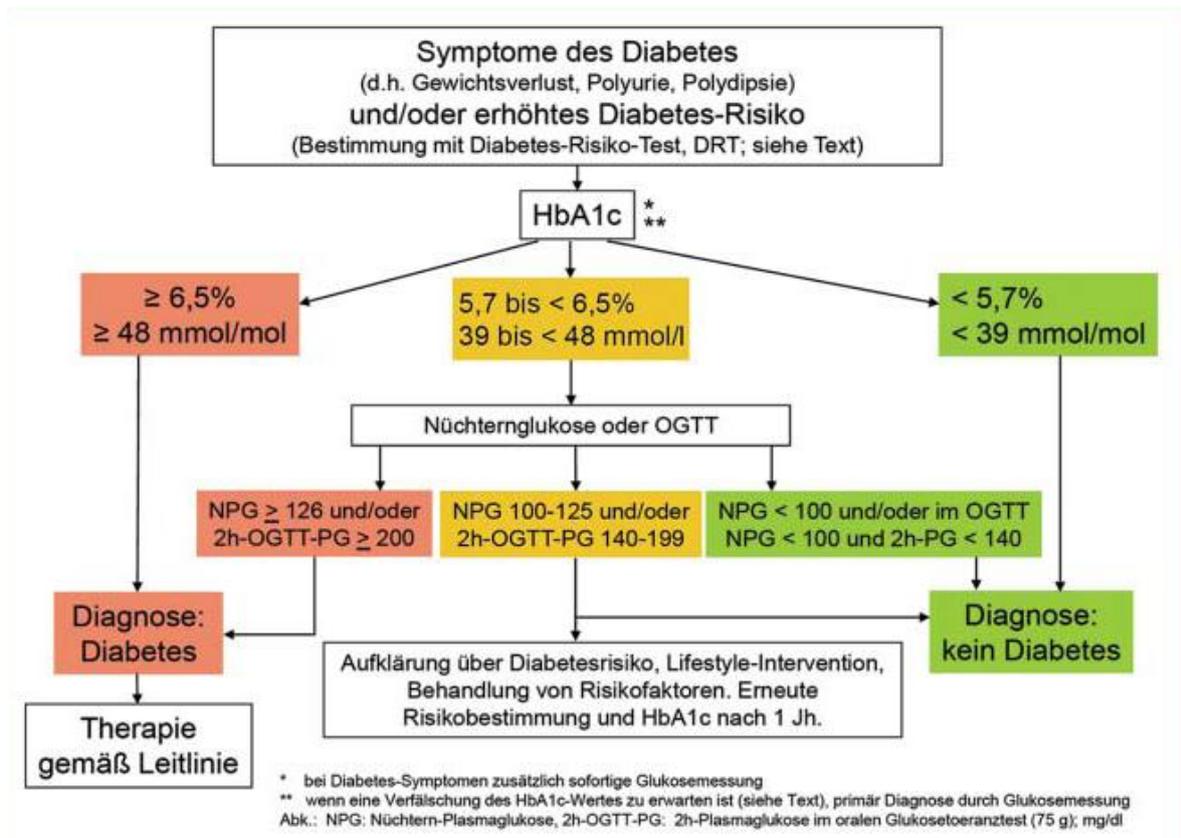


Abbildung 2: Diagnostisches Flussschema. Quelle: (13), S. S106

Die differentialdiagnostische Abgrenzung des Diabetes mellitus Typ 1 gegenüber dem Diabetes mellitus Typ 2 erfolgt anhand klinischer, laborchemischer und serologischer Parameter (Tabelle 3-C). Für den immunologischen Diabetes mellitus Typ 1a eignen sich prinzipiell folgende **Seromarker** (12, 61-64):

- Inselzellantikörper (ICA),
- Insulinautoantikörper (IAA),
- Autoantikörper gegen Glutamatdecarboxylase der Betazellen (GADA),
- Autoantikörper gegen Tyrosinphosphatase (IA-2A),
- Autoantikörper gegen den Zink-Transporter 8 der Betazellen (ZnT8).

Eine Querschnittsstudie zeigte bei 81,6% von 28.671 Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 1 (mittleres Alter 13,7 Jahre, Altersspanne 0-30 Jahre) mindestens einen positiven Nachweis für einen Betazell-Autoantikörper. In absteigender Häufigkeit wurden IAA (67,6%), IA-2A (66,1%), GADA (65,3%) sowie ICA (58,3%) nachgewiesen (38).

Aktuell wird die gleichzeitige Bestimmung von GADA und IA-2A empfohlen, um den Verdacht eines Diabetes mellitus Typ 1 zu bestätigen. Fällt der Test auf diese beiden Antikörper

negativ aus, erhärtet bei Erwachsenen der positive ICA-Nachweis und bei Kindern der positive IAA-Nachweis die Diagnose (65).

Bei einer langsamen Zerstörung der Betazellen kann der Diabetes mellitus Typ 1 lange Zeit (Monate, Jahre) klinisch inapparent sein und sich erst bei einem Verlust von 80% oder mehr funktioneller Betazellen (19, 20) plötzlich in Form einer lebensbedrohlichen diabetischen **Ketoazidose** zeigen. Das Risiko einer Ketoazidose im Verlauf eines bereits diagnostizierten Diabetes beträgt etwa 1-10% (66), ansonsten liegt es in Deutschland bei 16-26,5% (67, 68).

Tabelle 3-C: Differentialdiagnostische Kriterien bei der Diagnosestellung des Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2

	Diabetes mellitus Typ 1*	Diabetes mellitus Typ 2
Manifestationsalter	meist Kinder, Jugendliche und junge Erwachsene	meist mittleres und höheres Erwachsenenalter
Auftreten / Beginn	akut bis subakut	meist schleichend
Symptome	häufig Polyurie, Polydipsie, Gewichtsverlust, Müdigkeit	häufig keine Beschwerden
Körpergewicht	meist normgewichtig	meist übergewichtig
Ketoseneigung	ausgeprägt	fehlend oder gering
Insulinsekretion	vermindert bis fehlend	subnormal bis hoch, qualitativ immer gestört
Insulinresistenz	keine (oder nur gering)	oft ausgeprägt
familiäre Häufung	gering	typisch
Konkordanz bei eineiigen Zwillingen	30 bis 50%	über 50%
Erbgang	multifaktoriell (polygen)	multifaktoriell (sehr wahrscheinlich polygen, genetische Heterogenie möglich)
HLA-Assoziation	vorhanden	nicht vorhanden
diabetesassoziierte Antikörper	ca. 90–95% bei Manifestation (GADA, ICA, IA-2A, IAA)	fehlen
Stoffwechsel	labil	stabil
Ansprechen auf betazytrotrope Antidiabetika	meist fehlend	zunächst meist gut
Insulintherapie	erforderlich	meist erst nach jahrelangem Verlauf der Erkrankung mit Nachlassen der Insulinsekretion
*Der LADA (latent autoimmune diabetes in adults; latent insulinpflichtiger Diabetes im Erwachsenenalter) ist mit einem langsameren Verlust der Betazellfunktion verbunden. Beim LADA ist ein rasches Versagen auf orale Antidiabetika zu erwarten. Bei Verdacht auf LADA: Analyse von GAD-Antikörpern zu empfehlen.		
HLA=Humanes Leukozyten-Antigen, GADA=Glutamatdecarboxylase der Betazellen, ICA=Inselzellantikörper, IA-2A=Tyrosinphosphatase, IAA=Insulinautoantikörper.		
Quelle: (13)		

### Therapieziele

Die aktualisierten S3-Leitlinien der DDG empfehlen die in Tabelle 3-D genannten Therapieziele für die Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1 (3).

Tabelle 3-D: Therapieziele für die Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1

In Bezug auf die glykämische Kontrolle sollen individualisierte Therapieziele mit den Patienten vereinbart werden. Die Wahl des HbA <sub>1c</sub> -Zielwertes sollte stets als ein Kompromiss zwischen dem Risiko für Hypoglykämien und deren Folgen, dem erwartbaren Nutzen der Risikoreduktion hinsichtlich diabetesbedingter Folgekomplikationen, der Patientenpräferenz und den Möglichkeiten des Patienten zur Therapieadhärenz behandelt werden, wobei etwaige Komorbiditäten zu berücksichtigen sind.
Der angestrebte HbA <sub>1c</sub> -Wert sollte <7,5% (58 mmol/mol) betragen, ohne dass schwerwiegende Hypoglykämien auftreten.
Bei schweren Hypoglykämien in den letzten Monaten sollte eine vorübergehende Anhebung des HbA <sub>1c</sub> erfolgen.
Bei einem geringen erwartbaren Nutzen durch eine normnahe Blutglucoseeinstellung (z. B. bei geringer Lebenserwartung, bedeutenden Komorbiditäten) kann eine Anhebung des HbA <sub>1c</sub> -Zielwertes erwogen werden.
Außerhalb von Einstellungs- und Schulungsphasen kann die Überprüfung der postprandialen Blutglucosewerte erwogen werden, wenn die präprandial gemessenen Blutglucosewerte im Zielbereich liegen, die entsprechenden HbA <sub>1c</sub> -Zielwerte aber dennoch nicht erreicht werden.
HbA <sub>1c</sub> : Unterfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins Quelle: (3)

### *Therapie des Diabetes mellitus Typ 1*

Menschen mit Typ 1 Diabetes bedürfen langfristig einer umfassenden spezialisierten ambulanten Versorgung oder Mitbetreuung. **Beim Diabetes mellitus Typ 1 ist die Indikation für eine Insulintherapie immer und lebenslang gegeben.** Dabei sollte die Insulintherapie in ein komplexes Therapiekonzept eingebettet werden, das darüber hinaus die Komponenten Ernährung, Schulung und psychosoziale Betreuung der Patienten erfasst. Zu den ausführlichen Empfehlungen und Anweisungen für die Durchführung dieser Begleitmaßnahmen sei auf die entsprechenden Leitlinien verwiesen (3, 69-71).

Bei Menschen mit Diabetes mellitus Typ 1 beeinflussen folgende Faktoren die adäquate Insulinersatztherapie (72, 73):

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

Als Behandlungsstandard für Menschen mit einem Diabetes mellitus Typ 1 gilt heute die sogenannte intensivierete Insulintherapie (3, 74-79). Hierunter versteht man die Substitution des basalen Insulinbedarfs durch Injektionen mit einem lang wirkenden Basalinsulin und des prandialen Insulinbedarfs durch Injektionen mit einem kurz wirkenden Bolusinsulin zu den Mahlzeiten (**Basal-Bolus Therapie**), wobei die Basal- und Bolus-Insulin-Injektionen strikt

voneinander zu trennen sind (3). Eine andere Variante stellt die Verwendung einer Insulinpumpe dar, über die der Basalbedarf durch kontinuierliche Infusion eines kurz wirksamen Insulins und der prandiale Bedarf durch zusätzliche Insulin-Injektionen eines kurz wirksamen Insulins gedeckt wird. Da eine solche Insulinpumpentherapie vorwiegend für Menschen mit einem Diabetes mellitus Typ 1 indiziert ist, die trotz einer intensivierten Insulintherapie einen persistierend hohen HbA<sub>1c</sub>-Wert aufweisen (80-84) und das im vorliegenden Nutzendossier zu bewertende lang wirksame Insulin degludec (Tresiba®) nicht für die Insulinpumpentherapie geeignet ist, soll im Folgenden nur die Basal-Bolus Therapie durch Injektionen Berücksichtigung finden.

Die intensivierte Insulintherapie orientiert sich an definierten Kennwerten (Tabelle 3-E). Sie ermöglicht dem Patienten die individuelle Festlegung des Zeitpunkts und der Größe seiner Mahlzeiten. Dies bedingt, dass er Blutglucosekorrekturen und die Insulindosierung eigenverantwortlich handhaben muss.

Tabelle 3-E: Anhaltswerte zur Dosierung der Insulintherapie für die Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1

Die aufgeführten Werte sind Erfahrungswerte für Erwachsene, die individuell erheblich variieren können.
Insulinsekretionsrate (-substitution)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Basal: 0,7–1,0 E/h bzw. 0,3-0,4 E/kg Körpergewicht</li> <li>• Prandial: 1,0–1,5 E/10 g* Kohlenhydrate (ungefähr 1 BE/KHE=40 kcal Glucose)</li> <li>• Quotient basaler/prandialer Insulinbedarf (E/24 h): bei gewichtserhaltender Ernährung ca 1,0</li> </ul>
*Abhängig von der individuellen Insulinempfindlichkeit, aktuellen Besonderheiten (z. B. Fieber, Sport) und Tageszeiten
BE/KHE=Broteinheit/Kohlenhydrateinheit, E=Einheiten
Quelle: (3)

Die Evidenz dieser Therapie wurde vor allem in der DCCT untersucht, die zeigte, dass die intensivierte Insulintherapie mit mindestens drei Injektionen pro Tag im Vergleich mit der konventionellen Therapie bei Menschen mit Diabetes mellitus Typ 1 zu einer deutlicheren Senkung des HbA<sub>1c</sub>-Wertes führt und das Risiko der Erkrankung an diabetesassoziierten mikroangiopathischen (Retinopathie, Nephropatie) und neuropathischen Komplikationen reduziert (74). Später bestätigte eine Re-Analyse der erhobenen Daten die Korrelation zwischen diesen positiven Auswirkungen und der Senkung des HbA<sub>1c</sub> (85). In der Nachfolgestudie zur DCCT, der EDIC Studie, konnte zusätzlich eine Reduzierung der Häufigkeit von makrovasculären Ereignissen durch eine Senkung der HbA<sub>1c</sub>-Werte belegt werden (76, 86, 87).

Allerdings zeigte sich in der DCCT auch, dass die Senkung des HbA<sub>1c</sub>-Wertes zwar das Risiko für diabetesbedingte Folgekomplikationen senkt, aber gleichzeitig das Risiko erhöht, schwere Hypoglykämien zu erleiden (74). Die DCCT lässt auch den Schluss zu, dass die ab-

solute Reduzierung des Risikos für mikroangiopathische Komplikationen nur in gewissem Maße mit zunehmender Senkung des HbA<sub>1c</sub>-Werts ansteigt. Das heißt, dass es unterhalb einer – nicht genau definierbaren – Schwelle es zu keiner weiteren Risikoabsenkung mehr kommt (1, 7, 74, 88).

Im Einzelfall ist entscheidend, dass das Ziel einer nahe-normoglykämischen Blutglucoseeinstellung (HbA<sub>1c</sub> <7-7,5%) erreicht wird (74), um die Progression diabetesassoziierter Spät-komplikationen so weit wie möglich zu hemmen. Bei der Festlegung des individuellen Behandlungsziels für den jeweiligen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 muss aber der potenzielle Nutzen hinsichtlich der Reduktion von Folgekomplikationen mit dem Hypoglykämierisiko sorgfältig abgewogen werden und beim Vorkommen schwerer Hypoglykämien der HbA<sub>1c</sub>-Zielwert gegebenenfalls vorübergehend angehoben werden (3).

Zur Therapie von Menschen mit Typ 1 Diabetes können Humaninsuline (Normalinsulin oder Humaninsuline mit Verzögerungsprinzip) oder Insulinanaloge (kurz oder lang wirksame) eingesetzt werden (89-95).

Die Adhärenz zur verschriebenen Therapie und den Dosierungszeitpunkten ist für eine optimierte Kontrolle des Diabetes mellitus mit dem Ziel der Erreichung einer Normoglykämie, essentiell. Jedoch ist die Therapieadhärenz bei der Insulintherapie des Diabetes mellitus im Allgemeinen und der Basal-Bolustherapie (T1DM und T2DM) suboptimal (96-99). Entsprechend sind mikro- und makrovaskuläre Folgeerkrankungen des Diabetes mellitus eine führende Todesursache bei den betroffenen Patienten (100).

Eine größere Unabhängigkeit der Nahrungsaufnahme von Patienten zusammen mit einer zuverlässigen bedarfsgerechten Insulinversorgung war eine der wesentlichen Triebfedern der Entwicklung der Insulinpumpentherapie (CSII); diese hat sich allerdings aufgrund praktischer Nachteile (Katheterprobleme, Infektionsrisiko etc.) trotz über 30-jähriger Weiterentwicklung nicht auf breiter Basis durchsetzen können und wird heute beim T1DM nur in Situationen (und auch hier nur mit Zurückhaltung) empfohlen, in denen auch durch sachgemäß durchgeführte intensiviertere Basal-Bolustherapie kein akzeptabler Kompromiss zwischen HbA<sub>1c</sub>-Zielwert und Hypoglykämierisiko gefunden werden kann (3).

Eine Therapie (sowohl Basal-Bolustherapie als auch Basal-only) mit festgelegten und eingehaltenen Uhrzeiten für die Insulininjektionen und Mahlzeiten von Patienten mit insulinabhängigem Diabetes mellitus (insulin-dependent diabetes mellitus, IDDM) erlaubt eine annähernd den physiologischen Verhältnissen entsprechende glykämische Kontrolle; dieser Idealzustand der 100%igen Therapieadhärenz und Koordination von Insulin Injektionen und Mahlzeiten und Tagesabläufen wird allerdings unter „Real World“-Alltagsbedingungen regelmäßig nicht erreicht. Bei Erwachsenen wird die Insulintherapie durch zahlreiche berufliche und private Aktivitäten beeinflusst (97-99). Bei jüngeren Patienten mit T1DM interferiert nicht nur der individuelle Entwicklungsstand, sondern auch Umwälzungen im sozialen Umfeld und sozialer Druck mit der zeit- sowie dosisgerechten Durchführung der BZ-Selbstmessung und Insulininjektion (101).

Die aus diesen Überlegungen resultierende Annahme, dass ein flexibles Dosierungsschema die Therapieadhärenz und damit die metabolische Kontrolle günstig beeinflusst, lässt sich insgesamt aus der vorliegenden Literatur überzeugend bestätigen. Zwar ist das individuelle Spektrum der Ursachen von Compliancefehlern immens, insgesamt aber zeigen die einschlägig publizierten Daten übereinstimmend einen positiven Effekt flexibler Dosierungsschemata (102). Bei der kritischen Bewertung der Evidenz zu dieser Frage darf nicht übersehen werden, dass Insulin degludec die bislang einzige Option eines Basalinsulins ist, das eine flexible Dosierung und Anpassung des Dosierungszeitpunktes an Tagesabläufe erlaubt.

Neben der Therapietreue wird auch die gesundheitsbezogene Lebensqualität (health-related quality of life, HRQoL) von flexiblen Injektionszeitpunkten des Basalinsulins günstig beeinflusst (103).

Insulin glargin war das erste langwirkende Analogon, das einmal tägliche Gabe erlaubte, und stellte diesbezüglich einen wichtigen Fortschritt in der „Anwenderfreundlichkeit“ der Basal und Basal-Bolustherapie dar. Darüber hinaus zeigen moderne Insulinanaloge im Vergleich zu NPH-Insulin sowohl eine deutlich geringe Variabilität der Insulinspiegel als auch eine niedrigere Hypoglykämierate. Jedoch zeigen Erfahrungen aus der täglichen, klinischen Routine, dass die Wirkung oft nicht in reproduzierbaren metabolischen Effekten resultiert, selbst wenn die gleiche Dosis unter vergleichbaren Bedingungen appliziert wurde (104). Insulin degludec hat gegenüber Insulin glargin eine signifikante, 4-fach reduzierte Variabilität der Insulinspiegel, eine doppelt so lange Halbwertszeit wie und eine Wirkdauer von bis zu 42 Stunden (105). Diese neuen Charakteristika bieten damit das Potential einer besseren „Ausdosierung“ der Insulingabe, ein Führen der Blutzuckerkonzentration im unteren Normbereich ohne Hypoglykämien und eine bis dato nicht vorstellbare Flexibilität in der zeitlichen Verteilung der Basalinsulingabe.

Das Disease Management beim Diabetes mellitus Typ 1 ist komplex und umfasst eine ganze Reihe von Maßnahmen (Insulingabe, BZ-Selbstmessung, Arztbesuche zur HbA<sub>1c</sub>-Messung, Screeningvisiten zur Untersuchung auf Folgeerkrankungen etc.), deren Einhaltung eine erhebliche Bedeutung für die kurz- und langfristige Prognose der Patienten und deren Lebensqualität hat. Man geht heute davon aus, dass ein Viertel (106) bis die Hälfte (107) der Patienten mit T1DM eine suboptimale Compliance bezüglich der erforderlichen Maßnahmen zeigen und nur bei einem vergleichsweise geringen Anteil ein komplett leitlinienkonformes Disease Management stattfindet. Die Bedeutung einer möglichst guten Kontrolle des HbA<sub>1c</sub>-Werts für die Langzeitprognose des T1DM ist allgemein anerkannt; wichtig ist dabei nicht so sehr ein niedriger Messwert zum Zeitpunkt der Kontrolle, sondern eine niedrige Fläche unter der HbA<sub>1c</sub>-Kurve, d. h. ein flaches, homogenes Konzentrationsprofil mit möglichst geringer Variabilität. Es konnte durch die DCCT Studie und andere Studien dokumentiert werden, dass die Variabilität der Insulin Wirkung direkt im Zusammenhang mit der Häufigkeit von Hypoglykämien steht (108, 109).

Abgesehen von den Eigenschaften des Insulins hängt das Erreichen dieses Ziels ganz wesentlich vom Patienten selbst ab. Entsprechend gibt es diverse Disease-Management-Programme,

in denen Therapie Compliance einen essentiellen Baustein bildet und in welchem Anreizsysteme implementiert sind; dies ist auch beim T1DM der Fall (110). Die positive Rückmeldung ist hier besonders wichtig, da Patienten mit T1DM gemessen an anderen Erkrankungen *per definitionem* gute Compliance zeigen (müssen), da ernsthafte Entgleisungen schnell zu einer vitalen Bedrohung führen können. Das Auftreten von Hypoglykämien ist – anders als ein korrekt eingestellter HbA<sub>1c</sub>-Wert – ein unmittelbar erlebbarer, patientenrelevanter Endpunkt und hat als solcher einen außerordentlich großen Einfluss auf die Lebensqualität, die Therapie Adhärenz und das Erreichen und Erhalten von Therapiezielen.

Die Angst vor Hypoglykämien (“Fear of Hypoglycemias”, FoH) sowie auch das Auftreten derselben (111) übt einen maßgeblichen Einfluss auf die Compliance von Patienten mit T1DM aus (112). Insofern ist eine Reduktion der Hypoglykämierate ein prognostisch und therapeutisch relevanter Parameter. Anhand der Studiendaten und aus Erfahrungsberichten von Diabetologen und Patienten weiß Novo Nordisk, dass die Behandlung des T1DM mit Insulin degludec hier dazu beitragen kann, wertvolles Terrain zu gewinnen.

### 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 Praxisleitlinie der DDG „Therapie des Typ 1 Diabetes“ führt aus, dass bei Menschen mit Diabetes mellitus Typ 1 in Bezug auf die glykämische Kontrolle individualisierte Therapieziele mit den Patienten vereinbart werden sollen. Die Wahl des HbA<sub>1c</sub>-Zielwertes sollte dabei stets als ein Kompromiss zwischen dem Risiko für Hypoglykämien und deren Folgen, dem erwartbaren Nutzen der Risikoreduktion hinsichtlich diabetesbedingter Folgekomplikationen, der Patientenpräferenz und den Möglichkeiten des Patienten zur Therapieadhärenz behandelt werden, wobei etwaige Komorbiditäten zu berücksichtigen sind.

Laut der Praxisleitlinie der DDG stellt die Vermeidung von Hypoglykämien eine der größten Herausforderungen bei der Erreichung eines möglichst normnahen Blutglucosespiegels dar. Je niedriger der anvisierte Blutglucosebereich ist, desto häufiger können Hypoglykämien auftreten. Hypoglykämien können bei Menschen mit Diabetes mellitus Typ 1, wenn nicht rechtzeitig hinreichend behandelt, zu Koma, Krämpfen und sogar zum Tod führen.

Dies ist ebenfalls in den Richtlinien anderer internationaler Diabetes Organisationen (z. B. ADA, EASD, CDA) reflektiert: Hypoglykämien stellen ein großes Hindernis zur Erreichung der glykämischen Ziele dar und die Vermeidung, Erkennung und Behandlung von Hypoglykämien wird als wichtig hervorgehoben (113).

### 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 (114, 115). 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 (114, 116). Allerdings stellen auch nicht schwere Hypoglykämien ein Risiko für den Patienten dar, besonders da zahlreiche nicht schwere hypoglykämische Episoden asymptomatisch verlaufen beziehungsweise vom Patienten aufgrund von Wahrnehmungsstörungen („hypoglycaemia unawareness“) oder wegen des Auftretens während des Schlafs nicht bemerkt werden (3, 117-126).

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)) (115) geändert von 2006 EMA guideline von:  $< 54,1$  mg/dl (3,0 mmol/l) (EMA. CPMP/EWP/1080/00. 2006)
- $\leq 70$  mg/dl (3,9 mmol/l) (American Diabetes Association (ADA)) (127)
- $< 72$  mg/dl (4,0 mmol/l) (Canadian Diabetes Association) (128)

Im Gegensatz zu diesen Angaben wurde in den Novo Nordisk Zulassungsstudien und entsprechend im Insulin degludec Nutzendossier die hypoglykämische Schwelle mit 3,1 mmol/l deutlich niedriger angesetzt. Die Begründung hierfür wird in den folgenden Subkapiteln „Definition von ‚bestätigten Hypoglykämien‘ im vorliegenden Nutzendossier“ und „Begründung der Einbeziehung der Kategorie ‚asymptomatische Patienten mit Blutzuckerkonzentration  $< 3,1$  mmol/l““ gegeben.

Die deutschen Fachgesellschaften machen in ihren Leitlinien keine Angaben bzgl. eines Schwellenwerts für Hypoglykämien (3, 13, 114).

Die Betrachtung von Hypoglykämien soll gemeinsam mit der langfristigen Blutzucker-Senkung erfolgen (129, 130).

**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-F) dokumentiert wurde.

In seinen Abschlussberichten zu den Nutzendossiers langwirksamer Insulinanaloga bei T1DM (90) und bei T2DM (131) 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“ (132) zeigt die folgende Übersicht:

Tabelle 3-F 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* (127, 132)	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 HG-adäquate Symptome ohne zeitgleich erhobenen BZ-Messwert)	Nein	Nein
Pseudo-Hypoglykämie (typische HG-adäquate Symptome, BZ-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 (127), die $\leq 3,9$ mmol/l nennt		

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 IQWiG (90, 131) nicht der Fall: In der Definition der ADA/Endocrine Society (127) werden nicht schwere Hypoglykämien unterschieden in

- a) Kombination aus Hypoglykämien-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“ ((131), S. 172; (90), 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 pU definierten symptomatischen Hypoglykämien (schwer / schwerwiegende sowie nicht schwerwiegende symptomatische Hypoglykämien) als patientenrelevant angesehen.“ (Nutzenbewertung zu Linagliptin gemäß § 35a Absatz 5b SGB V) ((133), 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 keine Gegenmaßnahmen ergreifen 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 ((133), 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% (134) 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 Hypoglykämie-Wahrnehmungsstörung 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 (135) und es erhöht sich das Risiko für schwere Hypoglykämien 3- bis 6-fach (136). Diese Befundkonstellation zeichnet eine spezifisch und besonders gefährdete Patientenpopulation aus, bei denen Hypoglykämien wegen der fehlenden Wahrnehmung ein erhebliches – auch vitales – Risiko darstellen (118-122, 124, 134). Somit sind nicht schwere asymptomatische Hypoglykämien ebenfalls als patientenrelevant und valide anzusehen.

Somit sind die Ergebnisse zu schweren, nicht schweren symptomatischen und asymptomatischen Hypoglykämien 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 Typ 1 Diabetes mellitus 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 (137).

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 Hospitalisationen (24,6%) ließen sich dabei auf die Gabe von Insulin oder oralen Antidiabetika zurückführen. Von allen registrierten endokrinologi-

schen Notfällen stand mit insgesamt 94,7% das Auftreten von hypoglykämischen Episoden unterschiedlicher Ausprägung klar im Vordergrund (138).

Eine internationale 6-monatige retrospektive / 1-monatige prospektive Studie über Hypoglykämien in Patienten mit T1DM und T2DM (n=3832) in „Routine Clinical Care“ konnte zeigen, dass symptomatische Hypoglykämien mit einer großen Häufigkeit auftreten. 85% (T1DM) und 47% (T2DM) 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% T1DM, 46% T2DM) (139).

Eine aktuelle Befragung von über 600 insulinpflichtigen Diabetes-Patienten in Deutschland zeigt, dass bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 durchschnittlich 1,6 nicht schwere Hypoglykämien während einer Woche auftraten, während deren Häufigkeit von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 mit durchschnittlich 0,6 Ereignissen beziffert wurde (140).

Für das Auftreten von Hypoglykämien spielen mehrere Faktoren eine Rolle (114):

- „...höheres Alter (> 75 Jahre);
- Alkohol in Kombination mit Antidiabetika;
- Niereninsuffizienz;
- Lebersynthesstörungen;
- 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“.

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 (114). „Die langwirkenden Sulfonylharnstoffe (u.a. Glibenclamid, Glimperid) können zu schweren und lang anhaltenden (bis zu 72 Stunden rezidivierenden) Hypoglykämien führen, die selten auch letal verlaufen können“ (114).

Die Überlegenheit von Insulinanaloga zu Humaninsulin in der klinischen Routineversorgung von T1DM konnte in der HypoAna Studie dokumentiert werden. Es konnte gezeigt werden, dass bei gleicher glykämischer Kontrolle die Raten von schweren, nicht schweren und nächtlichen Hypoglykämien signifikant und klinisch relevant niedriger mit Insulin detemir vs Humaninsulin waren (141, 142).

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 (143): 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 (144).

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 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%) (143).

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) (143).

### 3.2.2.1.3 Hypoglykämien werden häufig nicht erkannt

Hypoglykämien sind häufig sowohl bei Patienten mit einem T1DM als auch bei Patienten mit einem T2DM (139). Desweiteren werden „*Hypoglykämien (...) insbesondere bei älteren Menschen häufig nicht erkannt oder fehlinterpretiert*“ (114). 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 (145). Patienten berichten sehr unterschiedlich über ihre Symptome (146), und es bestehen erhebliche interindividuelle Unterschiede in der Wahrnehmungsschwelle (147). Wiederholte Hypoglykämien können die Fähigkeit zur Wahrnehmung von zukünftigen Hypoglykämien beeinträchtigen. Darüber hinaus können die neurohormonellen Gegenregulationen/Antworten auf Hypoglykämien verschleiert werden (148, 149).

Viele Hypoglykämien sind asymptomatisch; diese asymptomatischen Episoden können leicht übersehen werden (117, 126). Besonders häufig bleiben nächtliche Ereignisse unerkannt (117, 126, 150). Daher dürfte die Hypoglykämie-Dunkelziffer noch höher als im vorherigen Abschnitt aufgeführt liegen.

Bei kontinuierlichen Blutglucosemessungen (CGMS) an T1DM-Patienten zeigte sich, dass die Patienten im Mittel  $2,5 \pm 2,5$  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 (151).

Swinnen et al. (2009) werteten die Daten von 3912 Patienten mit T2DM aus, die während einer 12wöchigen 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% (134). 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 (119, 152). Die adrenale Gegenregulation mit Glucagonausschüttung und begleitenden Symptomen setzt erst bei etwa 3,6 mmol/l ein (120, 153). 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 (154). Erst im Bereich von 2,8-3,0 mmol/l treten bei den meisten Patienten Hypoglykämie-typische Symptome auf (120). Desweiteren treten ab  $<3.2$  mmol/l autonome und neuroglykopenische Symptome ein, gefolgt von neurophysiologischer Dysfunktion, EEG Veränderungen und kognitiven Veränderungen (135, 147).

In Untersuchungen zur Reproduzierbarkeit der glykämischen Schwellen wurden intraindividuelle Schwankungen von etwa 0,2 mmol/l beim Gesunden gefunden (155). 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 (121). 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“ (90, 131).

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

In einer Studie der UKHGS wurde die Schwelle für selbstberichtete Hypoglykämien bei  $< 3,0$  mmol/l gesetzt. Demnach berichteten 87% der T1DM-Patienten mit unter 5jähriger und 85% der Patienten mit über 15jähriger Insulinbehandlung eine nicht schwere 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 (0,0-2,3) 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) (156).

Auch bei Anwendung des „Hypoglycaemia Awareness Scores“ (157) erzielten Patienten mit lange bestehendem T1DM die höchsten Werte entsprechend einer gering ausgeprägten Hypoglykämiewahrnehmung (156).

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 Population von Patienten mit T1DM und rund 10% der mit T2DM (123, 124, 157). Des Weiteren wird die Hypoglykämie-Wahrnehmung und die physiologische Gegenregulation mit fortlaufender Dauer und Anzahl der Hypoglykämien defizient (135), und es erhöht sich das Risiko für schwere Hypoglykämien um das 3- bis 6-Fache (136). Für Personen mit einer solchen Wahrnehmungsstörung ist es besonders wichtig, Hy-

poglykämien konsequent zu vermeiden (122, 153), da sie einem statistisch signifikant erhöhten Risiko für das Auftreten schwerer Hypoglykämien ausgesetzt sind (123). Sowohl das Vorliegen einer Hypoglykämie-Wahrnehmungsstörung als auch die Risikoerhöhung für schwere und schwerwiegende Hypoglykämien in dieser Population sind bei Patienten mit T1DM häufiger, aber auch bei T2DM von nicht zu vernachlässigender Bedeutung (123, 158). Es zeigte sich bei T1DM- und T2DM-Patienten mit einer reduzierten Wahrnehmung von Hypoglykämien eine deutliche Tendenz zu einer erhöhten Rate an schweren hypoglykämischen Episoden (123). 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 (159). Andererseits stellt der HAAF auch eine maladaptive Reaktion dar (132), da die Störung der Gegenregulierung und die Hypoglykämie-Wahrnehmungsstörung das Risiko einer schweren Hypoglykämie mit ihrer Morbidität und potenziellen Mortalität erhöhen (123).

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 der Hypoglykämien eben wegen der fehlenden Wahrnehmung ein erhebliches – auch vitales – Risiko darstellen (118, 121, 122, 124, 134, 152). Die Auswirkungen von Hypoglykämien sind gleich, unabhängig davon, ob es sich um symptomatische oder asymptotische Ereignisse handelt. Beispielsweise wurden bei Patienten mit T1DM in Zusammenhang mit nächtlichen Hypoglykämien im EKG verlängerte QT-Intervalle und eine größere QT-Streuung beobachtet (160-162).

#### **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 (163-169). Dem „dead-in-bed“-Syndrom werden ca. 6% aller Todesfälle von Patienten mit Diabetes unter 40 Jahren zugeschrieben (170). Es ist wahrscheinlich, dass eine Hypoglykämie-getriggerte Arrhythmie am „dead in bed“-Syndrom, d.h. dem plötzlichen Tod von Patienten mit T1DM während der Nacht, beteiligt ist (160-162). Zudem können unbemerkte nächtliche Hypoglykämien die Wahrnehmung für hypoglykämische Ereignisse im Allgemeinen beeinträchtigen (163). Weitere Studien belegen, dass asymptotische Hypoglykämien ein sehr häufiges Phänomen darstellen. So zeichneten CGMS-Untersuchungen bei 63% der T1DM- und 47% der T2DM-Patienten nicht erkannte Hypoglykämien auf, und 74% aller hypoglykämischen Episoden ereigneten sich während der Nacht; umgekehrt blieben alle während der Nacht aufgezeichneten Hypoglykämien von den Patien-

ten unbemerkt (117). In einer anderen Studie blieben 83% der mittels CGMS entdeckten hypoglykämischen Episoden von den Patienten unbemerkt (126).

### **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 (114).

Laut VADT (Veterans Affairs Diabetes Trial) erhöht das Auftreten von Hypoglykämien das Risiko für einen kardiovaskulären Tod um das Vierfache (171).

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 (172).

Die Auswirkungen von hypoglykämischen Episoden können vor allem für ältere Patienten schwerwiegend sein. Das Risiko eines Sturzes ist bei Hypoglykämien erhöht (173). 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 (174). Die Sturzquote steigt mit dem Alter oder einer Institutionalisierung weiter an (174). Hinzu kommt, dass Menschen mit Diabetes ein erhöhtes Risiko für Frakturen haben (175).

Neben Prellungen, Wunden, Verstauchungen und Frakturen können psychische Folgen wie Vertrauensverlust in die eigene Mobilität, Einschränkung des Bewegungsradius bis hin zu sozialer Isolation auftreten (176). Als direkte Folge eines Sturzes sind mit mehr als 90% proximale Hüftfrakturen, Oberarmfrakturen, Becken- und Unterarmfrakturen zu nennen (174).

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, Außendienstmitarbeiter etc. (177, 178).

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 (179). 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% als weniger aufmerksam und 39% als nervös/ängstlich beschrieben (140).

Neben den kurzfristigen Auswirkungen von nicht schweren Hypoglykämien besteht das Risiko eines psychischen Krankheitsbildes in Form der Hypoglykämieangst. Eine solche Hypoglykämieangst kann die angestrebte Blutzuckereinstellung zur Vermeidung von Folgeerkrankungen erschweren (126, 167, 180, 181).

Das wiederholte Auftreten von nicht schweren Hypoglykämien ist einer der wichtigsten Risikofaktoren für das Entwickeln schwerer Hypoglykämien (167). Daher sollen auch nicht schwere Hypoglykämien bei Patienten mit Diabetes mellitus 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 (siehe Abschnitt 3.2.1) bei. Bei Menschen mit einem Diabetes mellitus Typ 1, die bereits wiederholte hypoglykämische Episoden erlebt hatten, wurden endotheliale Veränderungen als Zeichen einer subklinischen Arteriosklerose nachgewiesen, d. h. eine flussabhängige Gefäßdilatation und eine vergrößerte Dicke der Carotis-Intima und -Media (182). Eine Hypoglykämie bedeutet eine – zumindest temporäre – erhebliche Stressbelastung für das kardiovaskuläre System: Während einer Hypoglykämie steigen Herzfrequenz, systolischer Blutdruck, die Durchblutung des Herzmuskels, der kardiale Output, das Schlagvolumen und die myokardiale Kontraktilität (183). Bei Menschen mit Diabetes mellitus Typ 1 – besonders solchen, die nach längerer Erkrankungsdauer arteriosklerotische Veränderungen aufweisen – kann es während der Hypoglykämie zu einer myokardialen Ischämie kommen. Zusätzlich zu einer myokardialen Minderperfusion kann die Hypoglykämie zu elektrischen Veränderungen wie Verlängerungen der QT-Intervalle (184, 185) und der Repolarisation sowie zu Abweichungen der ST-Wellen (186) führen. Die Ursache hierfür ist die hypoglykämisch bedingte Katecholaminausschüttung, die eine Hypokaliämie auslöst (183). Studien an Jugendlichen und Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 1 haben sowohl bei spontanen als auch bei induzierten Hypoglykämien das Auftreten von Herzrhythmusstörungen beobachtet (161, 185, 187).

Wiederholt auftretende schwere Hypoglykämien begünstigen darüber hinaus das Risiko für kognitive Störungen bis hin zur Entwicklung einer Demenz (188).

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

Wie oben beschrieben, werden Hypoglykämien in ihrer Häufigkeit unterschätzt, da asymptotische 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 (189). 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 Hospitalisationen (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 (138).

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 (190). Weitere 2,9% der Hospitalisierungen erfolgten mit der Diagnose „Hypoglykämisches Koma“ (190).

In dieser Studie betragen die durchschnittlichen Kosten einer Krankenhausbehandlung aufgrund von unerwünschten Arzneimittelwirkungen 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 (190). Andere Untersuchungen geben an, dass eine schwere Hypoglykämie, die zu einer Krankenhauseinweisung führt, bis zu 3.138 € an direkten Kosten pro Patient verursachen kann (140).

Nicht schwere Hypoglykämien verursachen ebenso erhöhte Kosten aufgrund eines erhöhten Verbrauchs an Blutzuckerteststreifen, vermehrten Krankheitstagen und Arbeitsunfähigkeit. Mehrere Studien dokumentieren, dass hypoglykämische Episoden die Häufigkeit von Blutzuckerselbstmessungen erhöhten: Es wurde gezeigt, dass Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 die Rate an Blutzuckerselbstmessungen erhöhen, wenn eine Hypoglykämie in der vorhergehenden Woche aufgetreten war (191). Ebenso wurde bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 gezeigt, dass sie häufiger Blutzuckerselbstmessungen durchführen, wenn eine hypoglykämische Episode in den letzten sechs Monaten aufgetreten ist (181). Eine kanadische Studie stellte fest, dass Patienten sowohl ihre Rate an Blutzuckerselbstmessungen erhöhten als auch ihre Insulindosis reduzierten, nachdem es zu einem hypoglykämischen Ereignis gekommen war (111). 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 (140).

Nicht schwere Hypoglykämien bei berufstätigen Patienten mit Diabetes führen - neben dem erhöhten Gebrauch von Blutzuckerteststreifen - zu verminderter Produktivität sowie Verlust von Arbeitszeit in Form von Verspätungen und Fehltagen (192).

Der Produktivitätsverlust war am höchsten wenn sich die nicht schwere Hypoglykämie in der Nacht ereignete. Eine internationale Studie ermittelte, dass die Patienten in der Woche nach

einer nicht schweren Hypoglykämie im Schnitt 5,6 zusätzliche Teststreifen nutzten und Patienten mit Insulinbehandlung die Insulindosis um 25% reduzierten (192).

Eine weitere Studie zeigte, dass Patienten im Durchschnitt einen halben Tag benötigten, um sich von einer nicht schweren Hypoglykämien zu erholen (193).

Die internationalen Daten werden durch aktuelle Daten aus Deutschland gestützt. So konnte gezeigt werden, dass rund 14% der nicht schweren Hypoglykämien zu einem Produktivitätsverlust führten. Patienten berichteten von einem Verlust von ungefähr zwei Stunden ihrer Arbeitszeit aufgrund einer nicht schweren Hypoglykämie (140).

Die oben 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 (194).

### **3.2.2.1.8 Hypoglykämien beeinträchtigen die Lebensqualität**

Eine umfragebasierte Studie an Menschen mit Diabetes mellitus Typ 1 und Diabetes mellitus Typ 2 belegte, dass die Angst vor einer Hypoglykämie die Einschätzung der präferenzbezogenen Lebensqualität am stärksten beeinflusst: Im dreimonatigen Beobachtungszeitraum verschlechterte jede nicht schwere hypoglykämische Episode den Wert des EuroQoL-5D (EQ-5D) leicht, jede schwere Hypoglykämie deutlich (195). Auch weitere Studien berichteten über eine abnehmende präferenzbezogene Lebensqualität mit steigender Frequenz nicht schwerer Hypoglykämien (196-198).

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität nahm auch mit zunehmender Schwere hypoglykämischer Episoden ab, wie eine Befragung an 861 Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2 zeigte (199).

Im Rahmen einer multinationalen Befragung von Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 1 und 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 führten die Patienten 3,6 zusätzliche Blutzuckermessungen durch 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 hatten 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 wurde als beeinträchtigt angegeben: 60,3% (n=1273) 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 (200).

Die psychosozialen Aspekte von Diabetes wurden in der Diabetes-Ansichten, Wünsche und Nöte Studie (DAWN; Diabetes Attitudes, Wishes and Needs) 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 (179). Die Studie zeigte, dass 50% der Patienten Angst vor Unterzuckerungen hatten (201). Die Angst vor Hypoglykämien rangiert dabei auf gleichem Niveau wie die Angst vor schweren Folgen ihrer Diabetes-Erkrankung (179).

Ängste vor Folgekomplikationen und Hypoglykämien können zu Angststörungen und sogar Depressionen führen (202). Den Betroffenen fällt es oft schwer, sich an ihre Diabetestherapie zu halten (203, 204). Dies kann zu einer unzureichenden Blutzuckereinstellung führen, wodurch das Risiko für einen schlechteren Krankheitsverlauf des Diabetes deutlich erhöht wird (205, 206).

Die Furcht vor Hypoglykämien kann sich auf andere Familienmitglieder übertragen. Als Folge der Angst vor Hypoglykämien können Schlafstörungen, zwischenmenschliche Probleme bzw. Partnerschaftsprobleme entstehen (207).

Die Kosten der medizinischen Versorgung sind bei Diabetes-Patienten mit einer komorbiden Depression deutlich erhöht gegenüber Diabetes-Patienten ohne Depression (208).

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 (140).

Auch die American Diabetes Association (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 Gesamtfinden 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 (127). 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 (112).

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 (195-197, 199).

In Übereinstimmung mit den Leitlinien (3, 114) 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 deutschen Leitlinien wie oben dargestellt gefordert (3, 114), wird auch von internationalen Fachgesellschaften und Zulassungsbehörden geteilt. In ihrem Workgroup Report (127) führt die ADA auf, wie Hypoglykämien in klinischen Studien zur Beurteilung neuer Blutzucker senkender 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 T1DM und T2DM**

#### **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 3). Durch diesen Mechanismus entsteht eine flache und stabile Blutzucker senkende Wirkung von Tresiba<sup>®</sup>. 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 ( $AUC_{GIR, 0-12 \text{ Std.}, SS}/AUC_{GIR, \text{gesamt}, SS}=0,5$ ) (209).

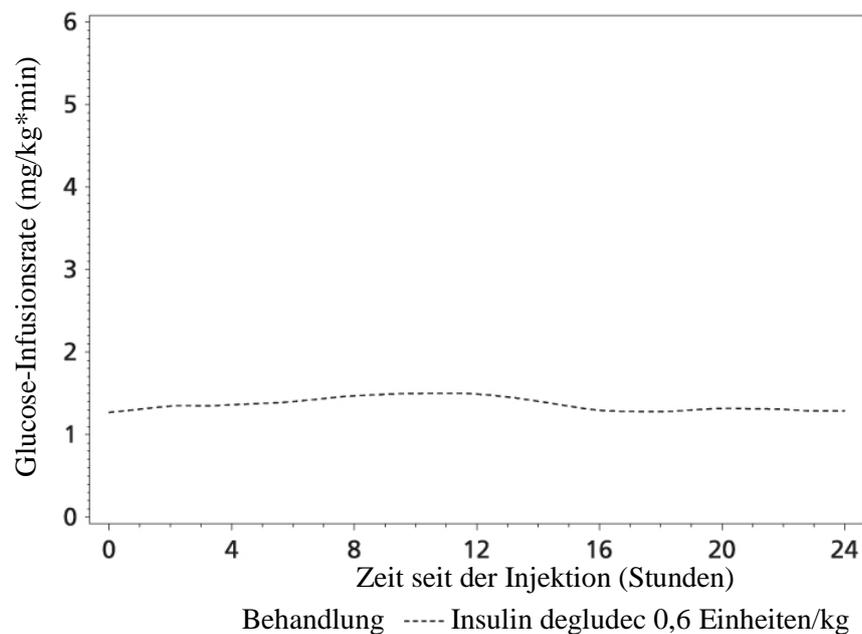


Abbildung 3: Profil der Glucose-Infusionsrate, geglättet, Steady State-Profil im Mittel 0-24 Stunden - Insulin degludec 100 Einheiten/ml 0,6 Einheiten/kg - (105)

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 (AUCGIR,  $\tau$ , SS) und 2-24 Stunden (AUCGIR 2-24h, SS) im Vergleich zu Insulin glargin (Abbildung 4).

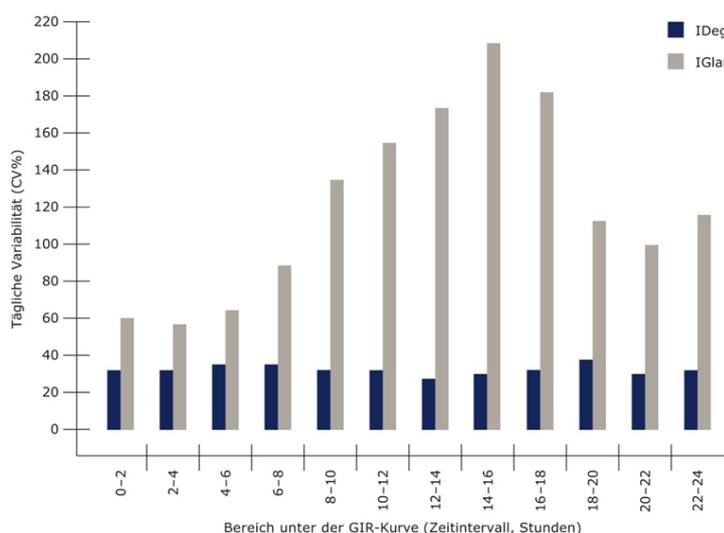


Abbildung 4: Tägliche Variabilität von Insulin degludec (IDeg) im Vergleich zu Insulin glargin (IGlar) (105)

### 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 T1DM oder T2DM den jeweiligen Vergleichstherapien nicht unterlegen (210-218).

In allen T1DM-Studien fiel unter Behandlung mit Insulin degludec die Reduzierung des Nüchternblutzuckers gleich oder größer aus als unter den entsprechenden Vergleichstherapien (210, 211). In der Novo Nordisk Studie 3585 (218) war diese Reduzierung unter Insulin degludec im Vergleich mit Insulin detemir statistisch signifikant größer.

Bei Patienten mit T1DM verbesserte die Basal-Bolus Behandlung mit Insulin degludec die glykämische Kontrolle und war Insulin glargin nicht unterlegen (Abbildung 5). 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 (210, 219). Die angestrebten Reduzierungen des HbA<sub>1c</sub> wurden selbst dann 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 (211). Darüberhinaus fielen in allen zitierten Studien mit T1DM-Patienten bei Labormessungen die geschätzten Reduzierungen des Nüchternblutzuckers unter Insulin degludec-Behandlung gleich oder größer aus als unter den entsprechenden Vergleichstherapien (210, 211).

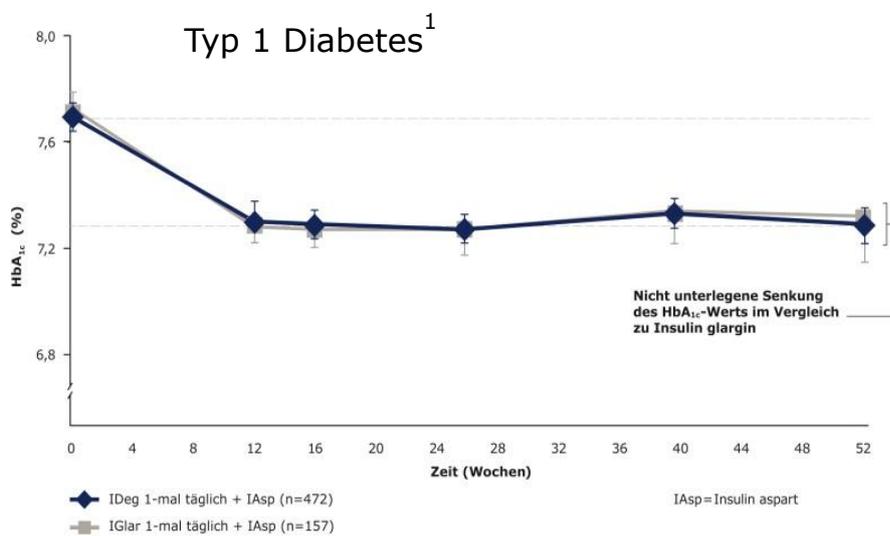


Abbildung 5: Reduzierung des HbA<sub>1c</sub> über 52 Wochen bei Diabetes mellitus Typ 1 (IDeg: Insulin degludec, IGlär: Insulin glargin (210))

Erste Erfahrungen aus der Routineversorgung britischer T1DM- und T2DM-Patienten, 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 (T1DM) bzw. 0,8 Prozentpunkte (T2DM) 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% (T1DM) beziehungsweise 85% (T2DM) (220).

In einer Befragung von fünf Schweizer diabetologischen Schwerpunktpraxen wurde von den klinischen Erfahrungen mit Insulin degludec bei über 300 Patienten mit T1DM und T2DM 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 Dosissenkungen 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 lang wirkenden Insulinanaloga ein geringeres Hypoglykämierisiko auf**

Die Behandlung mit Insulin degludec reduzierte das Risiko nächtlicher Hypoglykämien bei Patienten mit T1DM signifikant gegenüber Insulin glargin um 25-40% (210, 211) und gegenüber Insulin detemir um 36% (218).

In einer offenen Treat-to-Target-Nichtunterlegenheitsstudie an 79 Kliniken und Zentren in sechs Ländern wurden die Hypoglykämieraten bei 620 erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 untersucht, die seit mindestens einem Jahr eine Basal-Bolus Therapie durchgeführt hatten und nun über 52 Wochen entweder Insulin degludec oder Insulin glargin erhielten (210). Die Häufigkeit aller bestätigten hypoglykämischen Episoden und der bestätigten diurnalen Hypoglykämien war in beiden Gruppen vergleichbar. Bereits während der achtwöchigen Therapieeinleitung war die Rate an nächtlichen hypoglykämischen Episoden unter Insulin degludec geringer als unter Insulin glargin mit einem signifikanten Unterschied von 25% am Ende der Studie. In der Erhaltungsphase war die Rate bestätigter Hypoglykämien in beiden Gruppen vergleichbar groß und die Rate an nächtlichen bestätigten hypoglykämischen Episoden bei mit Insulin degludec behandelten Patienten um 27% statistisch signifikant geringer als bei mit Insulin glargin behandelten Patienten (3,91 vs. 5,22, p=0,024).

In einer weiteren offenen Treat-to-Target-Nichtunterlegenheitsstudie wurde Insulin degludec zunächst über 26 Wochen forciert mit flexibler Applikation („forced flex“) angewendet, wobei die Abstände zwischen den Injektionen nach einem festen Schema mindestens 8 und höchstens 40 Stunden betragen. Anschließend war den Patienten über weitere 26 Wochen erlaubt, Insulin degludec nach eigener Entscheidung zu flexiblen Zeiten („free flex“) zu injizieren. Demgegenüber wurden Patienten der Kontrollgruppe über die gleichen Zeiträume mit Insulin glargin behandelt, welches täglich zur gleichen Zeit verabreicht wurde (211). Die

Häufigkeit bestätigter hypoglykämischer Episoden und schwerer Hypoglykämien war nach 26 und 52 Wochen unter Insulin degludec und Insulin glargin vergleichbar. Unter Insulin degludec war gegenüber Insulin glargin die Häufigkeit nächtlicher bestätigter Hypoglykämien nach 26 Wochen forced-flex-Gabe um 40% ( $p=0,001$ ) und nach 26 Wochen free-flex-Gabe (= 52 Wochen Studiendauer) um 25% ( $p=0,026$ ) geringer.

Tabelle 3-G: 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)		
					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. IGlargin, Ex= Verlängerungsstudie, N/A= ungenügende Fallzahl</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: (210-215, 217, 221)</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 (T1DM und T2DM gemeinsam) und über die gesamte Beobachtungsdauer die Häufigkeit aller bestätigten Hypoglykämien signifikant um 9% (RR 0,91 [0,83; 0,99]) und die Häufigkeiten an bestätigten nächtlichen hypoglykämischen Episoden um 26% reduziert wurde (RR 0,74 [0,65; 0,85]) (222).

In der T1DM Population konnte gezeigt werden dass die Häufigkeit aller bestätigten Hypoglykämien während der Titrationsphase, der Erhaltungsphase und der gesamten Studiendauer vergleichbar war. Die Häufigkeit aller bestätigten nächtlichen Hypoglykämien in T1DM Patienten war während der Titrationsphase und über die gesamte Studiendauer vergleichbar, jedoch signifikant besser (-25%; 0.75 [0.60;0.94]) für Insulin degludec in der Erhaltungsphase (welche der klinischen Routine entspricht) (222).

Eine weitere Meta-Analyse untersuchte Hypoglykämie bei Typ 1 Diabetes mellitus-Patienten mit hohem Insulinbedarf ( $> 0.45$  U/kg) unter Insulin degludec und Insulin glargin. 235 von 950 Patienten benötigten diese hohe Dosis. Die glykämische Kontrolle war in beiden Gruppen vergleichbar. Die Häufigkeit aller bestätigten Hypoglykämien war vergleichbar. Die Häufigkeit aller bestätigten nächtlichen Hypoglykämien bei Typ 1 Diabetes mellitus-Patienten mit hohem Insulinbedarf war um 36% geringer über die gesamte Studiendauer (RR: 0.64 [0.42; 0.99],  $p=0.046$ ) und um 44% in der Erhaltungsphase (RR: 0.56 [0.33; 0.95],  $p=0.033$ ) (223).

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 (222). Die geringere Inzidenz nächtlicher hypoglykämischer Episoden wurde bei Patienten mit T1DM und T2DM 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 (222).

#### **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 Insulin-Injektion für Patienten mit T1DM und T2DM: 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 (211, 213, 224). 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 (224, 225).

Die Angst vor einer Hypoglykämie sowie psychosoziale Folgen der Diabeteserkrankung (226) gehen mit einer Reduzierung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität einher (227).

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 (228, 229). Dies bedeutet, dass die gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL) eine wichtige Komponente zur Beurteilung der Wirksamkeit eines Antidiabetikums darstellt.

Auch bei Patienten mit T1DM wurden unter Insulin degludec im Vergleich mit Insulin glargin Verbesserungen aller Subskalen des SF-36 mit Ausnahme der emotionalen Rollenfunktion berichtet (210).

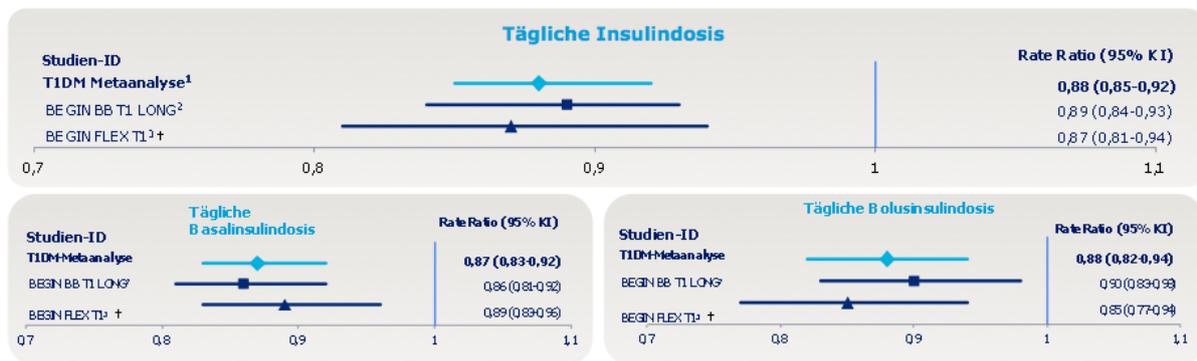
Die Angst vor einer Hypoglykämie spielt bei Patienten mit Diabetes eine große Rolle; sie beeinträchtigt nicht nur die gesundheitsbezogene Lebensqualität (230) sondern führt auch zu einer mangelhaften Therapietreue, die ihrerseits eine suboptimale Insulineinstellung auslösen (111). Eine unbefriedigende 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.

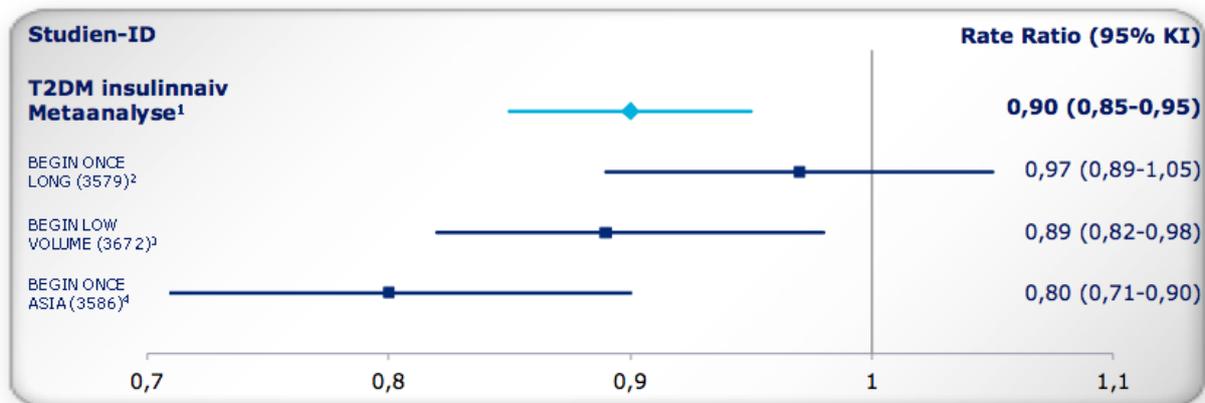
Für Diabetes mellitus Typ 1-Patienten lag bei vergleichbarer glykämischer Kontrolle die tägliche Gesamtdosis von Insulin degludec signifikant 12% niedriger als bei Insulin glargin ( $p < 0,0001$ ) (231). Bei der separaten Auswertung waren die täglichen Basaldosen mit 13% und Bolusdosen mit 12% mit Insulin degludec signifikant niedriger als mit Insulin glargin (231). Für insulinnaive Diabetes mellitus Typ 2-Patienten (nur Basisinsulin+orale Antidiabetika, *kein* Bolusinsulin) war die tägliche Gesamtdosis mit Insulin degludec 10% niedriger als mit Insulin glargin ( $p = 0,0004$ ) (231).

### **T1DM-Patienten**



1=(231), 2=(210), 3=(211) ∅=ohne Therapiearme mit forcierter flexibler Verabreichung

### Insulinnaive T2DM-Patienten



1=(231), 2=(215), 3=(232), 4=(221)

Abbildung 6: Forest-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 Blutzucker senkenden Wirkung, die sich über 42 Stunden im therapeutischen Bereich befindet.*
- *Insulin degludec war in den klinischen Studien hinsichtlich seiner Blutzucker senkenden Wirkung mindestens so effektiv wie die derzeit auf dem Markt befindlichen Insulinanaloge.*
- *Insulin degludec hat im Vergleich zu den derzeit auf dem Markt befindlichen Insulinanaloge 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 im Vergleich zu Insulin glargin 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 1 in Deutschland*

Zur Schätzung der Prävalenz des Diabetes mellitus Typ 1 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 1 in Deutschland nur wenige Angaben vorhanden sind. Häufig werden in epidemiologischen Studien alle Formen des Diabetes mellitus gemeinsam abgehandelt.

Der Anteil an Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 1 wird von der International Diabetes Federation (IDF) auf 10% aller Fälle des Diabetes mellitus geschätzt. Demnach müssten in Deutschland über 750.000 Menschen im Alter zwischen 20 und 79 Jahren an einem Diabetes mellitus Typ 1 leiden. Eine weitere Kategorisierung der Fallzahlen nach Altersgruppen oder Geschlecht wird von der IDF nicht vorgenommen (36).

Tabelle 3-H: Prävalenz des Diabetes mellitus Typ 1 in Deutschland im Jahr 2013 nach Schätzung der IDF

	<b>Prävalenzrate</b>	<b>Prävalenz (20-79 Jahre)</b>
Diabetes mellitus	8,00% der deutschen Erwachsenen (20-79 Jahre)	7.559.780
Diabetes mellitus Typ 1	etwa 10% aller Diabetespatienten	etwa 750.000
IDF: International Diabetes Federation Quelle: (36)		

Epidemiologische Studien speziell zum Diabetes mellitus Typ 1 sind spärlich und beziehen sich meist nicht auf die gesamte Bevölkerung (siehe Tabelle 3-I). Insbesondere fehlen Angaben zur Prävalenz des Diabetes mellitus Typ 1 über alle Altersstufen und geschlechtsabhängige Daten für Deutschland.

Tabelle 3-I: Prävalenz des Diabetes mellitus Typ 1 in Deutschland

<b>Jahr / Zeitraum</b>	<b>Prävalenz</b>	<b>Standardisiert auf deutsche Bevölkerung</b>	<b>Alter</b>	<b>n Erkrankte mit T1DM (Popula- tion)</b>	<b>Quelle</b>
1960 1989	1960: 0,187% (95%-KI 177,4-213,4) 1989: 0,658% (95%-KI 659,7-675,1) Prävalenzrate*** 0-9J. 0,81 10-19J. 3,06 20-29J. 4,14 30-39J. 5,54 40-49J. 9,02 50-59J. 21,52 60-69J. 48,89 >70J. 45,61	nein (ehemalige DDR)	jedes Alter	85.904 (16,7 Mio.)	(233)
1990	0,22% männlich: 0,24% weiblich: 0,21%	nein	0-40 Jahre	79 (33.000)	(234)
1988-1995	gesamt: 0,14% (95%-KI 0,13-0,15) 0-4J. 0,02% (95%-KI 0,018-0,021) 5-9J. 0,84% (95%-KI 0,07-0,10) 10-14J. 0,15% (95%-KI 0,13-0,17) 15-19J. 0,29% (95%-KI 0,23-0,38)	ja	0-19 Jahre	k.A. (Daten aus 4 Studien)	(235)*

Jahr / Zeitraum	Prävalenz	Standardisiert auf deutsche Bevölkerung	Alter	n Erkrankte mit T1DM (Population)	Quelle
1987-2006	0,126% 95%-KI (0,121-0,132)	ja	0-15 Jahre	5.108 (1,7 Mio.)	(236)
2006-2008	0-18J. 0,35%/0,26%** 19-30J. 1,03%/1,70% 31-40J. 1,38%/1,44% 41-50J. 5,06%/4,14% 51-60J. 12,28%/9,71% 61-70J. 22,50%/18,26% >70J. 26,34%/27,57%	nein	jedes Alter	(3 Mio.)	(237)

k.A.=keine Angabe, n=Anzahl, Mio.=Millionen, J.=Jahre  
\* Daten aus (238-241)  
\*\* jeweils männlich/weiblich  
\*\*\* altersbezogene Prävalenzrate/100.000 Menschen

In der ehemaligen DDR wurde zwischen 1960 und 1989 ein Diabetesregister geführt, welches sämtliche Menschen mit Diabetes mellitus erfasste. Anhand dieser Daten zeigte sich eine Zunahme der Prävalenz des Diabetes mellitus Typ 1 innerhalb von 30 Jahren um etwa das 3,5-Fache von 0,187% (95%-KI 177,4-213,4) im Jahr 1960 auf 0,658% (95%-KI 659,7-675,1) im Jahr 1989. Die Prävalenzrate der einzelnen Altersstufen stieg dabei in diesem Zeitraum mit zunehmendem Lebensalter kontinuierlich an (Tabelle 3-I). Sie betrug beispielsweise bei Kindern bis 9 Jahren 0,81/100.000 Personen-Jahre, erhöhte sich bis zu einem Alter von 50 Jahren auf 9,02/100.000 Personen-Jahre, um sich in den folgenden Lebensdekaden deutlich bis auf 48,89/100.000 Personen-Jahre (60-69 Jahre) beziehungsweise 45,61/100.000 Personen-Jahre (>70 Jahre) zu steigern (233).

Im Folgezeitraum wurde in einer kleineren Studie über AOK-Versicherte in Dortmund in der Altersgruppe 0-40 Jahre eine Prävalenz von 0,22% für das Jahr 1990 berichtet, wobei Männer und Frauen etwa gleich häufig betroffen waren (234).

Rosenbauer et al. (2002b) werteten zusammenfassend die Daten von vier Studien aus (238-241) und rechneten sie auf Deutschland hoch. Demnach stieg im Jahr 1995 die Prävalenz mit zunehmendem Lebensalter kontinuierlich an: Sie betrug in der Altersklasse 0-4 Jahre 0,02% (95%-KI 0,018-0,021), in der Altersklasse 5-9 Jahre 0,08% (95%-KI 0,07-0,10), in der Altersklasse 10-14 Jahre 0,15% (95%-KI 0,13-0,17) und in der Altersklasse 15-19 Jahre 0,29% (95%-KI 0,23-0,38). Für alle Kinder und Jugendlichen bis 20 Jahre wurde eine Prävalenz von 0,14% (95%-KI 0,13-0,15) ermittelt (235).

Im Rahmen der Teilnahme an der EURODIAB Studie wurden in Baden-Württemberg über 20 Jahre die Daten aller Kinder mit einem Diabetes mellitus Typ 1 im Alter bis zu 15 Jahren erfasst. Aus diesen Daten ergab sich in dieser Altersgruppe bezogen auf Deutschland eine Prävalenz von 0,126% für das Jahr 2006 beziehungsweise hochgerechnet auf das Jahr 2026 von 0,265 (0,25-0,28) (236).

Vergleichsweise aktuelle Daten aller AOK-Versicherten in Baden-Württemberg bestätigten für die Jahre 2006-2008 eine Zunahme der Prävalenz mit zunehmendem Lebensalter bis auf 26,34% bei über 70-jährigen Männern und 27,57% bei über 70-jährigen Frauen (237). Es konnten – wie auch in den oben genannten Studien - keine signifikanten Unterschiede zwischen männlichem und weiblichem Geschlecht nachgewiesen werden.

Darüber hinaus scheint eine große Dunkelziffer an erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 zu existieren, da populationsbasierte Schätzungen zur Inzidenz und Prävalenz des verzögert auftretenden Diabetes mellitus Typ 1 (LADA) bislang fehlen (242). Diese Diabetesform soll weitere 5-15% aller Diabetespatienten – meist Erwachsene in mittlerem und höherem Lebensalter – betreffen, die wegen ihrer klinischen Symptomatik häufig dem Diabetes mellitus Typ 2 zugeordnet werden. In zahlreichen internationalen, teils populationsbasierten Studien wiesen bis zu 50% aller erwachsenen Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2 Antikörper gegen die Glutamatdecarboxylase der Betazellen (GADA) auf (125, 243-248). Entsprechende Untersuchungen fehlen für Deutschland; allerdings wurden in Klinikpopulationen bei 21-25% der Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2 ebenfalls GADA nachgewiesen (249, 250). Auf der Basis dieser Daten kann man vorsichtig schätzen, dass etwa 500.000 deutsche Erwachsene an einem verzögert auftretenden Diabetes mellitus Typ 1 leiden beziehungsweise bei ihnen ein dauerhaft insulinpflichtiger Diabetes mellitus Typ 1 im Laufe der Zeit klinisch manifest werden wird.

### ***Inzidenz des Diabetes mellitus in Deutschland***

Aus den Daten von vier deutschen, teils regionalen Studien wurde die altersstandardisierte nationale Inzidenz berechnet (Tabelle 3-J). Es zeigte sich, dass im Vergleich zur ehemaligen DDR gegen Ende der 1980er Jahre die Inzidenz des Diabetes mellitus Typ 1 bei Kindern und Jugendlichen nur etwa halb so groß war wie in den alten Bundesländern (235).

Durch die Wiedervereinigung Deutschlands ergab sich eine einzigartige Chance, den Einfluss sich rapide ändernder Umweltbedingungen auf die Entwicklung der Diabetes mellitus Typ 1-Inzidenz innerhalb zweier großer Populationen zu studieren (251). Auf der Basis der bis 1987 in der DDR gesammelten Registerdaten wurde für die Jahre 1999-2003 eine Inzidenz des Diabetes mellitus Typ 1 von 12,3/100.000 Personen-Jahre prognostiziert. Die tatsächliche Inzidenz betrug in diesem Zeitraum allerdings 15,7/100.000 Personen-Jahre (95%-KI 14,2-17,3) in Sachsen (d. h. der ehemaligen DDR) und 17,1/100.000 Personen-Jahre (95%-KI 16,2-18,0) in Baden-Württemberg, ohne dass sich ein statistisch signifikanter Unterschied ( $p=0,12$ ) zwischen beiden Regionen gezeigt hätte (252). Die Ergebnisse belegen, dass sich die Inzidenz des Diabetes mellitus Typ 1 in Ostdeutschland nach der Wiedervereinigung schneller erhöht hat als erwartet und auf den Stand in Westdeutschland angestiegen ist (251). Die Autoren zogen aus diesen Ergebnissen die Schlussfolgerung, dass eine genetische Prädisposition die Basis für eine weitere Ausbreitung des Diabetes mellitus Typ 1 darstellt und dass Umweltfaktoren Veränderungen der Inzidenzraten modifizieren, ohne das Gesamtrisiko zu determinieren.

Tabelle 3-J: Inzidenz des Diabetes mellitus Typ 1 bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland im Zeitraum 1988-1995

Jahr / Zeitraum	Region (Quelle)	Altersklasse	Inzidenz/100.000 Personen-Jahre (95%-KI)			
			0-4 Jahre	5-9 Jahre	10-14 Jahre	15-19 Jahre
1988	ehemalige DDR (238)	0-19	4,0 (3,4-4,7)	7,5 (6,5-8,7)	9,1 (7,8-10,5)	12,3 (10,4-14,6)
1987-1993	BW (239)	0-14	6,2 (5,5-6,9)	11,7 (10,7-12,8)	14,1 (12,9-15,3)	-
1993-1995	NRW (240)	0-14	8,7 (7,3-10,3)	16,4 (13,9-19,2)	19,7 (16,8-23,1)	26,9 (20,7-34,8)
1993-1995	Deutschland (241)	0-4	8,1 (7,6-8,6)	-	-	-

DDR=Deutsche Demokratische Republik, BW=Baden-Württemberg, NRW=Nordrhein-Westfalen  
95%-KI=95%-Konfidenzintervall  
Quelle: (235)

Weitere Daten belegen, dass es seit 1989 in Deutschland zu einer kontinuierlichen Steigerung der Inzidenz des Diabetes mellitus Typ 1 bei Kindern und Jugendlichen bis zu 15 Jahren gekommen ist (Tabelle 3-K). In 20 populationsbasierten EUROBIAB-Registern in 17 europäischen Ländern wurden von 1989 bis 2008 neu auftretende Fälle von Diabetes mellitus Typ 1 bei Kindern und Jugendlichen bis zu 15 Jahren erfasst. Für Deutschland wurden Daten aus Baden-Württemberg und Nordrhein-Westfalen beziehungsweise Düsseldorf einbezogen. Diese Daten ergaben einen Anstieg der Inzidenz/100.000 Personen-Jahre für Baden-Württemberg von 11,0 auf 21,8 beziehungsweise für Düsseldorf/Nordrhein-Westfalen von 12,5 auf 23,7 (28, 253).

Tabelle 3-K: Inzidenz des Diabetes mellitus Typ 1 in Deutschland: Ergebnisse der identifizierten Studien

Jahr / Zeitraum	Inzidenz pro 100.000/Personen-Jahre (95%-KI)	Änderung pro Jahr (%)	Altersklasse (Jahre)	Region	Quelle
1980-1987 1987-1994 1999-2003 1999-2003	7,2 (6,9-7,5) 10,4 (9,5-11,4) 15,7 (14,2-17,3) 17,1 (16,2-18,0)	k.A.	0-14	DDR BW Sachsen Westdschld.	(251)
1999-2003 2004-2008	15,7 (14,2-17,3) 18,7 (17,0-20,6) 0-5J. 12,9 (11,1-14,2) 5-10J. 18,8 (16,6-21,1) 10-15J. 19,4 (17,4-21,5)	k.A.	0-15	Sachsen	(252)

Jahr / Zeitraum	Inzidenz pro 100.000/Personen-Jahre (95%-KI)	Änderung pro Jahr (%)	Altersklasse (Jahre)	Region	Quelle
1989-1993 1994-1998 1999-2003 2004-2008	11,0 13,0 15,4 21,8	+ 3,7% (95%-KI 2,9-4,5)	0-15	BW	(28, 253)
1989-1993 1994-1998 1999-2003 2004-2008	12,5 15,3 18,3 23,7	+ 4,7% (95%-KI 3,1-6,3)*	0-15	Düsseldorf/ NRW	(28, 253)
1987-2003	14,1 (13,7-14,6)	+ 3,8%	0-14	BW	(254)
2000-2006	19,4 (18,6-20,2) 0-4J. 10,7 (10,1-11,3) 4-5J. 16,5 (15,7-17,2) 10-14J. 18,7 (17,9-19,5)	k.A.	0-14	BW	(255)
* berechnet bis 2003 95%-KI=95%-Konfidenzintervall, k.A.=keine Angabe, DDR= Deutsche Demokratische Republik, BW=Baden-Württemberg, NRW=Nordrhein-Westfalen					

*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**

Seit 1987 werden in Baden-Württemberg fortlaufen alle Manifestationen eines Diabetes mellitus Typ 1 bei Kindern und Jugendlichen von 0-14 Jahren im Diabetes Registry (DIARY) als Teil der internationalen Kooperationen EURODIAB und DIAMOND erfasst. Es wurden 5108 Kinder und Jugendliche bis 2008 dokumentiert, und die Erfassungsgenauigkeit der Datenvollständigkeit nach der Capture-mark-recapture-Methode mit 98,1% errechnet. Auf der Basis dieser Datensammlung ergab die Trendanalyse, dass sich bei linearem Anstieg die Prävalenz im Zeitraum 2006 bis 2026 etwa verdoppeln wird (Tabelle 3-L). Dabei ist besonders die große Prävalenz der Kinder in den Altersgruppen 0-4 und 5-9 Jahre hervorzuheben. Zwar erscheinen die absoluten Fallzahlen mit zusammen etwa 4.000 Kindern recht gering, jedoch ist zu bedenken, dass die erkrankten Kinder für den Rest ihres Lebens, in der Regel also viele Jahrzehnte, auf eine externe Insulinsubstitution angewiesen sein werden und das Risiko für Folgekomplikationen mit zunehmender Erkrankungsdauer ansteigt (3, 256-258).

Tabelle 3-L: Entwicklung der Prävalenz des Diabetes mellitus Typ 1 bei deutschen Kindern und Jugendlichen bis 15 Jahre in Deutschland

	<b>Prävalenz (95%-KI)</b>	<b>Absolute Prävalenz (95%-KI)</b>
31.12.2006	0,126% (0,121-0,132)	
31.12.2026	0,265% (0,25-0,28) 0-4J. 0,40% (0,38-0,42) 5-9J. 0,31% (0,30-0,32) 10-14J. 0,11% (0,10-0,12)	etwa 2.950 (2.900-3.000) etwa 1.120 (1.090-1.150) etwa 1.400 (1.370-1.440)
IDF: International Diabetes Federation Quelle: (36, 236)		

### **Entwicklung der Inzidenz**

Anhand der württembergischen Daten wird ein weiterer Anstieg der Inzidenz von 19,4/100.00 Personen-Jahre im Jahr 2006 bis auf 37,9/100.000 Personen-Jahre im Jahr 2026 prognostiziert (255). Man geht von einer jährlichen Inzidenzsteigerung von 3,7-4,7% in Deutschland aus (28, 253, 254)

Daten über die Inzidenz des Diabetes mellitus Typ 1 fehlen für Erwachsene. Zwar ist eine Neuerkrankung bei Erwachsenen deutlich seltener als bei Kindern und Jugendlichen, jedoch können Menschen jeden Alters erkranken und – wie oben bereits angesprochen – ist wegen der Ähnlichkeit der klinischen Symptomatik beim LADA und beim Diabetes mellitus Typ 1 mit einer hohen Dunkelziffer erkrankter Erwachsener zu rechnen (242).

### **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 (in- klusive Angabe der Un- sicherheit)</b>	<b>Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (in- klusive Angabe der Unsi- cherheit)</b>
Insulin degludec Kombinations- therapie mit Bolusinsulin	172.612	161.737

*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 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 (259). Die Daten des IMS<sup>®</sup> Disease Analyzers werden als valide angesehen (260). 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 (130, 261, 262). Im Folgenden wird die Operationalisierung der Gesamtzahl der GKV-Patienten im Anwendungsgebiet D 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 D umfasst Patienten, die in Kombinationstherapie mit einem Basalinsulin und einem Bolusinsulin behandelt wurden. Im Disease Analyzer wurden Patienten mit Diabetes Mellitus Typ 1 im Anwendungsgebiet D ermittelt, die zusätzlich zu einem Basalinsulin ein Bolusinsulin verordnet bekamen. Im MAT 10/2013 waren dies 161.737 in der GKV versicherte Patienten (Tabelle 3-M, die Zahlen werden für die weiteren Berechnungen auf volle Hunderter gerundet).

In Tabelle 3-M werden die einzelnen Kombinationen und ihre anteilige Häufigkeit dargestellt. Die anteilige Häufigkeit wird im Abschnitt 3.1 zur Gewichtung bei der Kostenberechnung verwendet.

Tabelle 3-M: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation für Anwendungsgebiet D: Kriterien und Ergebnisse des IMS Disease Analyzers (259)

Therapieregime	Anzahl GKV-Patienten im MAT 10/2013	anteilige Häufigkeit in %
Diabetes mellitus Typ 1: Kombinationstherapie Basalinsulin+Bolusinsulin gesamt Diagnosecode ICD10: E10, keine Verordnung von OAD (EphMRA Codes A10H, J, K, L, M, N) in der Vorgeschichte	161.700	100
MAT: moving annual total, ICD: International Classification of Diseases, EphMRA: European Pharmaceutical Marketing Research Association Quelle: (259)		

Die ermittelte Zahl von rund 161.737 GKV-Patienten stellt das hypothetische und maximale Patientenpotenzial für Insulin degludec (Tresiba®) im Anwendungsgebiet D dar. Die Anzahl der Patienten, die eine Therapie mit Insulin degludec (Tresiba®) erhält, kann mittelfristig durch verschiedene Faktoren beeinflusst werden. Hierzu gehören z. B. unterschiedliche Steuerungsinstrumente wie Therapiehinweise, Leitlinien, DMPs und Leitsubstanzquoten, die Markteinführung von neuen Insulinen oder Insulinanaloga sowie die Entwicklung der Anzahl der Patienten mit Diabetes mellitus.

In der Therapie des Diabetes mellitus mit Tresiba® besteht eine GKV-Versichertenquote von 93,7% (263). Wird diese auf die im IMS® Disease Analyzer berichteten Zahlen angewendet, so muss für die gesamte Zielpopulation im Anwendungsgebiet D in Deutschland eine Größe von 172.612 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 Kombinationstherapie mit Bolusinsulin	gesamte Zielpopulation	beträchtlicher Zusatznutzen	161.700

*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.*

Insgesamt ergibt sich aus der Behandlung mit Insulin degludec in Kombination mit Insulin aspart ein beträchtlicher Zusatznutzen gegenüber der Behandlung mit Insulin glargin+Insulin aspart. Die Patienten in der Zielpopulation profitieren bei einer Therapie mit Insulin degludec durch eine bedeutsame Reduktion von nächtlichen bestätigten Hypoglykämien bei vergleichbarer, guter HbA<sub>1c</sub>-Senkung und einer vergleichbaren Rate an Nebenwirkungen. In der klinischen Interpretation dieser Ergebnisse bedeutet eine Reduktion um 25 Prozent die Vermeidung von 145 Ereignissen pro 100 Patienten/Jahr.

### 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**

Zur Beschreibung des Krankheitsbildes T1DM (Definition, Klassifikation, Ätiopathogenese, Symptomatik, Folgeerkrankungen, Therapie) wurde als beste verfügbare externe Evidenz die S3-Leitlinie der DDG (3) verwendet. Die Informationsbeschaffung wurde durch eine nicht systematische Recherche im Internetportal PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) ergänzt.

Weitere Quellen entstammen einer internen Informationssammlung von Novo Nordisk Pharma GmbH.

**Abschnitt 3.2.2**

Zur Beschreibung des therapeutischen Bedarfs innerhalb der Erkrankung T1DM wurde als beste verfügbare externe Evidenz die S3-Leitlinie der DDG (3) verwendet. Die Informationsbeschaffung wurde durch eine nicht systematische Recherche im Internetportal PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) ergänzt.

Weitere Quellen entstammen einer internen Informationssammlung von Novo Nordisk Pharma GmbH.

**Abschnitt 3.2.3**

Zur Ermittlung der epidemiologischen Daten zum Diabetes mellitus Typ 1 wurde letztmalig am 04.03.2014 eine systematische Literaturrecherche durchgeführt. Die Suchstrategie für die Datenbank MEDLINE, die über die Suchoberfläche PubMed durchgeführt wurde, findet sich in Tabelle 3-N.

Tabelle 3-N: Suchstrategie zur Epidemiologie des Diabetes mellitus Typ 1

#	Begriffe	Treffer
#1	Diabetes Mellitus, Type 1[MeSH Terms]	59.623
#2	"Insulin-Dependent Diabetes Mellitus"[tiab]	15.177
#3	"IDDM"[tiab]	6.714
#4	"T1DM"[tiab]	1.870
#5	"T1D"[tiab]	2.425
#6	("diabetes"[tiab] AND ("type 1"[tiab] OR type I[tiab]))	75.683
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	75.699
#8	"incidence"[mesh] OR inciden*[tiab]	663.566
#9	"prevalence"[mesh] OR prevalen*[tiab]	504.181
#10	epidemiology[subheading] OR epidemiolog*[tiab]	1.780.996
#11	#8 OR #9 OR #10	2.310.735
#12	German*	1.450.373

#	Begriffe	Treffer
#13	(Prospective studies[Mesh]) OR (prospective*[tiab] AND (study[tiab] OR studies[tiab] OR analysis[tiab] OR analyses[tiab] OR trial*[tiab]))	531.737
#14	(Retrospective studies[Mesh] OR (retrospective[tiab] AND (study[tiab] OR studies[tiab] OR analysis[tiab] OR analyses[tiab] OR trial*[tiab]))	578.199
#15	(Longitudinal studies[Mesh] OR (longitudinal[tiab] AND (study[tiab] OR studies[tiab] OR analysis[tiab] OR analyses[tiab] OR trial*[tiab]))	910.604
#16	(Follow-up studies[Mesh] OR (follow-up[tiab] AND (study[tiab] OR studies[tiab] OR analysis[tiab] OR analyses[tiab] OR trial*[tiab]))	797.898
#17	(Cohort studies[Mesh] OR (cohort[tiab] AND (study[tiab] OR studies[tiab] OR analysis[tiab] OR analyses[tiab] OR trial*[tiab]))	1.406.955
#18	(Cross-Sectional studies[Mesh] OR (cross-sectional[tiab] AND (study[tiab] OR studies[tiab] OR analysis[tiab] OR analyses[tiab] OR trial*[tiab]))	232.611
#19	(Registries[Mesh]) OR (regist*[tiab] AND (data[tiab] OR analys*[tiab] or study[tiab] OR studies[tiab] OR trial*[tiab]))	199.810
#20	(Observational*[tiab] AND (data[tiab] OR analys*[tiab] or study[tiab] OR studies[tiab] OR trial*[tiab]))	73.970
#21	(Population*[tiab] AND (data[tiab] OR analys*[tiab] or study[tiab] OR studies[tiab] OR trial*[tiab]))	981.026
#22	#13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21	2.748.035
#23	#7 AND #11 AND #12 AND #22	846
#24	#23 AND ("humans"[MeSH Terms] AND ("2004/03/01"[PDAT] : "2014/03/01"[PDAT]) AND (english[la] OR german[la] OR french[la]))	416
Legende: MeSH=Medical subject heading, tiab=(Zeichenkette in) Titel oder Abstract, PDAT=Datum der Publikation, la=Language, AND=Boole'sche Verknüpfung „und“, OR=Boole'sche Verknüpfung „oder“		

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.

Weitere Quellen entstammen einer internen Informationssammlung von Novo Nordisk Pharma GmbH.

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

### **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. American Diabetes Association (ADA). Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care. 2010 Jan;33 Suppl 1:S62-9.
2. 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.
3. Böhm BO, Dreyer M, Fritsche A, Füchenbusch M, Gözl S, Martin S. S3-Leitlinie Therapie des Typ-1-Diabetes - Version 1.0. 2011: Available from: [http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Leitlinien/Evidenzbasierte\\_Leitlinien/AktualisierungTherapieTyp1Diabetes\\_1\\_20120319\\_TL.pdf](http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Leitlinien/Evidenzbasierte_Leitlinien/AktualisierungTherapieTyp1Diabetes_1_20120319_TL.pdf).
4. Wu YL, Ding YP, Gao J, Tanaka Y, Zhang W. Risk factors and primary prevention trials for type 1 diabetes. International journal of biological sciences. 2013;9(7):666-79.
5. Martin S, Kolb H. Pathogenese und Immuntherapie des Diabetes mellitus Typ 1. Diabetologie und Stoffwechsel. 1998;7:17-24.
6. Abiru N, Kawasaki E, Eguchi K. Current knowledge of Japanese type 1 diabetic syndrome. Diabetes/metabolism research and reviews. 2002 Sep-Oct;18(5):357-66.
7. American Diabetes Association (ADA). Standards of medical care in diabetes--2014. Diabetes Care. 2014 Jan;37 Suppl 1:S14-80.

8. Gillespie KM. Type 1 diabetes: pathogenesis and prevention. *Canadian Medical Association Journal*. 2006 Jul 18;175(2):165-70.
9. Knip M, Veijola R, Virtanen SM, Hyoty H, Vaarala O, Akerblom HK. Environmental triggers and determinants of type 1 diabetes. *Diabetes*. 2005 Dec;54 Suppl 2:S125-36.
10. Ziegler AG, Pflueger M, Winkler C, Achenbach P, Akolkar B, Krischer JP, et al. Accelerated progression from islet autoimmunity to diabetes is causing the escalating incidence of type 1 diabetes in young children. *Journal of autoimmunity*. 2011 Aug;37(1):3-7.
11. Pihoker C, Gilliam LK, Hampe CS, Lernmark A. Autoantibodies in diabetes. *Diabetes*. 2005 Dec;54 Suppl 2:S52-61.
12. Torn C, Mueller PW, Schlosser M, Bonifacio E, Bingley PJ. Diabetes Antibody Standardization Program: evaluation of assays for autoantibodies to glutamic acid decarboxylase and islet antigen-2. *Diabetologia*. 2008 May;51(5):846-52.
13. Kerner W, Brückel J. Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus. *Diabetologie und Stoffwechsel*. 2013;8(S2):S104-S7.
14. Achenbach P, Warncke K, Reiter J, Naserke HE, Williams AJ, Bingley PJ, et al. Stratification of type 1 diabetes risk on the basis of islet autoantibody characteristics. *Diabetes*. 2004 Feb;53(2):384-92.
15. Cantor AB, Krischer JP, Cuthbertson DD, Schatz DA, Riley WJ, Malone J, et al. Age and family relationship accentuate the risk of insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM) in relatives of patients with IDDM. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1995 Dec;80(12):3739-43.
16. Huang W, Connor E, Rosa TD, Muir A, Schatz D, Silverstein J, et al. Although DR3-DQB1\*0201 may be associated with multiple component diseases of the autoimmune polyglandular syndromes, the human leukocyte antigen DR4-DQB1\*0302 haplotype is implicated only in beta-cell autoimmunity. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1996 Jul;81(7):2559-63.
17. Devendra D, Liu E, Eisenbarth GS. Type 1 diabetes: recent developments. *British Medical Journal (Clinical research ed)*. 2004 Mar 27;328(7442):750-4.
18. Tait BD, Colman PG, Morahan G, Marchinovska L, Dore E, Gellert S, et al. HLA genes associated with autoimmunity and progression to disease in type 1 diabetes. *Tissue antigens*. 2003 Feb;61(2):146-53.
19. Kordonouri O. Diagnostik und Management von primären und sekundären Komorbiditäten des Diabetes mellitus Typ 1 im Kindes- und Jugendalter [Habilitationsschrift]. Berlin: Humboldt-Universität; 2002.
20. Robles DT, Eisenbarth GS. Type 1A diabetes induced by infection and immunization. *Journal of autoimmunity*. 2001 May;16(3):355-62.
21. Rosenbauer J, Icks A, Schmitter D, Giani G. Incidence of childhood Type I diabetes mellitus is increasing at all ages in Germany. *Diabetologia*. 2002 Mar;45(3):457-8.
22. Scottish Study Group for the Care of the Young Diabetes. Factors influencing glycemic control in young people with type 1 diabetes in Scotland: a population-based study (DIABAUD2). *Diabetes Care*. 2001 Feb;24(2):239-44.
23. Gale EA, Gillespie KM. Diabetes and gender. *Diabetologia*. 2001 Jan;44(1):3-15.
24. Rosenbloom AL, Schatz DA, Krischer JP, Skyler JS, Becker DJ, Laporte RE, et al. Therapeutic controversy: prevention and treatment of diabetes in children. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2000 Feb;85(2):494-522.
25. Borchers AT, Uibo R, Gershwin ME. The geoepidemiology of type 1 diabetes. *Autoimmunity reviews*. 2010 Mar;9(5):A355-65.

26. Forlenza GP, Rewers M. The epidemic of type 1 diabetes: what is it telling us? *Current opinion in endocrinology, diabetes, and obesity*. 2011 Aug;18(4):248-51.
27. Muirhead CR, Cheetham TD, Court S, Begon M, McNally RJ. How do childhood diagnoses of type 1 diabetes cluster in time? *PloS one*. 2013;8(4):e60489.
28. Patterson CC, Gyurus E, Rosenbauer J, Cinek O, Neu A, Schober E, et al. Trends in childhood type 1 diabetes incidence in Europe during 1989-2008: evidence of non-uniformity over time in rates of increase. *Diabetologia*. 2012 Aug;55(8):2142-7.
29. van Belle TL, Coppieters KT, von Herrath MG. Type 1 diabetes: etiology, immunology, and therapeutic strategies. *Physiological reviews*. 2011 Jan;91(1):79-118.
30. van der Werf N, Kroese FG, Rozing J, Hillebrands JL. Viral infections as potential triggers of type 1 diabetes. *Diabetes/metabolism research and reviews*. 2007 Mar;23(3):169-83.
31. Di Sabatino A, Paccagnini D, Vidali F, Rosu V, Biancheri P, Cossu A, et al. Detection of *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* (MAP)-specific IS900 DNA and antibodies against MAP peptides and lysate in the blood of Crohn's disease patients. *Inflammatory bowel diseases*. 2011 May;17(5):1254-5.
32. Norris JM, Barriga K, Klingensmith G, Hoffman M, Eisenbarth GS, Erlich HA, et al. Timing of initial cereal exposure in infancy and risk of islet autoimmunity. *The Journal of the American Medical Association*. 2003 Oct 1;290(13):1713-20.
33. Pastore MR, Bazzigaluppi E, Belloni C, Arcovio C, Bonifacio E, Bosi E. Six months of gluten-free diet do not influence autoantibody titers, but improve insulin secretion in subjects at high risk for type 1 diabetes. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2003 Jan;88(1):162-5.
34. Akerblom HK, Savilahti E, Saukkonen TT, Paganus A, Virtanen SM, Teramo K, et al. The case for elimination of cow's milk in early infancy in the prevention of type 1 diabetes: the Finnish experience. *Diabetes/metabolism reviews*. 1993 Dec;9(4):269-78.
35. Gerstein HC. Cow's milk exposure and type I diabetes mellitus. A critical overview of the clinical literature. *Diabetes Care*. 1994 Jan;17(1):13-9.
36. International Diabetes Federation (IDF). *IDF Diabetes Atlas 6th Edition 2013*: Available from: <http://www.idf.org/diabetesatlas>.
37. Johnson DD, Palumbo PJ, Chu CP. Diabetic ketoacidosis in a community-based population. *Mayo Clinic proceedings*. 1980 Feb;55(2):83-8.
38. Warncke K, Frohlich-Reiterer EE, Thon A, Hofer SE, Wiemann D, Holl RW. Polyendocrinopathy in children, adolescents, and young adults with type 1 diabetes: a multicenter analysis of 28,671 patients from the German/Austrian DPV-Wiss database. *Diabetes Care*. 2010 Sep;33(9):2010-2.
39. DCCT Research Group. Effect of intensive diabetes treatment on the development and progression of long-term complications in adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus: Diabetes control and complications. *The Journal of pediatrics*. 1994 Apr;125:177-88.
40. Lloyd CE, Kuller LH, Ellis D, Becker DJ, Wing RR, Orchard TJ. Coronary artery disease in IDDM. Gender differences in risk factors but not risk. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 1996 Jun;16(6):720-6.
41. Krolewski AS, Warram JH, Valsania P, Martin BC, Laffel LM, Christlieb AR. Evolving natural history of coronary artery disease in diabetes mellitus. *The American journal of medicine*. 1991 Feb 21;90(2A):56S-61S.

42. Koivisto VA, Stevens LK, Mattock M, Ebeling P, Muggeo M, Stephenson J, et al. Cardiovascular disease and its risk factors in IDDM in Europe. EURODIAB IDDM Complications Study Group. *Diabetes Care*. 1996 Jul;19(7):689-97.
43. 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.
44. Schwab KO, Doerfer J, Marg W, Schober E, Holl RW, DPV Science Initiative and the Competence Network Diabetes mellitus. Characterization of 33 488 children and adolescents with type 1 diabetes based on the gender-specific increase of cardiovascular risk factors. *Pediatric diabetes*. 2010 Aug;11(5):357-63.
45. Nordwall M, Bojestig M, Arnqvist HJ, Ludvigsson J. Declining incidence of severe retinopathy and persisting decrease of nephropathy in an unselected population of Type 1 diabetes-the Linköping Diabetes Complications Study. *Diabetologia*. 2004 Jul;47(7):1266-72.
46. EDIC. Sustained effect of intensive treatment of type 1 diabetes mellitus on development and progression of diabetic nephropathy: the Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) study. *The Journal of the American Medical Association*. 2003 Oct 22;290(16):2159-67.
47. Hovind P, Tarnow L, Rossing P, Jensen BR, Graae M, Torp I, et al. Predictors for the development of microalbuminuria and macroalbuminuria in patients with type 1 diabetes: inception cohort study. *British Medical Journal (Clinical research ed)*. 2004 May 8;328(7448):1105.
48. Jenkins AJ, Lyons TJ, Zheng D, Otvos JD, Lackland DT, McGee D, et al. Lipoproteins in the DCCT/EDIC cohort: associations with diabetic nephropathy. *Kidney international*. 2003 Sep;64(3):817-28.
49. Raile K, Galler A, Hofer S, Herbst A, Dunstheimer D, Busch P, et al. Diabetic nephropathy in 27,805 children, adolescents, and adults with type 1 diabetes: effect of diabetes duration, A1C, hypertension, dyslipidemia, diabetes onset, and sex. *Diabetes Care*. 2007 Oct;30(10):2523-8.
50. Rossing P, Hougaard P, Parving HH. Risk factors for development of incipient and overt diabetic nephropathy in type 1 diabetic patients: a 10-year prospective observational study. *Diabetes Care*. 2002 May;25(5):859-64.
51. Holl RW, Grabert M, Thon A, Heinze E. Urinary excretion of albumin in adolescents with type 1 diabetes: persistent versus intermittent microalbuminuria and relationship to duration of diabetes, sex, and metabolic control. *Diabetes Care*. 1999 Sep;22(9):1555-60.
52. Svensson M, Eriksson JW, Dahlquist G. Early glycemic control, age at onset, and development of microvascular complications in childhood-onset type 1 diabetes: a population-based study in northern Sweden. *Diabetes Care*. 2004 Apr;27(4):955-62.
53. Muhlhauser I, Overmann H, Bender R, Jorgens V, Berger M. Predictors of mortality and end-stage diabetic complications in patients with Type 1 diabetes mellitus on intensified insulin therapy. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 2000 Oct;17(10):727-34.
54. Icks A, Trautner C, Haastert B, Berger M, Giani G. Blindness due to diabetes: population-based age- and sex-specific incidence rates. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 1997 Jul;14(7):571-5.
55. Broe R, Rasmussen ML, Frydkjaer-Olsen U, Olsen BS, Mortensen HB, Peto T, et al. The 16-year incidence, progression and regression of diabetic retinopathy in a young population-based Danish cohort with type 1 diabetes mellitus: The Danish cohort of pediatric diabetes 1987 (DCPD1987). *Acta diabetologica*. 2013 Nov 6.

56. Nathan DM, Zinman B, Cleary PA, Backlund JY, Genuth S, Miller R, et al. Modern-day clinical course of type 1 diabetes mellitus after 30 years' duration: the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications and Pittsburgh epidemiology of diabetes complications experience (1983-2005). *Archives of internal medicine*. 2009 Jul 27;169(14):1307-16.
57. Klein R, Klein BE, Moss SE, Cruickshanks KJ. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy: XVII. The 14-year incidence and progression of diabetic retinopathy and associated risk factors in type 1 diabetes. *Ophthalmology*. 1998 Oct;105(10):1801-15.
58. Lovestam-Adrian M, Agardh CD, Torffvit O, Agardh E. Diabetic retinopathy, visual acuity, and medical risk indicators: a continuous 10-year follow-up study in Type 1 diabetic patients under routine care. *Journal of diabetes and its complications*. 2001 Nov-Dec;15(6):287-94.
59. Porta M, Sjoelie AK, Chaturvedi N, Stevens L, Rottiers R, Veglio M, et al. Risk factors for progression to proliferative diabetic retinopathy in the EURODIAB Prospective Complications Study. *Diabetologia*. 2001 Dec;44(12):2203-9.
60. Ziegler D, Gries FA, Muhlen H, Rathmann W, Spuler M, Lessmann F. Prevalence and clinical correlates of cardiovascular autonomic and peripheral diabetic neuropathy in patients attending diabetes centers. The Diacan Multicenter Study Group. *Diabete & metabolisme*. 1993;19(1 Pt 2):143-51.
61. Bingley PJ, Bonifacio E, Mueller PW. Diabetes Antibody Standardization Program: first assay proficiency evaluation. *Diabetes*. 2003 May;52(5):1128-36.
62. Palmer JP, Asplin CM, Clemons P, Lyen K, Tatpati O, Raghu PK, et al. Insulin antibodies in insulin-dependent diabetics before insulin treatment. *Science (New York, NY)*. 1983 Dec 23;222(4630):1337-9.
63. Schlosser M, Mueller PW, Torn C, Bonifacio E, Bingley PJ. Diabetes Antibody Standardization Program: evaluation of assays for insulin autoantibodies. *Diabetologia*. 2010 Dec;53(12):2611-20.
64. Wiest-Ladenburger U, Hartmann R, Hartmann U, Berling K, Bohm BO, Richter W. Combined analysis and single-step detection of GAD65 and IA2 autoantibodies in IDDM can replace the histochemical islet cell antibody test. *Diabetes*. 1997 Apr;46(4):565-71.
65. Winter WE, Schatz DA. Autoimmune markers in diabetes. *Clinical chemistry*. 2011 Feb;57(2):168-75.
66. Dunger DB, Sperling MA, Acerini CL, Bohn DJ, Daneman D, Danne TP, et al. European Society for Paediatric Endocrinology/Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society consensus statement on diabetic ketoacidosis in children and adolescents. *Pediatrics*. 2004 Feb;113(2):e133-40.
67. Neu A, Hofer SE, Karges B, Oeverink R, Rosenbauer J, Holl RW. Ketoacidosis at diabetes onset is still frequent in children and adolescents: a multicenter analysis of 14,664 patients from 106 institutions. *Diabetes Care*. 2009 Sep;32(9):1647-8.
68. Rosenbauer J, Icks A, Giani G. Clinical characteristics and predictors of severe ketoacidosis at onset of type 1 diabetes mellitus in children in a North Rhine-Westphalian region, Germany. *Journal of pediatric endocrinology & metabolism : JPEM*. 2002 Sep-Oct;15(8):1137-45.
69. Kulzer B, Albus C, Herpertz S, Kruse J, Lange K, Lederbogen F, et al. Evidenzbasierte Leitlinie - Psychosoziales und Diabetes mellitus, Teil 1 und Teil 2. *Diabetologie* [serial on the Internet]. 2013: Available from: <http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/leitlinien/evidenzbasierte-leitlinien.html>.

70. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale Versorgungsleitlinie Diabetes. Strukturierte Schulungsprogramme - Langfassung.2012: Available from: [http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/diabetes2/dm2\\_schulung](http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/diabetes2/dm2_schulung).
71. Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG). Ernährungsempfehlungen zur Behandlung und Prävention des Diabetes mellitus2010: Available from: [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/057-001\\_S2\\_Ernaehrungsempfehlungen\\_zur\\_Behandlung\\_und\\_Praevention\\_des\\_Diabetes\\_mellitus\\_06-2010\\_06-2015.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/057-001_S2_Ernaehrungsempfehlungen_zur_Behandlung_und_Praevention_des_Diabetes_mellitus_06-2010_06-2015.pdf).
72. Arai K, Yokoyama H, Okuguchi F, Yamazaki K, Takagi H, Hirao K, et al. Association between body mass index and core components of metabolic syndrome in 1486 patients with type 1 diabetes mellitus in Japan (JDDM 13). *Endocrine journal*. 2008 Dec;55(6):1025-32.
73. Muis MJ, Bots ML, Bilo HJ, Hoogma RP, Hoekstra JB, Grobbee DE, et al. Determinants of daily insulin use in Type 1 diabetes. *Journal of diabetes and its complications*. 2006 Nov-Dec;20(6):356-60.
74. DCCT Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *The New England journal of medicine*. 1993 Sep 30;329(14):977-86.
75. Cleary PA, Orchard TJ, Genuth S, Wong ND, Detrano R, Backlund JY, et al. The effect of intensive glycemic treatment on coronary artery calcification in type 1 diabetic participants of the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study. *Diabetes*. 2006 Dec;55(12):3556-65.
76. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, Genuth SM, Lachin JM, Orchard TJ, et al. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *The New England journal of medicine*. 2005 Dec 22;353(25):2643-53.
77. Wang PH, Lau J, Chalmers TC. Meta-analysis of effects of intensive blood-glucose control on late complications of type I diabetes. *Lancet*. 1993 May 22;341(8856):1306-9.
78. White NH, Sun W, Cleary PA, Danis RP, Davis MD, Hainsworth DP, et al. Prolonged effect of intensive therapy on the risk of retinopathy complications in patients with type 1 diabetes mellitus: 10 years after the Diabetes Control and Complications Trial. *Archives of ophthalmology*. 2008 Dec;126(12):1707-15.
79. de Boer IH, Kestenbaum B, Rue TC, Steffes MW, Cleary PA, Molitch ME, et al. Insulin therapy, hyperglycemia, and hypertension in type 1 diabetes mellitus. *Archives of internal medicine*. 2008 Sep 22;168(17):1867-73.
80. Bolli GB, Kerr D, Thomas R, Torlone E, Sola-Gazagnes A, Vitacolonna E, et al. Comparison of a multiple daily insulin injection regimen (basal once-daily glargine plus mealtime lispro) and continuous subcutaneous insulin infusion (lispro) in type 1 diabetes: a randomized open parallel multicenter study. *Diabetes Care*. 2009 Jul;32(7):1170-6.
81. Fatourehchi MM, Kudva YC, Murad MH, Elamin MB, Tabini CC, Montori VM. Clinical review: Hypoglycemia with intensive insulin therapy: a systematic review and meta-analyses of randomized trials of continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2009 Mar;94(3):729-40.
82. Jeitler K, Horvath K, Berghold A, Gratzner TW, Neeser K, Pieber TR, et al. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily insulin injections in patients with diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *Diabetologia*. 2008 Jun;51(6):941-51.

83. Pickup JC, Sutton AJ. Severe hypoglycaemia and glycaemic control in Type 1 diabetes: meta-analysis of multiple daily insulin injections compared with continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 2008 Jul;25(7):765-74.
84. Retnakaran R, Hochman J, DeVries JH, Hanaire-Broutin H, Heine RJ, Melki V, et al. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections: the impact of baseline A1c. *Diabetes Care*. 2004 Nov;27(11):2590-6.
85. Lachin JM, Genuth S, Nathan DM, Zinman B, Rutledge BN. Effect of glycemic exposure on the risk of microvascular complications in the diabetes control and complications trial--revisited. *Diabetes*. 2008 Apr;57(4):995-1001.
86. Lawson ML, Gerstein HC, Tsui E, Zinman B. Effect of intensive therapy on early macrovascular disease in young individuals with type 1 diabetes. A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care*. 1999 Mar;22 Suppl 2:B35-9.
87. Stettler C, Allemann S, Juni P, Cull CA, Holman RR, Egger M, et al. Glycemic control and macrovascular disease in types 1 and 2 diabetes mellitus: Meta-analysis of randomized trials. *American heart journal*. 2006 Jul;152(1):27-38.
88. DCCT Research Group. The absence of a glycemic threshold for the development of long-term complications: the perspective of the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes*. 1996 Oct;45(10):1289-98.
89. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Kurzwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1. Abschlussbericht Version 1.0. Stand: 30.03.20072007: Available from: [https://www.iqwig.de/de/projekte\\_ergebnisse/projekte/arzneimittelbewertung/a05\\_02\\_kurzwirksame\\_insulinanaloga\\_zur\\_behandlung\\_des\\_diabetes\\_mellitus\\_typ\\_1.1195.html](https://www.iqwig.de/de/projekte_ergebnisse/projekte/arzneimittelbewertung/a05_02_kurzwirksame_insulinanaloga_zur_behandlung_des_diabetes_mellitus_typ_1.1195.html).
90. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Langwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1. Abschlussbericht: Version 1.0. Stand. 18.2.20102010: Available from: [https://www.iqwig.de/download/A05-01\\_Abschlussbericht\\_Langwirksame\\_Insulinanaloga\\_bei\\_Diabetes\\_mellitus\\_Typ\\_1.pdf](https://www.iqwig.de/download/A05-01_Abschlussbericht_Langwirksame_Insulinanaloga_bei_Diabetes_mellitus_Typ_1.pdf).
91. Ashwell SG, Bradley C, Stephens JW, Witthaus E, Home PD. Treatment satisfaction and quality of life with insulin glargine plus insulin lispro compared with NPH insulin plus unmodified human insulin in individuals with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2008 Jun;31(6):1112-7.
92. Hermansen K, Fontaine P, Kukulja KK, Peterkova V, Leth G, Gall MA. Insulin analogues (insulin detemir and insulin aspart) versus traditional human insulins (NPH insulin and regular human insulin) in basal-bolus therapy for patients with type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2004 Apr;47(4):622-9.
93. Monami M, Marchionni N, Mannucci E. Long-acting insulin analogues vs. NPH human insulin in type 1 diabetes. A meta-analysis. *Diabetes, obesity & metabolism*. 2009 Apr;11(4):372-8.
94. Mullins P, Sharplin P, Yki-Jarvinen H, Riddle MC, Haring HU. Negative binomial meta-regression analysis of combined glycosylated hemoglobin and hypoglycemia outcomes across eleven Phase III and IV studies of insulin glargine compared with neutral protamine Hagedorn insulin in type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Clinical therapeutics*. 2007 Aug;29(8):1607-19.
95. Singh SR, Ahmad F, Lal A, Yu C, Bai Z, Bennett H. Efficacy and safety of insulin analogues for the management of diabetes mellitus: a meta-analysis. *Canadian Medical Association Journal*. 2009 Feb 17;180(4):385-97.

96. Peyrot M, Barnett AH, Meneghini LF, Schumm-Draeger PM. Factors associated with injection omission/non-adherence in the Global Attitudes of Patients and Physicians in Insulin Therapy study. *Diabetes, obesity & metabolism*. 2012 Jun 21;9999(9999).
97. Coyle ME, Francis K, Chapman Y. Self-management activities in diabetes care: a systematic review. *Australian health review : a publication of the Australian Hospital Association*. 2013 Sep;37(4):513-22.
98. Leroux C, Brazeau AS, Gingras V, Desjardins K, Strychar I, Rabasa-Lhoret R. Lifestyle and Cardiometabolic Risk in Adults with Type 1 Diabetes: A Review. *Canadian journal of diabetes*. 2014 Feb;38(1):62-9.
99. Rubin RR. Adherence to pharmacologic therapy in patients with type 2 diabetes mellitus. *The American journal of medicine*. 2005 May;118 Suppl 5A:27S-34S.
100. Pitocco D, Rizzi A, Scavone G, Tanese L, Zaccardi F, Manto A, et al. Fields of application of continuous subcutaneous insulin infusion in the treatment of diabetes and implications in the use of rapid-acting insulin analogues. *Minerva endocrinologica*. 2013 Sep;38(3):321-8.
101. Borus JS, Laffel L. Adherence challenges in the management of type 1 diabetes in adolescents: prevention and intervention. *Current opinion in pediatrics*. 2010 Aug;22(4):405-11.
102. Davies MJ, Gagliardino JJ, Gray LJ, Khunti K, Mohan V, Hughes R. Real-world factors affecting adherence to insulin therapy in patients with Type 1 or Type 2 diabetes mellitus: a systematic review. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 2013 May;30(5):512-24.
103. Evans M, Jensen HH, Bøgelund M, Gundgaard J, Chubb B, Khunti K. Flexible insulin dosing improves health-related quality-of-life (HRQoL): a time trade-off survey. *Journal of medical economics*. 2013 Nov;16(11):1357-65.
104. Heise T, Nosek L, Rønn BB, Endahl L, Heinemann L, Kapitza C, et al. Lower within-subject variability of insulin detemir in comparison to NPH insulin and insulin glargine in people with type 1 diabetes. *Diabetes*. 2004 Jun;53(6):1614-20.
105. 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 & metabolism*. 2012 Sep;14(9):859-64.
106. van der Ven NC, Lubach CH, Hogenelst MH, van Iperen A, Tromp-Wever AM, Vriend A, et al. Cognitive behavioural group training (CBGT) for patients with type 1 diabetes in persistent poor glycaemic control: who do we reach? *Patient education and counseling*. 2005 Mar;56(3):313-22.
107. Amed S, Nuernberger K, McCrea P, Reimer K, Krueger H, Aydede SK, et al. Adherence to clinical practice guidelines in the management of children, youth, and young adults with type 1 diabetes--a prospective population cohort study. *The Journal of pediatrics*. 2013 Aug;163(2):543-8.
108. Kilpatrick ES, Rigby AS, Goode K, Atkin SL. Relating mean blood glucose and glucose variability to the risk of multiple episodes of hypoglycaemia in type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2007 Dec;50(12):2553-61.
109. Monnier L, Wojtusiszyn A, Colette C, Owens D. The contribution of glucose variability to asymptomatic hypoglycemia in persons with type 2 diabetes. *Diabetes technology & therapeutics*. 2011 Aug;13(8):813-8.
110. Hampson SE, Skinner TC, Hart J, Storey L, Gage H, Foxcroft D, et al. Effects of educational and psychosocial interventions for adolescents with diabetes mellitus: a systematic review. *Health technology assessment (Winchester, England)*. 2001;5(10):1-79.

111. 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.
112. 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 Educ Couns*. 2007 Sep;68(1):10-5.
113. 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.
114. 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).
115. 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).
116. 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.
117. Chico A, Vidal-Rios P, Subira M, Novials A. The continuous glucose monitoring system is useful for detecting unrecognized hypoglycemias 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.
118. Cryer PE. Hypoglycaemia: the limiting factor in the glycaemic management of Type I and Type II diabetes. *Diabetologia*. 2002 Jul;45(7):937-48.
119. Cryer PE. Preventing hypoglycaemia: what is the appropriate glucose alert value? *Diabetologia*. 2009 Jan;52(1):35-7.
120. Cryer PE, Davis SN, Shamon H. Hypoglycemia in diabetes. *Diabetes Care*. 2003 Jun;26(6):1902-12.
121. Frier BM. Defining hypoglycaemia: what level has clinical relevance? *Diabetologia*. 2009 Jan;52(1):31-4.
122. 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.
123. Kulzer B, Seitz L, Kern W. Real-world patient-reported rates of non-severe hypoglycaemic events in Germany. *Exp Clin Endocrinol Diab*. 2014;122:1-6.
124. 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.
125. Turner R, Stratton I, Horton V, Manley S, Zimmet P, Mackay IR, et al. UKPDS 25: autoantibodies to islet-cell cytoplasm and glutamic acid decarboxylase for prediction of insulin requirement in type 2 diabetes. UK Prospective Diabetes Study Group. *Lancet*. 1997 Nov 1;350(9087):1288-93.

126. Weber KK, Lohmann T, Busch K, Donati-Hirsch I, Riel R. High frequency of unrecognized hypoglycaemias in patients with Type 2 diabetes is discovered by continuous glucose monitoring. *Experimental and clinical endocrinology & diabetes : official journal, German Society of Endocrinology [and] German Diabetes Association*. 2007 Sep;115(8):491-4.
127. 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.
128. Clayton D, Woo V, Yale J-F. Clinical Practice Guidelines Hypoglycemia. *Canadian journal of diabetes*. 2013;37:S69-S71.
129. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 2008: Available from: [https://www.iqwig.de/download/A05-05A\\_AB\\_Glitazone\\_zur\\_Behandlung\\_des\\_Diabetes\\_mellitus\\_Typ\\_2.pdf](https://www.iqwig.de/download/A05-05A_AB_Glitazone_zur_Behandlung_des_Diabetes_mellitus_Typ_2.pdf).
130. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2013-B-049. 2013.
131. 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: Available from: [https://www.iqwig.de/download/A05-03\\_Abschlussbericht\\_Langwirksame\\_Insulinanaloga\\_bei\\_Diabetes\\_mellitus\\_Typ\\_2\\_V1.1.pdf](https://www.iqwig.de/download/A05-03_Abschlussbericht_Langwirksame_Insulinanaloga_bei_Diabetes_mellitus_Typ_2_V1.1.pdf).
132. 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.
133. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Linagliptin – Erneute Nutzenbewertung gemäß § 35a Absatz 5b SGB V. IQWiG - Berichte – Nr 144 [serial on the Internet]. 2012: Available from: [http://www.g-ba.de/downloads/92-975-136/2012-11-29\\_A12-11\\_Linagliptin\\_Erneute%20Nutzenbewertung%20C2%A7%2035a%20Absatz%205b%20SGB%20V.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-136/2012-11-29_A12-11_Linagliptin_Erneute%20Nutzenbewertung%20C2%A7%2035a%20Absatz%205b%20SGB%20V.pdf).
134. 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.
135. Graveling AJ, Frier BM. Hypoglycaemia: an overview. *Prim Care Diabetes*. 2009 Aug;3(3):131-9.
136. Geddes J, Schopman JE, Zammit NN, Frier BM. Prevalence of impaired awareness of hypoglycaemia in adults with Type 1 diabetes. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 2008 Apr;25(4):501-4.
137. 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 : a journal of the British Diabetic Association*. 2005 Jun;22(6):749-55.
138. 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.

139. Khunti K, Enters-Weijnen C, Geelhoed-Duijvestijn P, Forsén T, Pedersen-Bjergaard U, Moberg E, et al. P-1775 Hypoglycaemia among insulin-treated patients with diabetes: an international retrospective and prospective study of 3832 patients. International Diabetes Federation - World Diabetes Congress; Melbourne 2013.
140. Kulzer B, Seitz L, Kern W. Impact of non-severe hypoglycemic events on patient well-being and healthcare resource use (Poster PDB59). ISPOR 18th Annual International Meeting, 18-22 Mai 2013, New Orleans, USA. 2013.
141. Aagesen RM, Kristensen PL, Beck-Nielsen H, Nørgaard K, Perrild H, Christiansen JS, et al. Effect of insulin analogues on frequency of mild hypoglycaemia in patients with type 1 diabetes and recurrent severe hypoglycaemia: the prospective, controlled HypoAna trial. *Diabetologia*. 2013;56(Suppl. 1):S239.
142. Bay C, Lommer-Kristensen P, Pedersen-Bjergaard U, Tarnow L, Thorsteinsson B. Nocturnal hypoglycaemia: effect of insulin analogues compared to human insulin in type 1 diabetic patients prone to severe hypoglycaemia. *Diabetologia*. 2013;56(Suppl. 1):S239.
143. 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.
144. 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.
145. Holstein A, Egberts EH. Risk of hypoglycaemia with oral antidiabetic agents in patients with Type 2 diabetes. *Experimental and clinical endocrinology & diabetes : official journal, German Society of Endocrinology [and] German Diabetes Association*. 2003 Oct;111(7):405-14.
146. 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 : a journal of the British Diabetic Association*. 1993 Apr;10(3):231-7.
147. 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.
148. 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.
149. 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.
150. DCCT Research Group. Epidemiology of severe hypoglycemia in the diabetes control and complications trial. *The American journal of medicine*. 1991 Apr;90(4):450-9.
151. 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.
152. 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.
153. 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://diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Stellungnahmen/ICD-Kodierung_010312_Positionspapiere_DDG_DRG.pdf).

154. Amiel SA, Dixon T, Mann R, Jameson K. Hypoglycaemia in Type 2 diabetes. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 2008 Mar;25(3):245-54.
155. Vea 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.
156. UK-Hypoglycaemia Study Group. Risk of hypoglycaemia in types 1 and 2 diabetes: effects of treatment modalities and their duration. *Diabetologia*. 2007 Jun;50(6):1140-7.
157. 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.
158. Heller SR. Hypoglycaemia: Its pathophysiology in insulin treated diabetes and hypoglycaemia unawareness. *The British Journal of Diabetes and Vascular Disease*. 2011;11(Suppl. 1):6-9.
159. 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.
160. 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.
161. 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.
162. 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.
163. Allen KV, Frier BM. Nocturnal hypoglycemia: clinical manifestations and therapeutic strategies toward prevention. *Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*. 2003 Nov-Dec;9(6):530-43.
164. 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*. 2013 Aug 12.
165. Lindstrom T, Jorfeldt L, Tegler L, Arnqvist HJ. Hypoglycaemia and cardiac arrhythmias in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 1992 Jul;9(6):536-41.
166. 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.
167. Cryer PE. The barrier of hypoglycemia in diabetes. *Diabetes*. 2008 Dec;57(12):3169-76.
168. Bendtson I. Nocturnal hypoglycaemia in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Danish medical bulletin*. 1995 Jun;42(3):269-84.
169. 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 : a journal of the British Diabetic Association*. 1996 Sep;13(9):794-9.

170. 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.
171. 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).
172. 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.
173. Berlie HD, Garwood CL. Diabetes medications related to an increased risk of falls and fall-related morbidity in the elderly. *The Annals of pharmacotherapy*. 2010 Apr;44(4):712-7.
174. Runge M. Die Sturzkrankheit: Gehstörungen und Stürze im Alter als multifaktorielles Problem und allgemeinmedizinische Aufgabe. *Z Allg Med*. 2002;78:344-9.
175. Schaaf L. Erhöhtes Frakturrisiko bei Diabetikern. *MMW-Fortschr Med*. 2011;153(4):45-6.
176. BIVA e.V. Sturzprophylaxe in der Pflege2013: Available from: [http://www.biva.de/fileadmin/pdf/kostenlose\\_Downloads/Sturzprophylaxe.pdf](http://www.biva.de/fileadmin/pdf/kostenlose_Downloads/Sturzprophylaxe.pdf).
177. Ebert O. Kaum Verbote – aber arbeitsmedizinische Vorschriften. *Diabetes-Journal*. 2009;58(5):38-43.
178. diabetesDE. Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes 20142014: 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).
179. Alberti G. The DAWN (Diabetes Attitudes, Wishes and Needs) Study. *Pract Diab Int* January. 2002;19(1):22-4a.
180. Brod M, Kongso JH, Lessard S, Christensen TL. Psychological insulin resistance: patient beliefs and implications for diabetes management. *Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation*. 2009 Feb;18(1):23-32.
181. 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.
182. Gimenez M, Gilabert R, Monteagudo J, Alonso A, Casamitjana R, Pare C, et al. Repeated episodes of hypoglycemia as a potential aggravating factor for preclinical atherosclerosis in subjects with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2011 Jan;34(1):198-203.
183. Snell-Bergeon JK, Wadwa RP. Hypoglycemia, diabetes, and cardiovascular disease. *Diabetes technology & therapeutics*. 2012 Jun;14 Suppl 1:S51-8.
184. Bolognesi R, Tsiatas D, Bolognesi MG, Giumelli C. Marked sinus bradycardia and QT prolongation in a diabetic patient with severe hypoglycemia. *Journal of diabetes and its complications*. 2011 Sep-Oct;25(5):349-51.
185. Gill GV, Woodward A, Casson IF, Weston PJ. Cardiac arrhythmia and nocturnal hypoglycaemia in type 1 diabetes--the 'dead in bed' syndrome revisited. *Diabetologia*. 2009 Jan;52(1):42-5.
186. Frier BM, Schernthaner G, Heller SR. Hypoglycemia and cardiovascular risks. *Diabetes Care*. 2011 May;34 Suppl 2:S132-7.
187. Rothenbuhler A, Bibal CP, Le Fur S, Bougneres P. Effects of a controlled hypoglycaemia test on QTc in adolescents with Type 1 diabetes. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 2008 Dec;25(12):1483-5.

188. Whitmer RA, Karter AJ, Yaffe K, Quesenberry CP, Jr., Selby JV. Hypoglycemic episodes and risk of dementia in older patients with type 2 diabetes mellitus. *JAMA*. 2009 Apr 15;301(15):1565-72.
189. 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.
190. 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. *Pharmacoepidem Drug Safe*. 2011;20:626–34.
191. 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.
192. 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.
193. 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. *Journal of medical economics*. 2012;15(5):869-77.
194. Kassenärztliche Vereinigung Bayerns (KVB). Vergütungsübersicht DMP Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2 sowie Diabetesvereinbarungen gültig ab 7/20132013: Available from: [https://www.kvb.de/fileadmin/kvb/dokumente/Praxis/Neue\\_Versorgungsformen/DMP/KVB-Uebersicht-Verguetung-Diabetes.pdf](https://www.kvb.de/fileadmin/kvb/dokumente/Praxis/Neue_Versorgungsformen/DMP/KVB-Uebersicht-Verguetung-Diabetes.pdf).
195. 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.
196. 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.
197. Matza LS, Boye KS, Yurgin N, Brewster-Jordan J, Mannix S, Shorr JM, et al. Utilities and disutilities for type 2 diabetes treatment-related attributes. *Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation*. 2007 Sep;16(7):1251-65.
198. Warren E, Weatherley-Jones E, Chilcott J, Beverley C. Systematic review and economic evaluation of a long-acting insulin analogue, insulin glargine. *Health technology assessment (Winchester, England)*. 2004;8(45):iii,1-57.
199. 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.
200. 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.
201. Novo Nordisk A/S. DAWN, Diabetes - Ansichten, Wünsche und Nöte2001: Available from: [http://www.novonordisk.ch/Images/Diabetes/DAWNStudy\\_Report\\_D.pdf](http://www.novonordisk.ch/Images/Diabetes/DAWNStudy_Report_D.pdf).

202. Brettschneider H. Diabetes, Angst und Depression - Diabetiker plagt die Furcht vor Hypoglykämien und Folgeschäden. *InFo Diabetologie*. 2008;2(6):62-3.
203. Cramer JA. A systematic review of adherence with medications for diabetes. *Diabetes Care*. 2004 May;27(5):1218-24.
204. 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.
205. Lustman PJ, Anderson RJ, Freedland KE, de Groot M, Carney RM, Clouse RE. Depression and poor glycemic control: a meta-analytic review of the literature. *Diabetes Care*. 2000 Jul;23(7):934-42.
206. Randløv J, Poulsen JU. How much do forgotten insulin injections matter to hemoglobin a1c in people with diabetes? A simulation study. *Journal of diabetes science and technology*. 2008 Mar;2(2):229-35.
207. Frier BM. How hypoglycaemia can affect the life of a person with diabetes. *Diabetes/metabolism research and reviews*. 2008 Feb;24(2):87-92.
208. 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.
209. 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.
210. 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.
211. Mathieu C, Hollander P, Miranda-Palma B, Cooper J, Franek E, Russell-Jones D, et al. Efficacy and safety of insulin degludec in a flexible dosing regimen vs insulin glargine in patients with type 1 diabetes (BEGIN: Flex T1): a 26-week randomized, treat-to-target trial with a 26-week extension. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2013 Mar;98(3):1154-62.
212. 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 & metabolism*. 2013 Aug;15(8):760-6.
213. 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.
214. 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.
215. Zinman B, Philis-Tsimikas A, Cariou B, Handelsman Y, Rodbard HW, Johansen T, et al. Insulin degludec versus insulin glargine in insulin-naive patients with type 2 diabetes: a 1-year, randomized, treat-to-target trial (BEGIN Once Long). *Diabetes Care*. 2012 Dec;35(12):2464-71.

216. 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 & metabolism*. 2013 Sep;15(9):826-32.
217. 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 hypoglycaemia 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.
218. 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 & metabolism*. 2014;in print.
219. Bode BW, Buse JB, Fisher M, Garg SK, Marre M, Merker L, et al. Insulin degludec improves glycaemic control with lower nocturnal hypoglycaemia risk than insulin glargine in basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in Type 1 diabetes (BEGIN((R)) Basal-Bolus Type 1): 2-year results of a randomized clinical trial. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 2013 Nov;30(11):1293-7.
220. 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*.
221. 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.
222. 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 & metabolism*. 2013 Feb;15(2):175-84.
223. Rodbard HW, Lane W, Handelsman Y, Hobbs TM, Korsholm L, Gough SCL, editors. A reduced risk of nocturnal hypoglycaemia in patients with T1D requiring high dose basal insulin: insulin degludec vs. insulin glargine. *World Diabetes Congress; 2013 2.-6.12.2013; Melbourne*.
224. 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 and Metabolism*. 2012;7(1):9-14.
225. 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.
226. Peyrot M, Rubin RR, Kruger DF, Travis LB. Correlates of insulin injection omission. *Diabetes Care*. 2010 Feb;33(2):240-5.
227. 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 : a journal of the British Diabetic Association*. 2013 Feb;30(2):226-32.
228. 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.

229. 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. *Annals of family medicine*. 2013 May-Jun;11(3):245-50.
230. Lundkvist J, Berne C, Bolinder B, Jonsson L. The economic and quality of life impact of hypoglycemia. *The European journal of health economics : HEPAC : health economics in prevention and care*. 2005 Sep;6(3):197-202.
231. 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.
232. Gough SC, Harris S, Woo V, Davies M. Insulin degludec: overview of a novel ultra long-acting basal insulin. *Diabetes, obesity & metabolism*. 2013 Apr;15(4):301-9.
233. Michaelis D, Jutzi E, Vogt L. Epidemiology of insulin-treated diabetes mellitus in the East-German population: differences in long-term trends between incidence and prevalence rates. *Diabete & metabolisme*. 1993;19(1 Pt 2):110-5.
234. Hauner H, von Ferber L, Köster I. Prävalenz und ambulante Versorgung insulinbehandelter Diabetiker im Alter unter 40 Jahren. *Diabetologie und Stoffwechsel*. 1996;5:101-6.
235. Rosenbauer J, Icks A, Giani G. Incidence and prevalence of childhood type 1 diabetes mellitus in Germany--model-based national estimates. *Journal of pediatric endocrinology & metabolism : JPEM*. 2002 Nov-Dec;15(9):1497-504.
236. Eehalt S, Dietz K, Willasch AM, Neu A, DIARY-Group Baden-Wuerttemberg. Prediction model for the incidence and prevalence of type 1 diabetes in childhood and adolescence: evidence for a cohort-dependent increase within the next two decades in Germany. *Pediatric diabetes*. 2012 Feb;13(1):15-20.
237. Böhm B, Hoberg R, Hermann C, Graf J, Knapstein S, Koeppel R, et al. Prävalenz des Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2 in Baden-Württemberg: Eine Analyse der Versicherten der AOK Baden-Württemberg 2006-2008. *Diabetologie und Stoffwechsel*. 2010;5:P300 (Abstract).
238. Michaelis D, Jutzi E, Heinke P. 30jähriger Inzidenz- und Prävalenztrend des juvenilen Typ 1 Diabetes in der ostdeutschen Bevölkerung. *Diabetologie und Stoffwechsel*. 1993;2:245-50.
239. Neu A, Kehrner M, Hub R, Ranke MB. Incidence of IDDM in German children aged 0-14 years. A 6-year population-based study (1987-1993). *Diabetes Care*. 1997 Apr;20(4):530-3.
240. Rosenbauer J, Icks A, Giani G. Typ 1-Diabetes bei Kindern und Jugendlichen - prospektive Inzidenzstudie in der Region Düsseldorf. *Kinderärztliche Praxis*. 1998;1:15-25.
241. Rosenbauer J, Herzig P, von Kries R, Neu A, Giani G. Temporal, seasonal, and geographical incidence patterns of type I diabetes mellitus in children under 5 years of age in Germany. *Diabetologia*. 1999 Sep;42(9):1055-9.
242. 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*.
243. Lee SA, Lee WJ, Kim EH, Yu JH, Jung CH, Koh EH, et al. Progression to insulin deficiency in Korean patients with Type 2 diabetes mellitus positive for anti-GAD antibody. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 2011 Mar;28(3):319-24.
244. Maruyama T, Nakagawa T, Kasuga A, Murata M. Heterogeneity among patients with latent autoimmune diabetes in adults. *Diabetes/metabolism research and reviews*. 2011 Nov;27(8):971-4.

245. Gambelunghe G, Forini F, Laureti S, Murdolo G, Toraldo G, Santeusanio F, et al. Increased risk for endocrine autoimmunity in Italian type 2 diabetic patients with GAD65 autoantibodies. *Clinical endocrinology*. 2000 May;52(5):565-73.
246. Landin-Olsson M. Latent autoimmune diabetes in adults. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2002 Apr;958:112-6.
247. Pozzilli P, Di Mario U. Autoimmune diabetes not requiring insulin at diagnosis (latent autoimmune diabetes of the adult): definition, characterization, and potential prevention. *Diabetes Care*. 2001 Aug;24(8):1460-7.
248. Torn C, Landin-Olsson M, Ostman J, Schersten B, Arnqvist H, Blohme G, et al. Glutamic acid decarboxylase antibodies (GADA) is the most important factor for prediction of insulin therapy within 3 years in young adult diabetic patients not classified as Type 1 diabetes on clinical grounds. *Diabetes/metabolism research and reviews*. 2000 Nov-Dec;16(6):442-47.
249. Reinsch B, Zimmy S, Schatz H, Pfohl M. [Glutamic acid decarboxylase and tyrosine phosphatase-like IA-2 antibodies for diabetes classification in unselected diabetic patients]. *Medizinische Klinik (Munich)*. 2003 Feb 15;98(2):67-71.
250. Schiel R, Muller UA. GAD autoantibodies in a selection-free population of insulin-treated diabetic patients: indicator of a high prevalence of LADA? *Diabetes research and clinical practice*. 2000 Jul;49(1):33-40.
251. Ehehalt S, Neu A, Michaelis D, Heinke P, Willasch AM, Dietz K, et al. Incidence of type 1 diabetes in childhood before and after the reunification of Germany--an analysis of epidemiological data, 1960-2006. *Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes*. 2012 Sep;120(8):441-4.
252. Galler A, Stange T, Müller G, Näke A, Vogel C, Kapellen T, et al. Incidence of childhood diabetes in children aged less than 15 years and its clinical and metabolic characteristics at the time of diagnosis: data from the Childhood Diabetes Registry of Saxony, Germany. *Hormone research in paediatrics*. 2010;74(4):285-91.
253. Patterson CC, Dahlquist GG, Gyurus E, Green A, Soltesz G. Incidence trends for childhood type 1 diabetes in Europe during 1989-2003 and predicted new cases 2005-20: a multicentre prospective registration study. *Lancet*. 2009 Jun 13;373(9680):2027-33.
254. Ehehalt S, Blumenstock G, Willasch AM, Hub R, Ranke MB, Neu A, et al. Continuous rise in incidence of childhood Type 1 diabetes in Germany. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 2008 Jun;25(6):755-7.
255. Ehehalt S, Dietz K, Willasch AM, Neu A, Baden-Württemberg Diabetes Incidence Registry (DIARY) Group. Epidemiological perspectives on type 1 diabetes in childhood and adolescence in Germany: 20 years of the Baden-württemberg Diabetes Incidence Registry (DIARY). *Diabetes Care*. 2010 Feb;33(2):338-40.
256. Chillarón JJ, Flores Le-Roux JA, Benaiges D, Pedro-Botet J. Type 1 diabetes, metabolic syndrome and cardiovascular risk. *Metabolism: clinical and experimental*. 2013 Oct 24.
257. Danne T, Kaltheuner M, Koch A, Ernst S, Rathmann W, Russmann HJ, et al. Diabetes Versorgungs-Evaluation (DIVE)--eine nationale Initiative zur Qualitätssicherung in der diabetologischen Versorgung. *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946)*. 2013 May;138(18):934-9.
258. diabetesDE. Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Kindes- und Jugendalter. 2009: Available from: <http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/leitlinien/evidenzbasierte-leitlinien.html>.
259. IMS Health. Methodik des IMS<sup>®</sup> Disease Analyzers (Data on file). 2013.

260. 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.

261. Bundesministerium der Justiz. 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) Linagliptin2012: 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).

262. 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/Metformin2013: Available from: [http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1705/2013-05-02\\_AM-RL-XII\\_Saxagliptin%20Metformin\\_BAnz.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1705/2013-05-02_AM-RL-XII_Saxagliptin%20Metformin_BAnz.pdf).

263. 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)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
<b>Zu bewertende Therapie: Insulin degludec (Tresiba<sup>®</sup>)+Bolusinsulin</b>				
Insulin degludec	gesamte Zielpopulation	kontinuierlich: 1x täglich	365 Injektionen	1
Bolusinsulin	gesamte Zielpopulation	kontinuierlich: 3x täglich	1095 Injektionen	0,33
<b>Vergleichstherapie: Humaninsulin (NPH)+Bolusinsulin</b>				
Humaninsulin (NPH)	gesamte Zielpopulation	kontinuierlich: 2-3x täglich	730-1095 Injektionen	0,33-0,5
Bolusinsulin	gesamte Zielpopulation	kontinuierlich: 3x täglich	1095 Injektionen	0,33
<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<sup>®</sup>) (1, 2) und an der aktuellen S3-Leitlinie der DDG zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1 (3). Beschlüsse des G-BA zur Nutzenbewertung von Insulinen – der einzigen pharmakologischen Behandlungsmöglichkeit des T1DM – liegen bislang noch nicht vor.

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 Insulinanalogon faktisch die Kosten auf Basis eines Humaninsulin anzusetzen wären (5, 6).

Im vorliegenden Anwendungsgebiet D setzt sich die Insulintherapie aus zwei Komponenten zusammen: dem Basalinsulin und dem Bolusinsulin. Während in der zu untersuchenden Therapie Insulin degludec (als Basalinsulin) und das Bolusinsulin unterschiedliche Kosten pro Einheit verursachen, ist dies in der Vergleichstherapie nicht der Fall. Auf eine Aufspaltung der Insulinkosten der Vergleichstherapie wird daher im Weiteren verzichtet.

*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 die-*

se 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 (Tresiba®)+Bolusinsulin:			
Insulin degludec	gesamte Zielpopulation	kontinuierlich: 1x täglich	365
Bolusinsulin	gesamte Zielpopulation	kontinuierlich: 3x täglich	365
Vergleichstherapie: Humaninsulin			
Humaninsulin	gesamte Zielpopulation	kontinuierlich: 5-6x täglich	365
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.			

### 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 (Tresiba®)				
Insulin degludec	gesamte Zielpopulation	365	40 Einheiten <sup>1</sup>	DDD: 40 E. x 365=14.600 E.
Vergleichstherapie: Humaninsulin (NPH)				
Humaninsulin	gesamte Zielpopulation	365	40 I.E.	DDD: 40 I.E. x 365 x 3=43.800 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 DDDs der jeweiligen Arzneimittel aus Tabelle 3-5 wurden dem ATC-Index des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) entnommen (7). Der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient ergibt sich aufgrund der täglichen Einnahme bzw. Anwendung der Arzneimittel durch Multiplikation mit 365.

Eine eventuelle Dosisanpassung der Basal- und Bolus-Komponenten wurde hier nicht berücksichtigt, da hierzu keine ausreichenden Quellen zur Verfügung stehen.

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

Grundsätzlich entspricht der Insulinbedarf des Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 der Insulinsekretion bei Gesunden; diese ist pulsatil, d. h. diskontinuierlich, wobei sich ein basaler und ein von der Nahrungszufuhr abhängiger Anteil unterscheiden lassen (3). Der konkrete Bedarf eines Patienten richtet sich in jedem Fall nach folgenden Kriterien (8, 9):

1. Ausmaß des Insulindefizit bzw. vorhandene Restsekretion körpereigenen Insulins

2. Individuelle Insulinempfindlichkeit (abhängig etwa vom BMI, körperlicher Aktivität bzw. Inaktivität, Begleiterkrankungen und –medikation)
3. Pharmakokinetische und pharmakodynamische Eigenschaften des/der verabreichten Insulins/Insuline
4. Nahrungszufuhr, im Wesentlichen Menge der aufgenommenen Kohlehydrate

Bei Gesunden macht die basale Insulinsekretion von ca. 1 E/h in etwa 50-60% des Tagesbedarfs aus, und zusätzlich werden prandial ca. 1,5 E pro 10 g Kohlehydrat in der aufgenommenen Nahrung sezerniert (10); diese Angaben dienen für die Therapie als Richtwert, der allerdings nur bei absolutem Insulinmangel und vollkommen erhaltener Insulinempfindlichkeit zutrifft. Dies ist allerdings bei der Mehrzahl der Patienten, insbesondere bezüglich der Insulinempfindlichkeit, nicht der Fall, sodass Dosissteigerungen erforderlich werden (8, 9). Wie hoch diese ausfallen, ist von individuellen Faktoren wie Alter, Geschlecht und BMI sowie Begleiterkrankungen (v. a. Niereninsuffizienz) und Pharmakotherapien (Thiaziddiuretika, Kalziumantagonisten, Kortikosteroide) abhängig (8, 11).

In der Literatur finden sich relativ variable Angaben zum Insulinbedarf bei T1DM, und es ist wichtig, neben der verabreichten Insulinmenge auch „Erfolgskriterien“ wie glykämische Kontrolle einerseits und Hypoglykämieinzidenz andererseits zu berücksichtigen. So zeigen Daten aus der dänischen Hvidøre Studie (12) an 4.181 Patienten aus den Jahren 1995 (n=2.780) bzw. 1998 (n=2.101) einen von  $0,85 \pm 0,29$  auf  $0,98 \pm 0,32$  E/kg Körpergewicht gestiegenen Durchschnittsbedarf bei gleichzeitig deutlich und signifikant verbesserter glykämischer Kontrolle. Vor diesem Hintergrund sind Untersuchungen mit deutlich niedrigerem Insulinbedarf (z. B. 8, 11) zumindest skeptisch zu betrachten.

Das Verhältnis von Basal- und Bolusinsulin im Tagesbedarf ist naturgemäß variabel; in einer Studie an 2923 Patienten fand sich diesbezüglich bei Kombination von NPH-Insulin (Basal) und Humaninsulin (Bolus) ein Verhältnis zwischen 33/67% und 40/60%, bei der Verwendung von Analoga (Insulin glargin oder Insulin detemir mit Analog-Bolus) dagegen etwa 50/50% (13). Dies deutet darauf hin, dass infolge des stabileren Blutzuckerprofils und der niedrigeren Hypoglykämierate unter Analoga (siehe dazu Abschnitt 3.2.2.1, Seite 32ff) ein höherer Anteil des Basalinsulins bei Verwendung von Analoga möglich ist.

In einer Untersuchung an 19.482 Kindern und Jugendlichen mit Diabetes mellitus Typ 1 und ICT (14) fand sich in der ältesten Subgruppe (15- bis 20-Jährige) ein Gesamtbedarf von 0,9 E/kg und ein Basal/Bolus-Verhältnis über alle Insuline von 46/54%. In dieser Untersuchung wie auch in anderen Studien an Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen fand sich ein mit dem Alter zunehmender Insulinbedarf, der mit ca. 20 Jahren ein Plateau in der Größenordnung von 1 E/kg Körpergewicht erreicht (15). Mit weiter zunehmendem Lebensalter nimmt der Insulinbedarf möglicherweise wieder etwas ab (8).

Insgesamt reicht die Spanne der Angaben zum Insulinbedarf bei Erwachsenen in der Literatur von 0,6 – 1,0 E/kg Körpergewicht.

Um daraus den konkreten Insulinbedarf zu ermitteln, sind valide Angaben zum durchschnittlichen Körpergewicht von erwachsenen Patienten mit T1DM erforderlich. Für die deutsche erwachsene Gesamtbevölkerung gibt das Robert-Koch-Institut für das Jahr 2009 eine mittlere Körpergröße von 1,72 m und ein mittleres Gewicht von 75,6 kg an (Mikrozensus-Daten, Quelle (16)). Ergebnisse größerer populationsbasierter Kohortenstudien in Deutschland bestätigen diese Größenordnung: In der SHIP Studie fand sich für Männer ein Durchschnittsgewicht von 80 kg und bei Frauen von 66 kg, woraus sich ein Gesamt-Durchschnittsgewicht von 73 kg ergibt (17); in der MONICA/KORA Studie an 12421 Erwachsenen in Deutschland lag das durchschnittliche Körpergewicht bei 76,2 kg (18) und entsprach damit praktisch exakt den Mikrozensusdaten. In der aktuellen Studie zur Gesundheit der Erwachsenen in Deutschland (DEGS1) findet sich ein etwas höherer Mittelwert von 78 kg (Männer 85 kg, Frauen 71 kg (19)), was möglicherweise Ausdruck der auch anderenorts berichteten eher ungünstigen Entwicklung kardiovaskulärer Risikofaktoren in der Bevölkerung ist (z. B. 20).

Grundsätzlich geht nicht nur der Diabetes mellitus Typ 2, sondern auch der Diabetes mellitus Typ 1 mit einer Erhöhung des Körpergewichts einher; es ist aber methodisch problematisch, diese Erhöhung zu beziffern, da die Gewichtszunahme eng mit der Dauer der Behandlung zusammenhängt (21, 22). In Querschnittsstudien an Patienten mit T1DM fand sich ein Grenzwert zum obersten Quintil des BMI von ca.  $30 \text{ kg/m}^2$  (23, 24), was praktisch exakt den Angaben des AOK-Bundesverbandes für seine Versicherten entspricht<sup>1</sup>. Daten aus der Gesundheitsberichterstattung des Bundes (GBE) auf der Basis des Bundes-Gesundheitssurvey 1998 (BGS98) und der telefonischen Gesundheitssurveys 2002/2003 (GSTel 03) und 2003/2004 (GSTel 04) zeigen einen Anteil von 21,7% der Erwachsenen in der Gesamtbevölkerung mit einem  $\text{BMI} \geq 30$ , was den zu Menschen mit T1DM vorliegenden Angaben zum Körpergewicht fast exakt entspricht (25). Es gibt daher keine methodisch ausreichende Grundlage, ein höheres Körpergewicht von Patienten mit T1DM als Grundlage der Berechnung des Insulinbedarfs heranzuziehen.

Aus der einschlägigen Literatur zur Insulintherapie des T1DM und anthropometrischen Daten von Erwachsenen in Deutschland ergeben sich damit insgesamt folgende Annahmen zum Insulinbedarf:

- Der Gesamt-Insulinbedarf beträgt 0,6 (8, 11) bis 1 (12, 14) E/kg Körpergewicht bei adäquater glykämischer Kontrolle. Für die Kostenberechnungen wird der Median dieser Angaben, also ein Bedarf von 0,8 E/kg Körpergewicht verwendet.
- Es wird ein mittleres Körpergewicht von 76 kg bei Erwachsenen mit T1DM zugrundegelegt.
- Daraus resultiert ein typischer Insulinbedarf von 60 E/Tag.

---

<sup>1</sup> Quelle: [http://aok-gesundheitspartner.de/www.aok-gesundheitspartner.de/bund/dmp/evaluation/gesetzlich/laender/index\\_02219.html](http://aok-gesundheitspartner.de/www.aok-gesundheitspartner.de/bund/dmp/evaluation/gesetzlich/laender/index_02219.html)

- Der Gesamtbedarf verteilt sich auf Basal- und Bolusinsulin
  - bei Therapie mit Insulin degludec 50/50%;
  - bei Therapie mit Humaninsulin 40/60%.

Insgesamt gibt es keine hinreichend verlässliche Evidenz für einen systematischen Unterschied im Insulinbedarf zwischen Humaninsulin und Insulinanaloga. Neben verschiedenen Berichten über einen geringeren Verbrauch der Analoga finden sich auch gegenteilige Beobachtungen (z. B. 11), sodass für die Kostenberechnungen bezüglich des Insulinbedarfs zunächst von einem identischen Verbrauch ausgegangen wird. Klinische Studien aus dem Phase-III-Programm des pU belegen jedoch, dass unter Insulin degludec der Verbrauch geringer war als mit Insulin glargin. Diese Ergebnisse zeigten, dass im Durchschnitt insgesamt 13% weniger Einheiten des Basalinsulins benötigt wurden (26). Deshalb werden in diesem Dossier zusätzlich die Kosten unter Berücksichtigung dieses verringerten Verbrauchs dargestellt.

### **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

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

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

Insulin degludec wird vertrieben als Tresiba<sup>®</sup> 100 Einheiten/ml Injektionslösung in einem FertigPen (FlexTouch<sup>®</sup>), Tresiba<sup>®</sup> 200 Einheiten/ml in einem FertigPen (FlexTouch<sup>®</sup>) und Tresiba<sup>®</sup> 100 Einheiten/ml Injektionslösung in einer Patrone (Penfill<sup>®</sup>). Von letzterem sind 2 verschiedene Packungsgrößen verfügbar (5x 3ml und 10x 3ml). Bezogen auf die GKV-Kosten/Wirkstoffeinheit (I.E.) stellt Tresiba<sup>®</sup> 100 Einheiten/ml Injektionslösung in einer Patrone 10x3m die kostengünstigste Packung dar.

Der Apothekenverkaufspreis (AVP) von Insulin degludec (Tresiba<sup>®</sup>) 100 Einheiten/ml Injektionslösung in einer Patrone beträgt 243,66 € (27). Die gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte umfassen den fixen Apothekenabschlag in Höhe von 1,80 € (§ 130 SGB V, Abs. 1) und den Rabatt des pharmazeutischen Unternehmers (pU) (§ 130a SGB V, Abs. 1a). Dieser beträgt für Insulin degludec (Tresiba<sup>®</sup>) 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 AVP bzw. Festbetrag Humaninsulin wurde der Festbetragsliste des GKV-Spitzenverbands entnommen (Stand: 01.01.2014) (28). Die Darstellung auf Basis des Festbetrags folgt der Vorgehensweise des G-BA bei vergleichbaren Fällen (29-31).

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 € (32, 33)) 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“ (29, 34). In der Tabelle 3-3 ist der Behandlungsmodus als „kontinuierlich, 2 - 3 x täglich“ dargestellt, auch wenn die Applikationshäufigkeit bei den einzelnen Patienten abweichen kann. (34). Die getroffenen Annahmen zum durchschnittlichen jährlichen Insulinverbrauch wurden aufgrund der deutschen S3- Leitlinien und einigen größeren Studien ermittelt und sind im Abschnitt 3.3.2 (Seite 91f) dargestellt.

### 3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 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 (Tresiba®)	gesamte Zielpopulation	Blutzuckerselbstmessung	4x tägl.	1460
		HbA <sub>1c</sub> -Bestimmung	vierteljährlich	4
		Einmalnadeln	1x täglich	365
Bolusinsulin (in Kombination mit Insulin degludec)	gesamte Zielpopulation	Einmalnadeln	3x täglich	1095
Humaninsulin		Blutzuckerselbstmessung	4x tägl.	1460
		HbA <sub>1c</sub> -Bestimmung	vierteljährlich	4
		Einmalnadeln	5-6x täglich	1825 - 2190

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). Diese wird durch tägliche Blutzuckerselbstmessung des Patienten und regelmäßige (vierteljährliche) HbA<sub>1c</sub>-Bestimmung gewährleistet (35). Zusätzlich wird für die einmal tägliche Injektion (1, 2) von Insulin degludec und die 3-mal täglichen Injektionen von Bolusinsulin insgesamt 4 Einmalnadeln/Tag gebraucht.

Humaninsulin:

Die Behandlung mit Insulinen fordert eine engmaschige Überwachung des Blutzuckers. Dies wird durch 4-mal tägliche Blutzuckerselbstmessung des Patienten und regelmäßige (vierteljährliche) HbA<sub>1c</sub>-Bestimmung gewährleistet. Zusätzlich wird für die 2- bis 3-mal täglichen Injektionen des NPH-Insulins sowie die 3-mal täglichen Bolusgaben je eine Einmalnadel pro Injektion benötigt.

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 zu-

treffend, 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 €  gesamt: <b>0,259 €</b>
HbA <sub>1c</sub> - Bestimmung	EBM 32094  <b>4,00 €</b>
Einmalnadeln	1 Einmalnadel  <b>0,228 €</b>
Überprüfung der Nierenfunktion	EBM 32066  <b>0,25 €</b>
Überprüfung der Leberfunktion	Alkalische Phosphatase EBM 32068 gesamt Bilirubin EBM 32058 gamma-Glutamyl-Transferase EBM 32071 Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT/AST) EBM 32069 Glutamat-Pyruvat-Transam. (GPT/ALT) EBM 32070 Thromboplastinzeit (Plasma) EBM 32113 Albumin EBM 32435  gesamt: <b>5,25 €</b>
Blutbild	Leukozyten EBM 32036 0,25 € Thrombozyten EBM 32037 0,25 €  gesamt: <b>0,50 €</b>

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

Die Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen im Zusammenhang mit Blutzuckerselbstmessung und Insulin-Injektion (Einmalnadeln) ergeben sich aus den Änderungen der G-BA-Beschlüsse zur Zusatznutzenbewertung der Antidiabetika (35). Zugrunde gelegt sind: Blutzuckerteststreifen 12,00 €/Pck. (50 Stck.), Lanzetten 3,80 €/Pck. (200 Stck.), Einmalnadeln 22,80 €/Pck. (100 Stck.).

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 (36).

*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 (Tresiba <sup>®</sup> )+Bolusinsulin:				
Insulin degludec+Bolusinsulin	gesamte Zielpopulation	Blutzuckerselbstmessung HbA <sub>1c</sub> -Bestimmung Einmalnadeln	731,02	118.205.934,00
Vergleichstherapie: Humaninsulin:				
Humaninsulin	gesamte Zielpopulation	Blutzuckerselbstmessung HbA <sub>1c</sub> -Bestimmung Einmalnadeln	814,24 – 897,46	131.662.608,00 – 145.119.282,00

Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen wurden wie folgt berechnet: Zunächst wurde auf der Basis eines einzelnen Patienten der minimale und maximale Kostenwert/Jahr ermittelt. Dabei ergeben sich für unter der Behandlung mit Insulin degludec (Tresiba<sup>®</sup>) bzw. Humaninsulin folgende Werte:

1. Insulin degludec (Tresiba<sup>®</sup>): 1460 Blutzuckerselbstmessungen (378,14 €) + 1460 Einmalnadeln (332,88 €)+4 HbA<sub>1c</sub>-Wert Bestimmungen (16,00 €) + 4 Nierenfunktionsprüfungen (1,00 €)=**731,02 €**

## 2. Humaninsulin:

- Minimal: 1460 Blutzuckerselbstmessungen (378,14 €) + 1825 Einmalnadeln (416,10 €) + 4 HbA<sub>1c</sub>-Wert Bestimmungen (16,00 €) + 4 Nierenfunktionsprüfungen (1,00 €)=**814,24 €**
- Maximal: 1460 Blutzuckerselbstmessungen (378,14 €) + 2190 Einmalnadeln (499,32 €) + 4 HbA<sub>1c</sub>-Wert Bestimmungen (16,00 €) + 4 Nierenfunktionsprüfungen (1,00 €)=**897,46 €**

Diese Werte wurden auf volle Cent-Beträge gerundet und aus den in Tabelle 3-9 angegebenen Kombinationen entsprechend ihrer in der IMS Disease Analyzer ausgewiesenen Häufigkeit ein gewichtetes Mittel gebildet. Aus diesem Mittel wurde durch Multiplikation der Wert für die gesamte Zielpopulation errechnet.

## 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 3.2.3, 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 (Tresiba®)+Bolusinsulin:			
Insulin degludec+Bolusinsulin	gesamte Zielpopulation	1.864,71	301.523.607,00
Insulin degludec+Bolusinsulin unter Berücksichtigung einer Insulineinsparung von 13% (Basal) und 12% (Bolus)	gesamte Zielpopulation	1.720,31	278.174.127
Vergleichstherapie: Humaninsulin:			
Humaninsulin	gesamte Zielpopulation	1.410,07 – 1.493,29	228.007.672,20 – 241.464.346,20
a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-1, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-2 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.			

Zur Berechnung der Jahrestherapiekosten wurden die Jahrestherapiekosten (Jahresarzneimittelkosten Insulin + Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen) für einen Patienten bestimmt. Beispielhaft ergeben sich für einen Patienten, der mit Insulin degludec (Tresiba®) und Bolusinsulin behandelt wurde, ohne Berücksichtigung einer 13%igen Reduzierung des Basalinsulin-Bedarfs und einer 12%igen des Bolusinsulin-Bedarfs folgende Werte:

- Insulinbedarf Basalinsulin: Annahme 30 E/Tag (Gesamtbedarf 60 E/Tag, Basal/Bolus-Verhältnis 50/50%, damit 30 E Insulin degludec an 365 Tagen pro Jahr)=10.950 E/Jahr=3,65 Patronen=**835,78 €**
- Insulinbedarf Bolusinsulin: Annahme 30 E/Tag (Gesamtbedarf 60 E/Tag, Basal/Bolus-Verhältnis 50/50%, damit 30 E Bolusinsulin an 365 Tagen pro Jahr) =10.950 E/Jahr=**297,91 €**
- Zusätzliche notwendige GKV-Leistungen: **731,02 €**
- Summe: **1.864,71 €**

Berücksichtigt man die 13%ige Reduzierung des Basalinsulin-Bedarfs und eine 12%ige des Bolusinsulin-Bedarfs, so ergeben sich für die Behandlung mit Insulin degludec (Tresiba®) und Bolusinsulin folgende Behandlungskosten:

- Insulinbedarf Basalinsulin: Annahme 26,1 E/Tag (Gesamtbedarf 52.5 E/Tag, Basal/Bolus-Verhältnis 50/50%, damit 26,1 E Insulin degludec an 365 Tagen pro Jahr) =9.526,5 E/Jahr=3,18 Patronen=**727,13€**
- Insulinbedarf Bolusinsulin: Annahme 26,4 E/Tag (Gesamtbedarf 52.5 E/Tag, Basal/Bolus-Verhältnis 50/50%, damit 26,4 E Bolusinsulin an 365 Tagen pro Jahr) =9.639 E/Jahr=**262,16 €**
- Zusätzliche notwendige GKV-Leistungen: **731,02 €**
- Summe: **1720,31 €**

Alternativ kommen bei einem Patienten, der mit Humaninsulin behandelt wird, folgende Annahmen zur Anwendung:

1. Minimal:

- Insulinbedarf Basalinsulin: Annahme 24 I.E./Tag (Gesamtbedarf 60 I.E./Tag, Basal/Bolus-Verhältnis 40/60%, damit 24 I.E. NPH an 365 Tagen pro Jahr)=8760 I.E./Jahr=**238,33 €**
- Insulinbedarf Bolusinsulin: Annahme 36 I.E./Tag (Gesamtbedarf 60 I.E./Tag, Basal/Bolus-Verhältnis 40/60%, damit 36 I.E. Bolusinsulin an 365 Tagen pro Jahr)=13.140 I.E./Jahr=**357,50 €**

- Zusätzliche notwendige GKV-Leistungen: **814,24 €**
- Summe: **1.410,07 €**

## 2. Maximal:

- Insulinbedarf Basalinsulin: Annahme 24 I.E./Tag (Gesamtbedarf 60 I.E./Tag, Basal/Bolus-Verhältnis 40/60%, damit 24 I.E. NPH an 365 Tagen pro Jahr)=8760 I.E./Jahr=**238,33 €**
- Insulinbedarf Bolusinsulin: Annahme 36 I.E./Tag (Gesamtbedarf 60 I.E./Tag, Basal/Bolus-Verhältnis 40/60%, damit 36 I.E. Bolusinsulin an 365 Tagen pro Jahr)=13.140 I.E./Jahr=**357,50 €**
- Zusätzliche notwendige GKV-Leistungen: **897,46 €**
- Summe: **1.493,29 €**

### 3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

*Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

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% (37). Dies schließt sowohl Typ-1- als auch Typ-2-Diabetes-Diagnosen ein.

Abgesehen von einer möglichen Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der weiteren Bestandteile des Präparates gibt es keine Kontraindikationen gegen Insulin degludec; das Präparat kann sowohl bei älteren Patienten als auch bei Patienten mit Nieren-

funktionsstörungen angewendet 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 aufgrund unerwünschter Ereignisse selten und gegenüber der Vergleichstherapie vergleichbar (siehe Modul 4D Abschnitt 4.3.1.3.5). Aufgrund der in klinischen Studien beobachteten Abbruchraten kann eine Verminderung der behandelten Zielpopulation um ca. 2,5% 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 Pharma GmbH erwartet nach Markteinführung im Jahr 2014 eine Versorgung von ca. 1.000 in der GKV versicherten Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 mit Insulin degludec (Tresiba<sup>®</sup>). In den kommenden Jahren werden sich diese Zahlen voraussichtlich schrittweise auf rund 8.000 GKV-Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 im Jahr 2017 erhöhen (Tabelle 3-O (38)). 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: Entwicklung der Zahl der mit Insulin degludec behandelten GKV-Patienten insgesamt und im Anwendungsgebiet D (38)

Jahr	Mit Insulin degludec behandelte Patienten (Schätzung)	
	gesamt	AWG D
2014	11.000	1.000
2015	43.000	4.000
2016	65.000	6.000
2017	84.000	8.000

*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.*

Aufgrund der oben beschriebenen Abbruchraten lässt sich eine Minderung der Jahrestherapiekosten um ca. 2,5% erwarten.

Insulin degludec wird im Anwendungsgebiet D in den kommenden Jahren voraussichtlich nur einen kleinen Teil des Marktes für Insuline mit verzögerter Wirkung bedienen. Drei Jahre nach Markteinführung erwartet Novo Nordisk ca. 8.000 mit Insulin degludec behandelte Patienten im Anwendungsgebiet D (38). Dies sind weniger als 5% 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.*

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

#### **Abschnitt 3.3.1**

Die Angaben wurden der S3-Leitlinie zum Diabetes mellitus Typ 1 sowie der Fachinformation von Insulin degludec entnommen.

#### **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 1 der AOK und des Statistischen Bundesamtes sowie die Originalpublikation einiger Kohortenstudien herangezogen.

Der verminderte tatsächliche Verbrauch von Insulin degludec in den Studien zur klinischen Entwicklung wurde weiterhin zur alternativen Berechnung der Therapiekosten verwendet.

### ***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***

In diesem Abschnitt wurden 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> - 100 Einheiten/ml Injektionslösung in einer Patrone. 2013.
2. Novo Nordisk. Fachinformation Tresiba<sup>®</sup> - 100 Einheiten/ml Injektionslösung in einem Fertigpen, 200 Einheiten/ml Injektionslösung in einem Fertigpen 2013.
3. Böhm BO, Dreyer M, Fritsche A, Füchenbusch M, Götz S, Martin S. S3-Leitlinie Therapie des Typ-1-Diabetes - Version 1.0. 2011: Available from: [http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Leitlinien/Evidenzbasierte\\_Leitlinien/AktualisierungTherapieTyp1Diabetes\\_1\\_20120319\\_TL.pdf](http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Leitlinien/Evidenzbasierte_Leitlinien/AktualisierungTherapieTyp1Diabetes_1_20120319_TL.pdf).
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV, Beratungsanforderung Tresiba 2014-B-002. 2014.

5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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).
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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 [serial on the Internet]. 2010; 103: Available from: [http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1109/2010-03-18-AMR3\\_Insulinanaloge\\_Typ2\\_BAnz.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1109/2010-03-18-AMR3_Insulinanaloge_Typ2_BAnz.pdf).
7. Deutsche Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI). Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen - Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2014/2014: Available from: <http://www.dimdi.de/dynamic/de/klassi/downloadcenter/atcddd/version2014/atc-ddd-amtlich-2014.pdf>.
8. Muis MJ, Bots ML, Bilo HJ, Hoogma RP, Hoekstra JB, Grobbee DE, et al. Determinants of daily insulin use in Type 1 diabetes. Journal of diabetes and its complications. 2006 Nov-Dec;20(6):356-60.
9. Arai K, Yokoyama H, Okuguchi F, Yamazaki K, Takagi H, Hirao K, et al. Association between body mass index and core components of metabolic syndrome in 1486 patients with type 1 diabetes mellitus in Japan (JDDM 13). Endocrine journal. 2008 Dec;55(6):1025-32.
10. Waldhäusl W, Bratusch-Marrain P, Gasic S, Korn A, Nowotny P. Insulin production rate following glucose ingestion estimated by splanchnic C-peptide output in normal man. Diabetologia. 1979;17:221-7.
11. Hasslacher C, Vogt C, Raupp D, Dreyhaupt J. Insulinbedarf bei Typ-1-Diabetikern mit nachlassender Nierenfunktion: Human-Insulin versus Analog-Insulin. Deutsche medizinische Wochenschrift (1946). 2007 Nov;132(47):2500-4.
12. Danne T, Mortensen HB, Hougaard P, Lynggaard H, Aanstoot HJ, Chiarelli F, et al. Persistent differences among centers over 3 years in glycemic control and hypoglycemia in a study of 3,805 children and adolescents with type 1 diabetes from the Hvidøre Study Group. Diabetes Care. 2001 Aug;24(8):1342-7.
13. Hermansen K, Dornhorst A, Sreenan S. Observational, open-label study of type 1 and type 2 diabetes patients switching from human insulin to insulin analogue basal-bolus regimens: insights from the PREDICTIVE study. Current medical research and opinion. 2009 Nov;25(11):2601-8.
14. Knerr I, Hofer SE, Holterhus PM, Näke A, Rosenbauer J, Weitzel D, et al. Prevailing therapeutic regimes and predictive factors for prandial insulin substitution in 26 687 children and adolescents with Type 1 diabetes in Germany and Austria. Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association. 2007 Dec;24(12):1478-81.
15. Mortensen HB, Robertson KJ, Aanstoot HJ, Danne T, Holl RW, Hougaard P, et al. Insulin management and metabolic control of type 1 diabetes mellitus in childhood and adolescence in 18 countries. Hvidore Study Group on Childhood Diabetes. Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association. 1998 Sep;15(9):752-9.
16. Gesundheitsberichterstattung des Bundes (GBE-Bund). Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (Größe in m, Gewicht in kg). Gliederungsmerkmale: Jahre, Deutschland, Alter, Geschlecht 2014: Available from: [http://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/dboowasys921.xwdevkit/xwd\\_init?gbe.isgbetol/xs\\_start\\_neu/&p\\_aid=3&p\\_aid=59586093&nummer=223&p\\_sprache=D&p\\_indsp=-&p\\_aid=23653322](http://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/dboowasys921.xwdevkit/xwd_init?gbe.isgbetol/xs_start_neu/&p_aid=3&p_aid=59586093&nummer=223&p_sprache=D&p_indsp=-&p_aid=23653322).

17. Koch B, Friedrich N, Volzke H, Jorres RA, Felix SB, Ewert R, et al. Static lung volumes and airway resistance reference values in healthy adults. *Respirology* (Carlton, Vic). 2013 Jan;18(1):170-8.
18. Holzappel C, Grallert H, Huth C, Wahl S, Fischer B, Doring A, et al. Genes and lifestyle factors in obesity: results from 12,462 subjects from MONICA/KORA. *International Journal of Obesity*. 2010 Oct;34(10):1538-45.
19. Mensink GB, Schienkiewitz A, Haftenberger M, Lampert T, Ziese T, Scheidt-Nave C. Übergewicht und Adipositas in Deutschland: Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz*. 2013 May;56(5-6):786-94.
20. Prugger C, Heidrich J, Wellmann J, Dittrich R, Brand SM, Telgmann R, et al. Trends in cardiovascular risk factors among patients with coronary heart disease: results from the EUROASPIRE I, II, and III surveys in the Munster region. *Deutsches Arzteblatt international*. 2012 Apr;109(17):303-10.
21. Conway B, Miller RG, Costacou T, Fried L, Kelsey S, Evans RW, et al. Temporal patterns in overweight and obesity in Type 1 diabetes. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 2010 Apr;27(4):398-404.
22. Purnell JQ, Zinman B, Brunzell JD. The effect of excess weight gain with intensive diabetes mellitus treatment on cardiovascular disease risk factors and atherosclerosis in type 1 diabetes mellitus: results from the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study (DCCT/EDIC) study. *Circulation*. 2013 Jan 15;127(2):180-7.
23. Reindel J, Zander E, Heinke P, Kohnert KD, Allwardt C, Kerner W. Metabolisches Syndrom bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1. Auswirkungen auf das kardiovaskuläre Risikoprofil und die kardiovaskuläre Morbidität. *Herz*. 2004 Aug;29(5):463-9.
24. Schwab KO, Doerfer J, Hecker W, Grulich-Henn J, Wiemann D, Kordonouri O, et al. Spectrum and prevalence of atherogenic risk factors in 27,358 children, adolescents, and young adults with type 1 diabetes: cross-sectional data from the German diabetes documentation and quality management system (DPV). *Diabetes Care*. 2006 Feb;29(2):218-25.
25. Gesundheitsberichterstattung des Bundes (GBE-Bund). Body Mass Index (BMI) der erwachsenen Bevölkerung 2014: Available from: [http://www.gbe-bund.de/gbe10/ergebnisse.prc\\_tab?fid=8397&suchstring=&query\\_id=&sprache=D&fund\\_typ=TAB&methode=&vt=&verwandte=1&page\\_ret=0&seite=1&p\\_lfd\\_nr=2&p\\_news=&p\\_sprache=D&p\\_uid=gast&p\\_aid=59586093&hlp\\_nr=2&p\\_janein=J](http://www.gbe-bund.de/gbe10/ergebnisse.prc_tab?fid=8397&suchstring=&query_id=&sprache=D&fund_typ=TAB&methode=&vt=&verwandte=1&page_ret=0&seite=1&p_lfd_nr=2&p_news=&p_sprache=D&p_uid=gast&p_aid=59586093&hlp_nr=2&p_janein=J).
26. Bode BW, Buse JB, Fisher M, Garg SK, Marre M, Merker L, et al. Insulin degludec improves glycaemic control with lower nocturnal hypoglycaemia risk than insulin glargine in basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in Type 1 diabetes (BEGIN((R)) Basal-Bolus Type 1): 2-year results of a randomized clinical trial. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 2013 Nov;30(11):1293-7.
27. IFA Meldung Tresiba® für Lauer-Taxe Eintrag - Stand: 1.5.2014. 2014.
28. Deutsche Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI). Festbetragsarzneimittel nach § 35 SGB V sortiert nach Arzneimittelname - Stand: 01.10.2014 2014: Available from: <http://www.dimdi.de/dynamic/de/amg/festbetrage-zuzahlung/festbetrage/downloadcenter/2014/maerz/03-15/festbetrage-20140315.pdf>.
29. 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 – Lixisenatid2013: 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).

30. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2013-B-049. 2013.

31. 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 - Saxagliptin2013: 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).

32. GKV-Spitzenverband. Thema: Apothekenhonorierung2013: 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).

33. ABDA - Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände. Wertschöpfungsanteile an Arzneimittelausgaben2013: Available from: <http://www.abda.de/zwangsrabatt.html>.

34. 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 - Lixisenatid2013: 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).

35. 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 20142014: 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).

36. 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\\_20130813\\_OPMB.pdf](http://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_20130813_OPMB.pdf).

37. Bundesversicherungsamt (BVA). Anhörung des GKV-Spitzenverbandes zur Auswahl der im Risikostrukturausgleich (RSA) zu berücksichtigenden Krankheiten für das Ausgleichsjahr 2014 - Anhang 3: Zusammenfassung der Berechnungsergebnisse2012: 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).

38. 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<sup>®</sup>) ist zugelassen zur Behandlung des Diabetes mellitus bei Erwachsenen (1, 2) .

Die Fachinformation führt aus:

#### „Dosierung

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

Die Wirkstärke von Insulinaloga einschließlich Tresiba<sup>®</sup> wird in Einheiten (E) ausgedrückt. Eine (1) Einheit (E) Tresiba<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> sowohl allein, in Kombination mit oralen Antidiabetika, als auch in Kombination mit Bolusinsulin angewendet werden. Bei Diabetes mellitus Typ 1 muss Tresiba<sup>®</sup> mit kurz/schnell wirkendem Insulin kombiniert werden, um den mahlzeitenbezogenen Insulinbedarf zu decken.

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

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

*Tresiba<sup>®</sup> 100 Einheiten/ml und Tresiba<sup>®</sup> 200 Einheiten/ml*

Tresiba<sup>®</sup> 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<sup>®</sup>.

- 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® 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® 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 (≥ 65 Jahre alt)

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

#### Nieren- und Leberfunktionsstörungen

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

#### Kinder und Jugendliche

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 der Fachinformation beschrieben; eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden.

#### Art der Anwendung

Tresiba® ist nur für die subkutane Anwendung bestimmt.

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

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

Tresiba® 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 – 80 Einheiten in Schritten von 1 Einheit ab. Der Fertigpen mit 200 Einheiten/ml gibt 2 – 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 intensivierete Insulintherapie deutlich verbessert hat, können die Warnsymptome einer Hypoglykämie verändert wahrnehmen und müssen dementsprechend beraten werden. Bei Patienten mit schon lange bestehendem Diabetes mellitus verschwinden möglicherweise die üblichen Warnsymptome.

Begleiterkrankungen, insbesondere Infektionen und Fieber, erhöhen in der Regel den Insulinbedarf des Patienten. Begleiterkrankungen der Nieren, Leber oder Erkrankungen mit Einfluss auf Nebennieren, 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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 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® 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, Angstgefühl, 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® behandelt wurden, traten Reaktionen an der Injektionsstelle (einschließlich Hämatomen, Schmerzen, Hämorrhagien, Erythemen, Knötchen, Schwellungen, Verfärbungen, Juckreiz, Wärme und Ablagerungen an der Injektionsstelle) auf. Diese Reaktionen sind in der Regel leicht und vorübergehend und verschwinden normalerweise im Laufe der Behandlung.

### Kinder und Jugendliche

Tresiba® wurde bei Kindern und Jugendlichen im Alter von bis zu 18 Jahren angewendet, um die pharmakokinetischen Eigenschaften zu untersuchen (siehe Abschnitt 5.2). Die Sicherheit und Wirksamkeit bei Kindern und Jugendlichen wurden 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 AUCGIR, 0–12 Std., SS zu AUCGIR,  $\tau$ , 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 AUC<sub>Tresiba<sup>®</sup></sub>,  $\tau$ , SS und C<sub>max</sub>, 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 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 Fertigpens 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 Fnnbeschrieben:
- die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels sowie die Packungsbeilage
- Poster, die in Apotheken/diabetischen Einrichtungen angebracht werden sollen
- Patientenbroschüren.

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

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

- Hinweis, dass Tresiba in 2 Stärken erhältlich ist
- Hinweis auf wesentliche Unterschiede im Aussehen der Packungen und der Fertigungs
- 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<sup>®</sup> nicht außerhalb des Fertigungs 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 Fertigungs
- 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 bestehen keine Subgruppen mit abweichendem, therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen.

### **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 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 Tresiba (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 Pharmakovigilanz-aktivitäten	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 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.</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>

		<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 Anschwellen der Zunge und Lippen, Diarrhoe, Übelkeit, Müdigkeit und Juckreiz) und Urtikaria gemeldet.</li> </ul>

Wichtige potentielle Risiken		
<p>Medikationsfehler aufgrund von Verwechslung von Basal- und Bolusinsulin</p>	<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:</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 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 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.</li> </ul>
<p>Medikationsfehler</p>	<p>Routinepharmakovigilanz</p>	<p>Die Strategie zur Produktunterscheidung berücksichtigt</p>

<p>aufgrund von Verwechslung von unterschiedlichen Konzentrationen von Tresiba</p>	<p>(einschl. strukturierter Fragebögen zur Nachsorge) 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>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 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 Basalinsulinarzneimitteln 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: 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>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 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</li> </ul>
--	--	--

		<p>geschult ist.</p> <ul style="list-style-type: none"> <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 Plasma.</li> <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	Routinepharmakovigilanz	Fachinformation, Etikettierung und Packungsbeilage

<18 Jahren	und Phase IIIb Studie	<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> <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>
Ältere Personen (>75 Jahre) mit Diabetes mellitus Typ 1	Routinepharmakovigilanz	<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>
Behandlung in Kombination mit GLP-1	<p>Routinepharmakovigilanz</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz:</p> <p>Studie NN1250-3948:</p> <p>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>
GLP-1: Glucagon-like Peptide		

*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 ein abweichender, therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen 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-Riskmanagement-Plans, sowie des EPARs, 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> - 100 Einheiten/ml Injektionslösung in einer Patrone. 2013.
2. Novo Nordisk. Fachinformation Tresiba<sup>®</sup> - 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).