

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Insulin degludec (Tresiba®)

Novo Nordisk Pharma GmbH

Modul 3E

*Zur Behandlung des Diabetes mellitus
bei Jugendlichen und Kindern ab dem Alter von 1 Jahr*

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

Stand: 26.02.2015

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	5
Abkürzungsverzeichnis.....	6
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	15
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	29
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	53
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	60
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	61
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	62
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	65
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.....	91
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	92
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	96
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	99
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	100
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	102
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	105
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation	105
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen	117
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels	120
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	120
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	127
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	128
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	128

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	60
Tabelle 3-2: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)	62
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.....	91
Tabelle 3-7: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	93
Tabelle 3-8: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	94
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)	95
Tabelle 3-10: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	97

Zusätzliche Tabellen:

Tabelle 3-A: Zugelassenes Anwendungsgebiet und zweckmäßige Vergleichstherapie	13
Tabelle 3-B: Charakteristika des Typ 1 und Typ 2 Diabetes und des monogenetischen Diabetes bei Kindern und Jugendlichen.....	19
Tabelle 3-C: Risikofaktoren für kardiovaskuläre Komplikationen bei 33.488 Kindern und Jugendlichen mit Typ 1 Diabetes	23
Tabelle 3-D: Differentialdiagnostische Kriterien bei der Diagnosestellung des Typ 1 oder Typ 2 Diabetes	25
Tabelle 3-E: Mittlere jährliche, diabetesbedingte Kosten (ambulante und stationäre Versorgung, Insulin, Injektionszubehör einschließlich Pumpen, Material für die Blutglucose-Selbstkontrolle) bei pädiatrischen T1DM-Patienten mit und ohne diabetische Ketoazidose 36	
Tabelle 3-F: Prävalenz des Diabetes mellitus Typ 1 bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland.....	55

Tabelle 3-G: Prävalenz des Diabetes mellitus bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 1-19 Jahren in Deutschland	55
Tabelle 3-H: Inzidenz des Typ 1 Diabetes bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland im Zeitraum 1988-1995.....	56
Tabelle 3-I: Studienergebnisse zur Inzidenz des Typ 1 Diabetes bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland seit etwa 1989.....	57
Tabelle 3-J: Aktuelle Inzidenz des Diabetes mellitus bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland.....	58
Tabelle 3-K: Entwicklung der Prävalenz des Typ 1 Diabetes bei deutschen Kindern und Jugendlichen bis 15 Jahre in Deutschland.....	59
Tabelle 3-L: Suchstrategien zur Epidemiologie des Diabetes mellitus bei Kindern und Jugendlichen	64
Tabelle 3-M: Entwicklung der Zahl der mit Insulin degludec behandelten GKV-Patienten insgesamt und im Anwendungsgebiet E (21).....	100
Tabelle 3-N: Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans (4)	121

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Mittlere Serumkonzentration von Insulin detemir (A) und NPH-Insulin (B) im Tagesprofil nach Altersgruppen (Quelle: (9), Seite 3090)	15
Abbildung 3-2: Profil der Glucose-Infusionsrate, geglättet, <i>Steady state</i> -Profil im Mittel 0-24 Stunden - Insulin degludec 100 Einheiten/ml 0,6 Einheiten/kg - (98)	43
Abbildung 3-3: Simulierte mittlere Konzentrations-Zeit-Profile für Insulin degludec über 24 Stunden. <i>Steady State</i> -Profil im Mittel für Kinder, Jugendliche und Erwachsene	44
Abbildung 3-4: Reduzierung des HbA _{1c} über 52 Wochen bei Kindern und Jugendlichen mit Typ 1 Diabetes (IDeg: Insulin degludec, IDet: Insulin detemir, HbA _{1c} : Glykohämoglobin, ns: not significant).....	46

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACE	<i>Angiotensin Converting Enzyme</i>
ADA	<i>American Diabetes Association</i>
AGPD	Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Diabetologie
ALT	Alanin-Aminotransferase
AM-RL	Arzneimittel-Richtlinie
AOK	Allgemeine Ortskrankenkasse
APS2	Autoimmunpolyglanduläres Syndrom Typ 2
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATC	Anatomisch-therapeutisch-chemisch(e Klassifikation)
AUC	<i>Area under the curve</i>
AVP	Apothekenverkaufspreis
AWG	Anwendungsgebiet
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
AWMF-IMWi	Institut für medizinisches Wissensmanagement der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BÄK	Bundesärztekammer
BMI	<i>Body Mass Index</i>
BVA	Bundesversicherungsamt
BW	Baden-Württemberg
CD4	<i>Cluster of Differentiation 4</i>
CD8	<i>Cluster of Differentiation 8</i>
CHMP	<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i> (Ausschuss für Humanarzneimittel)
C _{max}	Maximaler Plasmaspiegel
CSII	<i>Continuous Subcutaneous Insulin Infusion</i> (Insulin-Pumpen-Therapie)
DCCT	<i>Diabetes Control and Complications Trial</i>
DCZ	Deutsches Cochrane Zentrum
DDD	<i>Defined Daily Dose</i>
DDG	Deutsche Diabetes Gesellschaft

Abkürzung	Bedeutung
DDR	Deutsche Demokratische Republik
diabetesDE	Deutsche Diabetes-Hilfe
DIAMOND	<i>Diabetes mondiale</i>
DIARY	Baden-Württemberg <i>Diabetes Incidence Registry</i>
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DKA	Diabetische Ketoazidose
DMP	<i>Disease-Management-Program</i>
E	Wirkstoffeinheit
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EDIC	<i>Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications</i>
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i>
ESPED	Erhebungseinheit für seltene pädiatrische Erkrankungen in Deutschland
EU	Europäische Union
EURODIAB	<i>The epidemiology and prevention of diabetes</i>
f	folgende
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GADA	Autoantikörper gegen Glutamatdecarboxylase der Betazellen
GIR	Glucose-Infusionsrate
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GLP-1	<i>Glucagon-Like Peptide-1</i>
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
HbA _{1c}	Unterfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins
HLA	<i>Human Leukocyte Antigen</i>
HRQoL	<i>Health-Related Quality of Life</i>
IA-2A	Autoantikörper gegen Tyrosinphosphatase
IAA	Insulinautoantikörper
ICA	<i>Islet cell antibody</i> (Inselzellantikörper)

Abkürzung	Bedeutung
ICT	<i>Intensified conventional (insulin) therapy</i> (intensivierte konventionelle Insulintherapie)
ID	Identifikationsnummer
IDDM	<i>Insulin-Dependent Diabetes Mellitus</i>
IDF	<i>International Diabetes Federation</i>
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ISPAD	<i>International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes</i>
IU	<i>International Unit(s)</i>
k.A.	Keine Angabe
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
KG	Körpergewicht
KHK	Koronare Herzkrankheit
KI	Konfidenzintervall
KiGGS	Kinder- und Jugendgesundheitsurvey
LADA	<i>Latent Autoimmune Diabetes in Adults</i>
MAO	Monoaminoxidase
MedDRA	<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> (Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung)
MeSH	<i>Medical subject heading</i>
MODY	<i>Maturity Onset Diabetes of the Young</i>
NPH	Neutral Protamin Hagedorn
NRW	Nordrhein-Westfalen
PSUR	<i>Periodic Safety Update Report</i>
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
RCT	<i>Randomized Controlled Trial(s)</i>
RF	Risikofaktor(en)
RKI	Robert-Koch-Institut
RMP	Risk-Management-Plan
RR	<i>Risk Ratio</i>
S3	Stufe 3
SGB	Sozialgesetzbuch
SGB V	Sozialgesetzbuch – Fünftes Buch

Abkürzung	Bedeutung
SMPG	<i>Self-Monitoring of Blood Glucose</i> (Selbstmessung der Blutglucose)
T1DM	Diabetes mellitus Typ 1
T2DM	Diabetes mellitus Typ 2
tiab	<i>Title and/or abstract</i>
U	<i>Unit</i>
USA	Vereinigte Staaten von Amerika
VK	Variationskoeffizient
ZNS	Zentralnervensystem
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 Fachinformationen des Arzneimittels - Tresiba® (Insulin degludec) legen in Abschnitt 4.1 als Anwendungsgebiete fest: „Behandlung des Diabetes mellitus bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab einem Jahr.“

Weiterhin wird in Abschnitt 4.2 „Dosierung und Art der Anwendung“ der Fachinformationen des Arzneimittels ausgeführt:

„Bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 kann Tresiba® allein oder in einer Kombination mit oralen Antidiabetika, GLP-1-Rezeptoragonisten und 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)

Die Behandlung des insulinpflichtigen Diabetes mellitus (IDDM) bei Kindern und Jugendlichen erfolgt weit überwiegend (zu über 90 %) in Form der intensivierten konventionellen Insulintherapie (ICT), und diese Modalität wird in der aktuellsten verfügbaren S3-Leitlinie (3) auch ausdrücklich empfohlen. Neben dem therapeutischen Standard der Basal-Bolus Therapie kommt dabei zunehmend auch die Insulin-Pumpen-Therapie (CSII) zur Anwendung (3).

Eine Insulin-Monotherapie bei Kindern und Jugendlichen ist nicht relevant, da grundsätzlich die ICT empfohlen wird. Darüber hinaus ist für die Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) nicht von Belang, ob Patient(inn)en mit IDDM Typ 2 zusätzlich noch eine Medikation mit oralen Antidiabetika erhalten. Weiterhin machen die Kinder und Jugendlichen mit einem IDDM Typ 2 nur einen vergleichsweise geringen Teil der insulinpflichtigen Patienten dieser Altersgruppe insgesamt aus. Bei der Schätzung dieses Anteils werden als beste verfügbare Grundlage aktuelle Annahmen der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG) und der Deutschen Diabetes Hilfe (diabetesDE) zugrunde gelegt (systematische Angaben zur Epidemiologie des Diabetes mellitus bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland finden sich im Abschnitt 3.2.3). Der „Deutsche Gesundheitsbericht 2015“ geht von 30.500 Kindern und Jugendlichen im Alter von 0-19 Jahren mit Typ 1 Diabetes und etwa 800 Kindern und Jugendlichen mit Typ 2 Diabetes aus; zur letztgenannten Zahl wird eine Dunkelziffer von weiteren 800 Patienten geschätzt (4). Aus diesen Grundannahmen resultiert ein Anteil von 0,7-1,3 % (ohne bzw. mit Einrechnung der Dunkelziffer) der Kinder und Jugendlichen mit IDDM, die einen Typ 2 Diabetes aufweisen. Gemäß der Fachinformationen des Arzneimittels – Tresiba® (Insulin degludec) und den oben genannten Gründen wird das Anwendungsgebiet „Behandlung von Kindern und Jugendlichen“ nicht nach Typ des Diabetes und eventuellen Begleitbehandlungen differenziert; dies ist auf Basis der dargelegten epidemiologischen Erkenntnisse angemessen.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für das im vorliegenden Dossier betrachtete Teilanwendungsgebiet von Insulin degludec (Tresiba®) ist in Tabelle 3-A zusammengefasst:

Tabelle 3-A: Zugelassenes Anwendungsgebiet und zweckmäßige Vergleichstherapie

Anwendungsgebiet, Kodierung im Dossier	Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^c
E	Behandlung des Diabetes mellitus bei Jugendlichen und Kindern ab dem Alter von 1 Jahr	Lang wirkendes modernes Insulin + Bolusinsulin ^a
<p>a: In den „Tragenden Gründen zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) – Insulin degludec“ vom 16. Oktober 2014 wird festgestellt, dass für „Endpunkte einer kurzfristigen Behandlung [...] eine Übertragbarkeit der Ergebnisse von Studien mit Insulinanaloga auf Humaninsulin angenommen werden [kann]“ (5)</p> <p>Quelle: (1; 2; 6)</p>		

Die Vergleichstherapie zur Kombinationstherapie von Insulin degludec (Tresiba®) mit Bolusinsulin im vorliegenden Modul 3 zum Anwendungsgebiet E sind moderne Insulinanaloga, die Novo Nordisk als ZVT betrachtet; die dieser Einschätzung zugrundeliegende Übertragbarkeit der Ergebnisse von NPH- und lang wirkenden Analoginsulinen wurde zuletzt vom G-BA in den „Tragenden Gründen zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL)“ vom 16. Oktober 2014 bestätigt (5).

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an, und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Sofern ein Beratungsprotokoll erstellt wurde, benennen Sie dieses als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ für das Anwendungsgebiet E (Behandlung des Diabetes mellitus bei Kindern und Jugendlichen) hat nicht stattgefunden. Die Übertragbarkeit der Ergebnisse aus Studien mit Insulinanaloga auf Humaninsulin, die Novo Nordisk im Nutzenbewertungsdossier zu Insulin degludec bei Erwachsenen dargelegt hat, wurde mittlerweile auch vom G-BA bestätigt (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® bei Erwachsenen auch Studien berücksichtigt werden, in denen Insulinanaloga eingesetzt wurden. Hierzu war die Übertragbarkeit der Ergebnisse aus Studien mit Insulinanaloga auf Humaninsulin darzulegen. Der G-BA hat seinerzeit Humaninsulin als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt (6).

Im G-BA-Beschluss zu Tresiba® bei Erwachsenen vom 16. Oktober 2014 (5) wurde die Übertragbarkeit der Ergebnisse von Studien mit Insulinanaloga auf Humaninsulin bezüglich kurzfristiger Endpunkte einer Behandlung bestätigt. Diese Bestätigung der Übertragbarkeit wird somit auch für die Wahl der lang wirkenden Insulinanaloga als ZVT für Insulin degludec im Anwendungsgebiet E (Behandlung des Diabetes mellitus bei Kindern und Jugendlichen) angewendet. Im vorliegenden Dossiermodul wird daher auch ein Insulinanalogon als Kostenkomparator verwendet.

Moderne Insulinanaloga sind in der Versorgungsrealität in Deutschland und weltweit besonders bei Kindern und Jugendlichen etablierte Wirkstoffe, und ihre Wirksamkeit und Sicherheit gegenüber Humaninsulin sowie untereinander wurde in zahlreichen klinischen Studien untersucht. Internationale Konsensuspapiere und Leitlinien empfehlen Insulinanaloga zur Behandlung von Typ 1 Diabetes und Typ 2 Diabetes (7) wegen des Vorteils hinsichtlich nächtlicher Hypoglykämien (8). Desweiteren wird in der S3-Leitlinie der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG) zur Behandlung des Diabetes mellitus bei Kindern und Jugendlichen auf Studienergebnisse hingewiesen, die Vorteile der modernen Insulinanaloga im Allgemeinen sowie insbesondere von Insulin detemir im Vergleich zu Humaninsulin (*Neutral Protamin Hagedorn* [NPH] Insulin) belegen (3).

Zum einen war dabei das pharmakokinetische Profil günstiger: Eine Untersuchung von Danne et al. (9) zeigte – insbesondere bei Kindern – einen wesentlich ausgeglicheneren Verlauf der Serumkonzentration von Insulin detemir gegenüber NPH-Insulin, der sich in einer signifikant niedrigeren Varianz von wichtigen pharmakokinetischen Parametern (wie der Maximalkonzentration und der Fläche unter der Konzentrationskurve) manifestiert (siehe Abbildung 3-1).

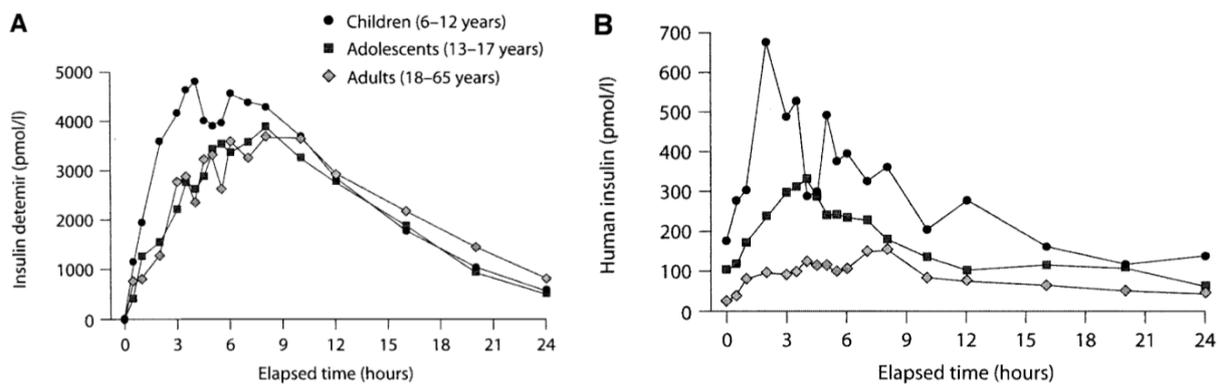


Abbildung 3-1: Mittlere Serumkonzentration von Insulin detemir (A) und NPH-Insulin (B) im Tagesprofil nach Altersgruppen (Quelle: (9), Seite 3090)

Diesbezüglich war Insulin detemir auch Insulin glargin überlegen, wobei der Unterschied weniger deutlich ausgeprägt war als gegenüber NPH-Insulin (10).

Die pharmakokinetischen Vorteile manifestieren sich dabei auch in Form einer besseren glykämischen Kontrolle mit weniger unerwünschten Wirkungen: Gegenüber NPH-Insulin gab es nach einer aktuellen Metaanalyse beim Einsatz von lang wirkenden modernen Insulinen einen signifikanten Vorteil bezüglich des HbA_{1c}-Wertes (11). Zudem zeichnete sich Insulin detemir durch eine signifikant niedrigere Blutzuckervariabilität, eine niedrigere Rate symptomatischer nächtlicher Hypoglykämien und einen günstigeren Verlauf des Körpergewichts aus (12; 13). Insulin glargin führte im Vergleich mit NPH-Insulin zu weniger Hypoglykämien und einer höheren Therapiezufriedenheit (14).

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).

Neben der Tatsache, dass moderne Insulinanaloge weltweit in der Versorgung etablierte Wirkstoffe sind, ist insbesondere aus dem vom G-BA festgestellten therapeutisch vergleichbaren Nutzen die Vergleichbarkeit von Humaninsulin und modernen 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 modernen Insulinanaloga, die Novo Nordisk als ZVT betrachtet, 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®) basieren auf den Fachinformationen des Arzneimittels – Tresiba® (Stand 01/2015) (1; 2) und dem Beratungsgespräch zu Tresiba® beim G-BA.

Nationale und internationale Leitlinien zur Behandlung des Diabetes mellitus 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 (16).

Publizierte Quellen zur Frage der Bewertung von modernen Insulinanaloga vs. NPH-Insulin für die Basalbehandlung wurden im Rahmen einer systematischen Literaturrecherche für den Abschnitt 3.2 recherchiert.

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 Pharma GmbH. Fachinformation Tresiba® - 100 Einheiten/ml Injektionslösung in einem Fertigpen. 200 Einheiten/ml Injektionslösung in einem Fertigpen. *Data on file*.
2. Novo Nordisk Pharma GmbH. Fachinformation Tresiba® - 100 Einheiten/ml Injektionslösung in einer Patrone. *Data on file*.
3. diabetesDE und Deutsche Diabetes-Gesellschaft (DDG). Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Kindes- und Jugendalter. Hrsg.: Haak T, Kellerer M. Stand: 2010. [Zuletzt geprüft am 16.02.2015]. URL: http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Leitlinien/Evidenzbasierte_Leitlinien/EBL_Kinder_salter_2010.pdf.
4. diabetesDE – Deutsche Diabetes-Hilfe. Deutscher Gesundheitsbericht - Diabetes 2015. Stand: 2015. [Zuletzt geprüft am 16.02.2015]. URL: http://www.diabetesde.org/fileadmin/users/Patientenseite/PDFs_und_TEXTE/Infomaterial/Gesundheitsbericht_2015.pdf
5. 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 – Insulin degludec. Stand: 16.10.2014. [Zuletzt geprüft am 16.02.2015]. URL: https://http://www.g-ba.de/downloads/40-268-2976/2014-10-16_AM-RL-XII_Insulin_degludec_2014-05-01-D-109_TrG.pdf.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV, Beratungsanforderung Tresiba 2014-B-002.
7. 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* [Practice Guideline Review] 2012;35(6):1364-1379.
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* [Comparative Study, Meta-Analysis, Research Support, Non-U.S. Gov't] 2005;28(4):950-955.

9. Danne T, Lüpke K, Walte K, Von Schuetz W, Gall MA. Insulin detemir is characterized by a consistent pharmacokinetic profile across age-groups in children, adolescents, and adults with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2003;26(11):3087-3092.
10. Danne T, Datz N, Endahl L, Haahr H, Nestoris C, Westergaard L *et al.* Insulin detemir is characterized by a more reproducible pharmacokinetic profile than insulin glargine in children and adolescents with type 1 diabetes: results from a randomized, double-blind, controlled trial. *Pediatr Diabetes* 2008;9(6):554-560.
11. Tricco AC, Ashoor HM, Antony J, Beyene J, Veroniki AA, Isaranuwachai W *et al.* Safety, effectiveness, and cost effectiveness of long acting versus intermediate acting insulin for patients with type 1 diabetes: systematic review and network meta-analysis. *Bmj* 2014;349:g5459.
12. Robertson KJ, Schoenle E, Gucev Z, Mordhorst L, Gall MA, Ludvigsson J. Insulin detemir compared with NPH insulin in children and adolescents with Type 1 diabetes. *Diabet Med* 2007;24(1):27-34.
13. Thalange N, Bereket A, Larsen J, Hiort LC, Peterkova V. Insulin analogues in children with Type 1 diabetes: a 52-week randomized clinical trial. *Diabet Med* 2013;30(2):216-225.
14. Thisted H, Johnsen SP, Rungby J. An update on the long-acting insulin analogue glargine. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2006;99(1):1-11.
15. Food and Drug Administration (FDA). Memorandum of Meeting Minutes, End of Phase-2 Meeting, IND 76,496 SIBA IND 73,198 SIAC.
16. Deutsches Cochrane-Zentrum. Manual Systematische Literaturrecherche für die Erstellung von Leitlinien. 1. Auflage. Deutsches Cochrane-Zentrum, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften-Institut für Medizinisches Wissensmanagement, Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin. [Zuletzt geprüft am 16.02.2015]. URL: <http://www.cochrane.de/de/webliographie-litsuche>.

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.

Bei Kindern und Jugendlichen unterscheidet man prinzipiell zwischen dem Typ 1 und Typ 2 Diabetes sowie dem monogenetischen Diabetes mellitus.

Tabelle 3-B: Charakteristika des Typ 1 und Typ 2 Diabetes und des monogenetischen Diabetes bei Kindern und Jugendlichen

Faktor	Typ 1	Typ 2	Monogenetisch
Genetik	Polygenetisch	Polygenetisch	Monogenetisch
Alter bei Manifestation	6 Monate bis junges Erwachsenenalter	Üblicherweise während der Pubertät (oder später)	Häufig nach der Pubertät (Ausnahme: Glucokinase und neonataler Diabetes)
Klinische Präsentation	Meistens akut, rasch	Variabel: von langsam, mild (oft Zufallsbefund) bis schwer	Variabel (bei Glucokinase evtl. zufällig)
Assoziation mit Autoimmunität	Ja	Nein	Nein
Assoziation mit Ketose	Häufig	Selten	Häufig bei neonatalem Diabetes, selten bei den anderen Formen
Assoziation mit Adipositas	Entsprechend der Population	Erhöhte Häufigkeit	Entsprechend der Population
Assoziation mit Acanthosis nigricans	Nein	Ja	Nein
Häufigkeit (% der Kinder und Jugendlichen mit Diabetes)	Normalerweise >90%	In den meisten Ländern <10% (Japan 60–80%)	1-4%
Elternteil mit Diabetes	2–4%	80%	90%
Quelle: (1)			

Definition und Klassifikation des Typ 1 Diabetes

Beim Typ 1 Diabetes 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 Typ 1 Diabetes macht ca. 5-10% aller Fälle mit Diabetes mellitus aus. Die Erkrankung tritt am häufigsten im Kindes- und Jugendalter auf. Der Typ 1 Diabetes ist durch eine Zerstörung der insulinproduzierenden Betazellen der Langerhans-Inseln im Pankreas charakterisiert (2). Die Betazellen wirken auch als Glucose-Sensoren und sorgen bei zu hohen 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 (3).

Man unterscheidet zwei Subtypen des Typ 1 Diabetes: Bei dem immunologisch vermittelten Typ 1 Diabetes (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 (2).

Beim idiopathischen Typ 1 Diabetes (Typ 1b) lassen sich keine Anzeichen eines Autoimmungeschehens nachweisen. Diese seltene Form des Typ 1 Diabetes kommt

mehrheitlich bei Afrikanern oder Asiaten vor, und genetische Faktoren spielen eine entscheidende Rolle. Bei Patienten, die an einem idiopathischen Typ 1 Diabetes 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 (4). 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 (5).

Ätiopathogenese des Typ 1 Diabetes

Die Ursachen für die Entstehung eines Typ 1 Diabetes sind nicht genau geklärt. So wurde lange Zeit die Initiierung eines durch CD4⁺- und CD8⁺-T-Zellen und Makrophagen gesteuerten Entzündungsprozesses durch Umweltfaktoren bei genetisch prädisponierten Patienten diskutiert, der zu einer Zerstörung der Betazellen in den Langerhans-Inseln der Bauchspeicheldrüse führt (6; 7). Dem klinisch manifesten Typ 1 Diabetes 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 (8).

Die präklinische Phase ist durch den Nachweis von Autoantikörpern im Blutserum bei noch regelhafter Blutglucosekonzentration 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), Tyrosinphosphatase (Autoantikörper gegen Tyrosinphosphatase, IA-2A) und einen spezifischen Zink-Transporter (Autoantikörper gegen den Zink-Transporter 8 der Betazellen, ZnT8) (9-11). 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 (10; 12).

Etwa 85-90 % der Erkrankten weisen eine charakteristische Assoziation der humanen Leukozytenantigene (Human Leucocyte Antigen, HLA) auf (13; 14). 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 (3; 15). 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 Typ 1 Diabetes zu erkranken. Allerdings schließt ein negativer Autoantikörperbefund die Diagnose eines Typ 1 Diabetes nicht aus. Etwa 10-15 %

der Patienten mit einem Typ 1 Diabetes weisen bei Manifestation des Diabetes keine Autoantikörper im Serum auf (16).

Der immunologische Typ 1 Diabetes kommt prinzipiell in jeder Altersstufe vor, stellt aber die häufigste Diabetesform bei Kindern und Jugendlichen dar. Es 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 (13; 14; 17; 18). Das Diabetesrisiko ist für Kinder mit einem an Diabetes erkrankten Vater dreimal größer als für Kinder mit einer an Diabetes erkrankten Mutter (19). 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 (20).

Der prädiabetische Zustand geht erst bei einem gravierenden Rückgang der funktionellen Betazellen in die klinische Manifestation des insulinpflichtigen Typ 1 Diabetes über (21; 22), bei dem der Patient für den Rest seines Lebens auf eine externe Insulinzufuhr angewiesen ist, um überleben zu können. Das Ausmaß der Betazell-Zerstörung im Rahmen des Typ 1 Diabetes ist variabel. Bei Kleinkindern und Kindern verläuft die Destruktion jedoch meist schnell, so dass die Patienten als erste Manifestation eine Ketoazidose zeigen (23-25).

Neben der diabetischen Ketoazidose kann sich die klinische Erstmanifestation des Typ 1 Diabetes als mäßige Erhöhung des Nüchternblutzuckers zeigen, die sich allerdings bei Belastungen durch Infektionen oder Stress rapide zu einer schweren Hyperglykämie und/oder Ketoazidose steigert. Zeitliche und geografische Häufungen der Typ 1 Diabetes-Inzidenz bei Kindern lassen die Beteiligung von Infektionserregern an der Ätiologie immer wahrscheinlicher werden (26-29). Als Trigger für eine Auslösung des klinisch manifesten Typ 1 Diabetes werden zahlreiche Viren wie Masern, Mumps, Röteln, Coxsackie (30; 31), der weit verbreitete Erreger der Paratuberkulose (32), aber auch eine Behandlung mit Interferonen sowie bestimmte Nahrungsbestandteile wie Gluten (33; 34) oder Kuhmilchproteine (35; 36) diskutiert.

Symptomatik und Folgeerkrankungen

Die Symptome des Typ 1 Diabetes sind unspezifisch: Starker Durst, vermehrtes Trinken, häufiger Harndrang (auch Nykturie), Gewichtsabnahme, Abgeschlagenheit und Mattigkeit sowie Leistungs- und Konzentrationsschwäche (1). In der Regel fällt der Typ 1 Diabetes durch die beschriebenen Beschwerden und Symptome auf, aber bei etwa 20 % der Kinder und Jugendlichen steht eine schwere diabetische Ketoazidose, 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 (21). Eine Reihe von Patienten entwickelt ein autoimmunpolyglanduläres Syndrom Typ 2 (APS2), d. h. neben dem Typ 1 Diabetes

entstehen weitere Autoimmunkrankheiten z. B. in Form eines Morbus Basedow, einer Hashimoto-Thyreoiditis, Zöliakie, Myasthenia gravis, perniziösen Anämie oder eines Morbus Addison (5; 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 Typ 1 Diabetes erhöhen (39). Die Makroangiopathie manifestiert sich bei Menschen mit Diabetes mellitus, meist erst nach langjährigem Krankheitsverlauf, überwiegend als koronare Herzkrankheit (KHK), periphere arterielle Verschlusskrankheit und zerebrovaskuläre Insuffizienz. Die Inzidenz der KHK liegt bei Patienten mit einem Typ 1 Diabetes 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 Typ 1 Diabetes wird mit 9 % für Männer und mit 10 % für Frauen angegeben (42). Darüber hinaus wurde in einer retrospektiven Observationsstudie (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 (21). Jedoch sind bereits in jungem Alter eine Reihe von Risikofaktoren nachweisbar, die im späteren Verlauf zur Entstehung ernsthafter Komplikationen führen.

In einer Querschnittsstudie an 33.488 deutschen und österreichischen Kindern und Jugendlichen im Alter bis zu 18 Jahren mit einem Typ 1 Diabetes wurde die Häufigkeit von fünf Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen untersucht (Dyslipidämie, Hypertonie, Adipositas, Rauchen und $HbA_{1c} \geq 7,5 \%$) (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_{1c} -Konzentration linear an (Tabelle 3-C).

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

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 _{1c} (%)	6,7±0,01	8,3±0,01	9,0±0,02	9,6±0,03	9,7±0,07
HbA _{1c} ≥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 (21).

Patienten mit einem Typ 1 Diabetes 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_{1c}-Konzentration als hauptsächlicher Risikofaktor für die Entstehung einer diabetischen Nephropathie identifiziert (39). Die Nachbeobachtung der DCCT-Studie EDIC (*Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications*) 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 Typ 1 Diabetes 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 langen Präpubertät scheint sich die Zeitspanne bis zum Auftreten einer Nephropathie zu verlängern. Eine Erklärung hierfür wurde nicht gefunden (49; 51; 52).

Die diabetische Retinopathie gilt als häufigste Erblindungsursache. Bei Patienten mit einem Diabetes mellitus ist das Erblindungsrisiko gegenüber der Allgemeinbevölkerung doppelt so hoch (53). 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 (54). Den Berechnungen von Nathan et al. (2009) zufolge beträgt das Retinopathierisiko bei einer Diabetesdauer von 30 Jahren unter intensivierter Insulintherapie 21 % (55). Als hauptsächlicher Prädiktor für die diabetische Retinopathie wurde die HbA_{1c}-Konzentration nachgewiesen (56-58).

Diabetische Neuropathien sind während der ersten fünf Erkrankungsjahre selten. Eine sensomotorische Neuropathie als größter Risikofaktor für das diabetische Fußsyndrom tritt mit zunehmender Erkrankungsdauer gehäuft auf, sodass eine mittlere Prävalenz für Patienten mit einem Typ 1 Diabetes von etwa 30 % angegeben wird (59).

Diagnostik des Typ 1 Diabetes

Der Verdacht auf einen Diabetes mellitus bei Kindern und Jugendlichen ergibt sich bei Vorliegen der unspezifischen Symptome: Starker Durst, vermehrtes Trinken, häufiger Harndrang (auch Nykturie), Gewichtsabnahme, Abgeschlagenheit und Mattigkeit sowie Leistungs- und Konzentrationsschwäche (1). Klinische Hinweise für eine bereits vorhandene ausgeprägte diabetische Stoffwechsellentgleisung beziehungsweise Ketoazidose sind neben einer deutlichen Dehydratation ein Azetongeruch der Ausatemungsluft und des Urins, Übelkeit, Erbrechen, Kopfschmerzen, abdominelle Beschwerden, Bewusstseinsstörung mit Unruhe und Angstzuständen, Kussmaul- beziehungsweise Azidoseatmung, Bewusstseinstrübung bis hin zu Bewusstlosigkeit und eventuell generalisierte hirnorganische Anfälle (1).

Das klinische Leitsymptom stellt die Hyperglykämie dar: Als Grenzwert gilt eine Nüchtern-Glucosekonzentration im Plasma von $\geq 7,0$ mmol/l (≥ 126 mg/dl) beziehungsweise beim 2-Stunden-i.v. Glucosetoleranztest von 11,1 mmol/l (≥ 200 mg/dl). Bei normalen oder verdächtig hohen Blutglucosewerten (nüchtern: Plasmaglucose 110–125 mg/dl (6,1–6,9 mmol/l), postprandiale Plasmaglucose >140 mg/dl) wird die Durchführung eines oralen und/oder eines i.v. Glucosetoleranztests empfohlen (1).

Die differentialdiagnostische Abgrenzung des Typ 1 Diabetes gegenüber dem Typ 2 Diabetes erfolgt anhand klinischer, laborchemischer und serologischer Parameter (Tabelle 3-D). Für den immunologischen Diabetes mellitus Typ 1a eignen sich prinzipiell folgende Seromarker (10; 60-63):

- 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 Typ 1 Diabetes (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 Typ 1 Diabetes 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 (64).

Tabelle 3-D: Differentialdiagnostische Kriterien bei der Diagnosestellung des Typ 1 oder Typ 2 Diabetes

	Typ 1 Diabetes*	Typ 2 Diabetes
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
<p>HLA: Humanes Leukozyten-Antigen, GADA: Autoantikörper gegen Glutamatdecarboxylase der Betazellen, ICA: Inselzellantikörper, IA-2A: Tyrosinphosphatase, IAA: Insulinautoantikörper.</p> <p>*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 GADA-Antikörpern zu empfehlen.</p> <p>Quelle: (11)</p>		

Therapieziele

Bei allen Patienten mit einem Typ 1 Diabetes ist lebenslang die Insulintherapie zum Ersatz des fehlenden körpereigenen Insulins erforderlich. Da sich der kindliche Stoffwechsel rapide verschlechtern kann, muss die Therapie sofort nach der Diagnosestellung eingeleitet werden. Die Behandlung von Kindern und Jugendlichen soll durch ein kinderdiabetologisch erfahrenes Team erfolgen und neben der Insulintherapie auch die altersadaptierte strukturierte Schulung und die psychosoziale Betreuung der Familie umfassen (65).

Als medizinische Ziele stehen bei der Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1 der Kinder und Jugendlichen im Vordergrund (1; 65).

- Die Vermeidung akuter Stoffwechsellentgleisungen, insbesondere schwere Hypoglykämie oder Ketoazidose beziehungsweise des diabetischen Komas.
- Die Prävention diabetesbedingter mikro- und makrovaskulärer Folgeerkrankungen, auch im subklinischen Stadium.
- Die Sicherstellung der normalen körperlichen Entwicklung (Längenwachstum, Gewichtszunahme, Pubertätsbeginn) und der altersentsprechenden Leistungsfähigkeit.

In Bezug auf die glykämische Kontrolle sollen individualisierte Therapieziele mit den Kindern und Jugendlichen beziehungsweise ihren Eltern vereinbart werden, die u. a. den HbA_{1c}-Wert, Blutglucosezielbereiche, Verhaltensänderungen bei risikofördernder Lebensweise und Integrationsbemühungen berücksichtigen (65). Wie bei Erwachsenen stellt die Wahl des HbA_{1c}-Zielwertes einen 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 dar (2).

Die evidenzbasierten Leitlinien zur Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Kindes- und Jugendalter (65) empfehlen für die glykämische Kontrolle: „Der angestrebte HbA_{1c}-Wert sollte <7,5 % sein, ohne dass schwerwiegende Hypoglykämien auftreten. Blutglucoseschwankungen sollten möglichst gering gehalten werden.“ Der Zielbereich für den HbA_{1c}-Wert <7,5 % entspricht einem Expertenkonsens (66). Ein HbA_{1c}-Schwellenwert, unterhalb dessen kein Risiko für Folgeerkrankungen besteht, existiert nicht (67). Zur Vermeidung mikro- und makrovaskulärer Folgekomplikationen sind deshalb möglichst niedrige (normoglykämienahe) HbA_{1c}-Werte erforderlich.

Therapie des Typ 1 Diabetes

Menschen mit Typ 1 Diabetes bedürfen langfristig einer umfassenden spezialisierten ambulanten Versorgung oder Mitbetreuung. Beim Typ 1 Diabetes 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 und Statements der Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Diabetologie (AGPD) und der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG) verwiesen.

Bei Kindern und Jugendlichen mit Typ 1 Diabetes beeinflussen folgende Faktoren die adäquate Insulinersatztherapie (68):

- Alter
- Körpergewicht
- Pubertät
- Dauer und Stadium des Diabetes
- Zustand der Injektionsstellen
- Nahrungszufuhr und -verteilung
- Körperliche Aktivität
- Tagesablauf
- Aktueller Status Blutglucose und HbA_{1c}

Therapeutische Verlaufsphasen des Typ 1 Diabetes

Aus klinisch-therapeutischer Sicht unterscheidet man die Initial-, die Remissions- und die Postremissionsphase, die durch die Restfunktion der noch vorhandenen Betazellen bestimmt werden und einen unterschiedlichen Insulinbedarf erfordern.

Die Initialphase beginnt mit der klinischen Manifestation und umfasst einige Tage, in denen in Abhängigkeit vom Zustand des Patienten bei der Diagnose ein erhöhter Insulinbedarf besteht. Als Richtwerte nennt Danne (2014b) für Kinder und Jugendliche mit

- ausgeprägter Dehydratation und Ketoazidose: 1,5-2,5 E/kg KG,
- mittelgradiger Dehydratation ohne Ketoazidose: 1,0-1,5 E/kg KG und
- geringgradiger Dehydratation: 0,5-1,0 E/kg KG.

Die Remissionsphase ist erreicht, wenn der Insulindosis-adjustierte HbA_{1c}-Wert ≤ 9 beträgt. Während dieser Phase hängt der Insulinbedarf von der Restfunktion der Betazellen ab. Bei 30-60 % der Kinder und Jugendlichen kann der Insulinbedarf für einige Zeit (ein bis sechs Monate) unter 0,5 E/kg KG liegen („partielle temporäre Remission“), und eine sehr gute glykämische Kontrolle beziehungsweise Einstellung der Insulindosierung ist leicht möglich („honeymoon“). Mit abnehmender Restfunktion der Betazellen klingt die Remissionsphase ab, und gegen deren Ende kommt es meist zu deutlichen Schwankungen des Insulinbedarfs mit häufigen Hyper- und Hypoglykämien und einer deutlich erschwerten Stoffwechseleinstellung. Insgesamt kann die Dauer der Remissionsphase zwischen wenigen Wochen und 1-2 Jahren betragen. Sie mündet aber immer und unausweichlich in die Postremissionsphase.

In der Postremissionsphase ist endogenes Insulin nicht mehr verfügbar und der Patient ist für den Rest seines Lebens auf die exogene Insulinzufuhr angewiesen. Bei Kindern und Jugendlichen wird der Insulinbedarf deutlich durch die hormonellen Schwankungen während der Pubertät beeinflusst: Wachstums-, Schilddrüsen- und Sexualhormone üben eine Insulin-antagonistische Wirkung aus, so dass während dieser Zeit der Bedarf deutlich erhöht ist. Man geht davon aus, dass die Insulin-Sensitivität in der Mitte der Pubertät um etwa 30-36 % reduziert ist (69; 70). Als Faustregel nennt Danne folgende Werte (68):

- vor der Pubertät: 0,8-1,0 E/kg KG
- während der Pubertät: Mädchen 1,0-1,3 E/kg KG, Jungen 1,1-1,4 E/kg KG, in Einzelfällen bis 2 E/kg KG
- nach der Pubertät: Mädchen <1,0 E/kg KG, Jungen \leq 1 E/kg KG
- ab etwa 20 Jahre: 0,6-0,7 E/kg KG

Als Behandlungsstandard sowohl für Erwachsene (2; 71-76) als auch für Kinder und Jugendliche (1; 65; 68; 77) mit einem Typ 1 Diabetes gilt heute die sogenannte intensivierete Insulintherapie. 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 (2). Eine andere Variante stellt die Verwendung einer Insulinpumpe dar, über die der Basalbedarf durch kontinuierliche Infusion eines kurz wirkenden Insulins und der prandiale Bedarf durch zusätzliche Insulin-Injektionen eines kurz wirkenden Insulins gedeckt wird. Die Anwendungshäufigkeit der CSII (Continuous Subcutaneous Insulin Infusion) steigt bei Kindern und Jugendlichen, besonders aber bei jüngeren Kindern, in den letzten Jahren stetig an, obwohl ein erhöhtes Risiko für das Entstehen von diabetischen Ketoazidosen nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden kann beziehungsweise in einer Reihe von Studien nachgewiesen werden konnte (39; 78-83). Da das im vorliegenden Nutzendossier zu bewertende lang wirkende Insulin degludec (Tresiba[®]) nicht für die Insulinpumpentherapie geeignet ist, soll im Folgenden hauptsächlich die Basal-Bolus Therapie durch Injektionen Berücksichtigung finden.

Zur Therapie von Menschen mit Typ 1 Diabetes können Humaninsuline (Normalinsulin oder Humaninsuline mit Verzögerungsprinzip) oder moderne Insuline (kurz oder lang wirkende) eingesetzt werden (1; 65; 68; 84-90)).

Eine Therapie (sowohl Basal-Bolus Therapie 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 Insulininjektionen 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 (91-93). Bei jüngeren

Patienten mit T1DM interferieren nicht nur der individuelle Entwicklungsstand sondern auch Umwälzungen im sozialen Umfeld und sozialer Druck mit der zeit- sowie dosisgerechten Durchführung der Plasmaglucoese-Selbstmessung und Insulininjektion (94).

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 (95). Bei der kritischen Bewertung der Evidenz zu dieser Frage darf nicht übersehen werden, dass Insulin degludec das bisher einzige Basalinsulin ist, das eine flexible 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 (96).

Insulin glargin war das erste lang wirkende Analogon, das die einmal tägliche Gabe erlaubte, und stellte diesbezüglich einen wichtigen Fortschritt in der „Anwenderfreundlichkeit“ der Basal und Basal-Bolus Therapie dar. Darüber hinaus zeigen moderne Insuline im Vergleich zu NPH-Insulin sowohl eine deutlich geringere 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 (97) Insulin degludec hat gegenüber Insulin glargin eine signifikante, 4-fach reduzierte Variabilität der Insulinspiegel, eine doppelt so lange Halbwertszeit und eine Wirkdauer von bis zu 42 Stunden (98; 99). Diese neuen Charakteristika bieten damit das Potential einer besseren „Ausdosierung“ der Insulingabe, ein Führen der Blutglucosekonzentration im unteren Normbereich ohne erhöhte Hypoglykämiegefahr und eine bis dato nicht vorstellbare Flexibilität in der zeitlichen Verteilung der Basalinsulingabe.

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 Hyperglykämien mit Ketose zur Prävention der diabetischen Ketoazidose

Die diabetische Ketoazidose ist eine gefährliche Komplikation des Diabetes mellitus. Sie ist besonders bei Kindern gefürchtet, da sie häufig spät erkannt wird und wegen der erhöhten

Empfindlichkeit des kindlichen Organismus – speziell des Zentralnervensystems – trotz intensivmedizinischer Maßnahmen zur Entstehung eines zerebralen Ödems mit resultierenden bleibenden Hirnschäden oder zum Tod führen kann (100-102). Die Ketoazidose ist die führende Todesursache bei Kindern mit Typ 1 Diabetes (103; 104). Eine kürzliche Untersuchung des nationalen schwedischen Diabetesregisters der Jahre 1998 bis 2011 zeigte, dass auch gegenwärtig akute Diabeteskomplikationen für 31,4% der Todesfälle von jungen Erwachsenen mit Typ 1 Diabetes unter 30 Jahren verantwortlich waren (105). Im Rahmen der Pathogenese der diabetischen Ketoazidose kommt einem durch Insulinmangel hervorgerufenen Anstieg der Blutglucosekonzentration (Hyperglykämie) und einer katabolen Stoffwechsellage mit Lipolyse und resultierender Bildung von Ketonkörpern (Ketose) eine zentrale Bedeutung zu. Die damit einhergehenden gegenregulatorischen Mechanismen und die begleitende Entstehung einer Azidose lösen einen sich selbst aufrechterhaltenden Kreislauf aus, der zu weiteren Dysregulierungen im Hormon-, Elektrolyt- und Flüssigkeitshaushalt führt (1; 106-111).

Hyperglykämien mit Ketose sind schwerwiegender als transiente Hyperglykämien ohne Ketose und können als Anzeichen einer bevorstehenden Ketoazidose gedeutet werden (109; 110). Aufgrund des hohen Risikos einer Progression in eine diabetische Ketoazidose ist die Vermeidung von Hyperglykämien mit Ketose daher bei der Therapie des Diabetes mellitus von großer Relevanz (66). Das IQWiG betrachtet in seiner Bewertung der kurz wirkenden modernen Insuline bei Kindern und Jugendlichen eine „durch Hyperglykämie bedingte Symptomatik“ als patientenrelevante Zielgröße (112) und kritisiert, dass Ketoazidosen in den ihm vorliegenden Studien lediglich im Rahmen der Sicherheitsauswertungen erfasst werden. In der für das vorliegende Zusatznutzendossier relevanten Studie NN1250-3561 (113-115) wurden erstmals Ketonkörper systematisch mittels Blutuntersuchungen bestimmt. Um aussagekräftige Ergebnisse zu erzielen und den Realbedingungen so nahe wie möglich zu kommen, wurden kommerziell erhältliche Bluttteststreifen verwendet, die den klinisch besonders aussagekräftigen Ketonkörper β -Hydroxybutyrat nachweisen (116-120) und die von den Kindern und Jugendlichen beziehungsweise ihren Betreuungspersonen selbstständig angewendet werden können.

3.2.2.1.1 Definition der diabetischen Ketoazidose

Unter der diabetischen Ketoazidose (DKA) versteht man eine schwerwiegende metabolische Störung, die durch die Trias Hyperglykämie, Azidose und Ketose gekennzeichnet ist und die sich in folgenden Symptomen klinisch manifestiert (65; 110):

- Dehydratation
- Tachypnoe, tiefe seufzende Atmung (Kussmaul-Atmung)
- Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen
- Verwirrung, Benommenheit, progressive Bewusstseinsstörungen bis hin zur Bewusstlosigkeit

Die Diagnose der diabetischen Ketoazidose wird mit Hilfe biochemischer Kriterien verifiziert (65; 110):

- Hyperglykämie: Blutglucose >11 mmol/l (200 mg/dl)
- Venöser pH-Wert $<7,3$ oder Bicarbonat <15 mmol/l

Ketonämie und Ketonurie Je nach Ausprägung der Azidose werden drei Schweregrade unterschieden (65; 110):

- Leicht – venöser pH $<7,3$ oder Bicarbonat <15 mmol/l
- Mäßig – venöser pH $<7,2$ oder Bicarbonat <10 mmol/l
- Schwer – venöser pH $<7,1$ oder Bicarbonat <5 mmol/l

Die diabetische Ketoazidose (DKA) zählt zu den häufigsten, gefährlichsten und kostenintensivsten akuten Komplikationen des Typ 1 Diabetes. Bei einer langsamen Zerstörung der Betazellen kann der Typ 1 Diabetes lange Zeit (Monate, Jahre) klinisch inapparent bleiben und sich erst bei einem massiven Verlust an funktionellen Betazellen (21; 22) plötzlich in Form einer lebensbedrohlichen diabetischen Ketoazidose zeigen. Eine zum Zeitpunkt der Diagnose vorhandene diabetische Ketoazidose ist ein Zeichen für eine geringe Restfunktion der Betazellen und mit einer geringeren Wahrscheinlichkeit einer späteren partiellen Remission verbunden (25; 121).

Die Inzidenz der diabetischen Ketoazidose bei der Erstmanifestation hängt in erheblichem Maße mit der Qualität der jeweiligen ärztlichen Versorgung zusammen, so dass die Angaben zur Häufigkeit weltweit zwischen 15 % und 70 % schwanken (1). Für Deutschland wird auf der Basis der Datenauswertung von 14.664 Kindern und Jugendlichen zwischen 0-18 Jahren in der DPV-Dokumentation eine seit Jahren konstante Inzidenz der diabetischen Ketoazidose bei Manifestation des T1DM von 21 % angegeben, wobei Kinder unter 5 Jahren mit 26,5 % deutlich häufiger betroffen sind (37). Es ist unklar, ob die diabetische Ketoazidose bei Manifestation ein Zeichen für eine verspätete Diabetesdiagnose oder einen besonders schweren Krankheitsverlauf darstellt (122; 123).

Eine Ketoazidose führt zu langfristig funktionellen und morphologischen Veränderungen des Gehirns, sowie verminderte Gedächtnisleistung (124). Eine diabetische Ketoazidose bei Erstmanifestation spielt für die Diabetesbehandlung naturgemäß eine untergeordnete Rolle. Gesundheitspolitisch bedeutend ist allerdings, dass jährlich etwa 900 Kinder in Deutschland eine Ketoazidose bei Diabetesmanifestation erleiden. Aufklärungsmaßnahmen sind bislang nicht in der Lage diese Häufigkeit zu reduzieren (37). Seit Anfang 2015 werden in Bayern Kinder im Alter von zwei bis fünf Jahren systematisch auf Inselautoantikörper im Blut

untersucht. Ziel ist es, Typ-1-Diabetiker früh zu erkennen, das Auftreten einer potentiell folgenreichen Ketoazidose zu verhindern und Kandidaten für präventive Interventionsstudien zu identifizieren (125). Die folgenden Ausführungen beziehen sich auf Kinder und Jugendliche mit einem bereits diagnostizierten Diabetes, bei deren lebenslanger Therapie die Vermeidung der diabetischen Ketoazidose ein vorrangiges Ziel darstellt.

Das Risiko für eine diabetische Ketoazidose bei einem bekannten Typ 1 Diabetes beträgt 1-10 % pro Patientenjahr (79; 126-128). In einer Auswertung der Patientendaten von 12.001 Kindern und Jugendlichen im Alter von 0-19 Jahren der deutschen Datenbank DPV trat im Jahr 2007 bei insgesamt 457 Patienten (3,8 %) mindestens eine diabetische Ketoazidose auf; hiervon erlitten 68 Patienten (14,9 %) zwei und mehr diabetische Ketoazidosen (129). Das Risiko für eine diabetische Ketoazidose ist erhöht bei Kindern unter 2 Jahren, Kindern und Jugendlichen mit schlechter metabolischer Kontrolle, mit vorausgegangen Episoden von diabetischer Ketoazidose, mit hohem Insulinbedarf, Mädchen während und nach der Pubertät, Kindern mit einer klinischen Depression oder anderen psychiatrischen Störungen (einschließlich Essstörungen), Kindern in schwierigen oder instabilen Familienverhältnissen, Migranten, Kindern mit erschwertem Zugang zu ärztlicher Behandlung und Insulinpumpenanwendern (109; 110; 123; 127; 130-132).

3.2.2.1.2 Pathophysiologie der diabetischen Ketoazidose

Die diabetische Ketoazidose entwickelt sich als Folge eines absoluten oder relativen Insulinmangels mit einer überschießenden Ausschüttung gegenregulatorischer Hormone (Glukagon, Katecholamine, Cortisol, Wachstumshormone) (133; 134). Zusammen genommen fördern diese hormonellen Änderungen die Glucosebildung durch Glykogenolyse und Gluconeogenese, während gleichzeitig der Abbau der Glucose herabgesetzt ist. Hieraus resultiert eine Hyperglykämie, begleitet von osmotischer Diurese, Elektrolytverlusten, Dehydratation, abnehmender glomerulärer Filtrationsleistung (die ihrerseits die Hyperglykämie weiter vorantreibt) und Hyperosmolarität. Gleichzeitig werden durch Lipolyse freie Fettsäuren bereitgestellt, durch deren Oxidation einerseits die Gluconeogenese erleichtert wird, andererseits aber auch die sogenannten Ketonkörper (Aceton, Acetoacetat, β -Hydroxybutyrat) entstehen. Hierdurch wird die Pufferkapazität des Organismus überlastet und es entsteht eine metabolische Azidose ($\text{pH} < 7,3$). Durch die voranschreitende Dehydratation, Hyperosmolarität, Azidose und Elektrolytimbalancen bildet sich in Zusammenhang mit (vergeblichen) Gegenregulationen ein Teufelskreis bis hin zur progressiven metabolischen Dekompensation (109).

Der Pathomechanismus der diabetischen Ketoazidose ist bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen grundsätzlich gleich. Jedoch bestehen bei Kindern und Jugendlichen einige Besonderheiten (109):

- Je jünger das Kind ist, desto seltener tritt die klassische Diabetes-Trias Polyurie, Polydipsie und Gewichtsverlust auf. Die Symptome einer diabetischen Ketoazidose werden häufig beispielsweise als Pneumonie oder Asthma fehlinterpretiert.

- Durch seinen höheren Grundumsatz und die größere Oberfläche im Verhältnis zum Körpergewicht reagiert der kindliche Organismus gegenüber Flüssigkeits- und Elektrolytverschiebungen besonders empfindlich.
- Bei jüngeren Kindern prädisponieren die noch nicht ausgereiften zerebralen und anderen regulatorischen Mechanismen für ein zerebrales Ödem.
- Bei Jugendlichen ist die diabetische Ketoazidose besonders häufig: etwa 5 % der Patienten sind für über 25 % aller Einweisungen wegen einer diabetische Ketoazidose verantwortlich (102).

In den Vereinigten Staaten erfolgen jährlich mehr als 196.000 Hospitalisierungen wegen eines unkontrollierten Diabetes mellitus, und bei 62 % dieser stationären Aufnahmen wird eine diabetische Ketoazidose diagnostiziert (82).

3.2.2.1.3 Ursachen der diabetischen Ketoazidose

Ein absoluter Insulinmangel wird beim neu diagnostizierten Diabetes mellitus durch die Zerstörung der Betazellen im Pankreas und beim manifesten Diabetes mellitus durch ausbleibende Insulinzufuhr verursacht. Bei bekanntem Diabetes mellitus stellt das absichtliche oder unbeabsichtigte Auslassen einer oder mehrerer Insulindosen die häufigste Ursache für ein schweres Insulindefizit mit resultierender diabetischer Ketoazidose dar (110), beispielsweise wenn der Patient im Rahmen einer Basal-Bolus Therapie die lang wirkende Komponente auslässt (110). Patienten unter Insulinpumpentherapie (CSII) entwickeln rasch eine diabetische Ketoazidose, wenn die Insulinzufuhr durch die Pumpe aus irgendeinem Grund unterbleibt (79; 135). Solche Unterbrechungen können sich unabsichtlich aufgrund von Fehlfunktionen der Pumpe (80; 83) oder Batteriefehlern, Lecks und schadhafte Kanülen sowie Benutzerfehlern ereignen (78; 83). Es kommen auch absichtliche Unterbrechungen vor, deren negative Konsequenzen unterschätzt werden: beispielsweise, um dem Kind bestimmte Aktivitäten zu ermöglichen (78). Nicht selten unterbrechen Jugendliche willentlich die Insulinzufuhr. Die Gründe reichen von einer altersbedingten Rebellion bis zu Essstörungen. Durch den Insulinmangel kommt es zur Hyperglykämie mit resultierender Glycosurie, und der Jugendliche kann zusätzliche Nahrung aufnehmen, ohne an Gewicht zuzulegen (136). Ein Consensus-Statement der europäischen Fachgesellschaften, dem die American Diabetes Association zustimmte, stellte 2007 fest, dass Anwender der kontinuierlichen subkutanen Insulin-Infusion (CSII) potenziell ein erhöhtes Risiko für das Entstehen einer diabetischen Ketoazidose mit Raten von 2,7-9,0 Episoden/100 Patientenjahre aufweisen (81). Die DCCT-Studie von 1994 stellte fest, dass die Pumpentherapie im Vergleich mit einer Injektionsbehandlung doppelt so häufig mit diabetischen Ketoazidosen einhergeht (39). Dies wurde im Jahr 2009 bestätigt (79).

In anderen Publikationen wurde jedoch kein erhöhtes Risiko beschrieben (137; 138). Hierzu ist kritisch anzumerken, dass im Hinblick auf die lebenslang erforderliche Therapie des T1DM nur solche Studien aussagekräftig sind, deren Daten unter Real life-Bedingungen gewonnen wurden, und dass sich innerhalb von Subpopulationen deutlich unterschiedliche Risikoprofile zeigen. Beispielsweise traten in einer Kohorte von 104 deutschen und österreichischen Vorschulkindern, die innerhalb von vier Wochen nach ihrer T1DM-Diagnose

mit der Insulinpumpenbehandlung begannen und engmaschig überwacht wurden, während des ersten Jahres keine diabetischen Ketoazidosen auf (137). Der Grund hierfür mag in einer sehr strengen Indikationsstellung für die Pumpenbehandlung, aber auch in einer besonders engagierten Mitarbeit der Eltern dieser sehr jungen Kinder liegen.

In einer amerikanischen Studie zeigte sich dagegen ein Anstieg der Häufigkeit diabetischer Ketoazidosen bei CSII-Anwendern mit zunehmendem Alter: Bei Patienten unter 15 Jahren wurden im Mittel etwa 10 Episoden/100 Patientenjahre verzeichnet, während es bei Patienten zwischen 15-25 Jahren 18-20 Episoden/100 Patientenjahre waren (139).

Zu einem relativen Insulinmangel kommt es, wenn die Konzentrationen der gegenregulatorischen Hormone deutlich ansteigen und die homöostatischen Mechanismen überfordern, so dass eine metabolische Dekompensation eintritt, obwohl Insulin zugeführt wird (110). Situationen, in denen ein relativer Mangel entsteht, sind beispielsweise eine Insulinresistenz und eine nicht ausreichende Insulinsubstitution bei fehlerhafter Dosierung oder mangelhaftem Ausgleich eines temporär erhöhten Insulinbedarfs: beispielsweise bei starken körperlichen Belastungen, Sepsis, Infektionen, Traumata, Magen-Darm-Erkrankungen mit Durchfall und Erbrechen sowie anderen physiologischen Stressoren, aber auch iatrogen durch hochdosierte Glucokortikoide, atypische Antipsychotika und Immunsuppressiva (140-144).

Einem relativen Insulinmangel wirkt Insulin degludec durch sein gleichförmiges, quasi zeitunabhängiges und stetes Wirkprofil besser entgegen als Vergleichsinsuline (98; 99). Es ist plausibel anzunehmen, dass dieser pharmakodynamische Unterschied sich besonders bei Kindern und Jugendlichen vorteilhaft auswirken kann, indem sich das Risiko für das Zusammentreffen einer Phase erhöhten Insulinbedarfs bei dem Jugendlichen mit einer relativen Insulinunterversorgung durch das gespritzte Basalinsulin verringert.

3.2.2.1.4 Die diabetische Ketoazidose ist die gefährlichste Komplikation des T1DM bei Kindern und Jugendlichen

Diabetesbedingte Todesfälle machen etwa 50 % aller Todesfälle bei Patienten unter 30 Jahren aus (145-147). Bei unter 20-Jährigen werden Todesfälle am häufigsten durch akute metabolische Komplikationen wie diabetische Ketoazidosen oder schwere Hypoglykämien verursacht, allerdings sind die Mortalitätsraten der diabetischen Ketoazidose mindestens dreimal so hoch wie diejenigen der schweren Hypoglykämien. In einer Kohortenstudie der British Diabetes Association gingen 54 % aller diabetesbedingten Todesfälle bei männlichen und 76 % bei weiblichen Patienten auf eine diabetische Ketoazidose zurück, während die Mortalität bei schweren Hypoglykämien nur 18 % beziehungsweise 6 % betrug (146). In der EURODIAB-Studie an 28.887 Kindern und Jugendlichen unter 15 Jahren wurden 47 Todesfälle verzeichnet, die direkt durch einen T1DM verursacht wurden: Als Todesursache wurde u. a. in 27 Fällen eine diabetische Ketoazidose und in 5 Fällen eine schwere Hypoglykämie angegeben (147).

In populationsbasierten Studien wird die Mortalitätsrate der diabetischen Ketoazidose bei Kindern mit 0,15 % bis 0,30 % angegeben (101; 103; 148).

Ein Hirnödem stellt die gefürchtetste Komplikation einer diabetischen Ketoazidose bei Kindern dar und soll für 60-90 % aller diabetesbedingten Todesfälle verantwortlich sein (100-102). Die eigentlichen Ursachen für ein zerebrales Ödem sind noch nicht vollständig geklärt. Es wurde postuliert, dass das Ödem als Folge einer zu raschen Volumensubstitution entsteht, die zu abrupten Veränderungen der Serum-Osmolalität führen (149; 150). Aufgrund neuerer Untersuchungen wird angenommen, dass die mit der diabetischen Ketoazidose einhergehende Dehydrierung und zerebrale Minderdurchblutung das Hirn schädigen (151-153) und sich diese Schädigung im Laufe der Flüssigkeitstherapie vergrößern kann (154-156). Für die letztgenannte Hypothese sprechen die Ergebnisse moderner Neuro-Imaging-Diagnostik, mit deren Hilfe gezeigt werden konnte, dass ein Hirnödem bei Kindern mit einer diabetischen Ketoazidose keine Seltenheit darstellt, sondern regelmäßig in unterschiedlicher Schwere auftritt (157-159). Demnach würde ein klinisch erkennbares zerebrales Ödem die schwerste Form eines verbreiteten Phänomens darstellen (160). Dabei spielt sowohl die verringerte Verstoffwechslung von Ketonensäuren in Gehirn und Nieren, wie auch die vermehrte Produktion durch Ketonkörpern in der Leber eine Rolle. Nach neuesten Erkenntnissen bewirkt dann die Aktivierung des Natrium-Protonen Austauschers 1 (NHE-1) als Folge der intrazellulären Azidose eine intrazelluläre Nettozunahme effektiver Osmole und kann somit zu einem Hirnödem bei Kindern mit diabetesbedingter Ketoazidose führen (111).

Vor diesem Hintergrund müssen Zahlenangaben zur Inzidenz des Hirnödems im Rahmen einer diabetischen Ketoazidose bei Kindern mit großer Vorsicht interpretiert werden, und der Vermeidung der diabetischen Ketoazidose als Verursacher von Hirnödemen sollte im Rahmen der Diabetestherapie größte Aufmerksamkeit gewidmet werden.

3.2.2.1.5 Diabetische Ketoazidosen steigern die Kosten der Diabetestherapie erheblich

Es sind nur wenige Daten zu den Kosten vorhanden, die mit akuten Komplikationen bei pädiatrischen Diabetespatienten einhergehen. In Amerika geht man bei Patienten, die unter diabetischen Ketoazidosen leiden, von doppelt so hohen Kosten aus, die hauptsächlich durch Hospitalisierungen verursacht werden (161).

In einer Auswertung der Patientendaten von 12.001 Kindern und Jugendlichen im Alter von 0-19 Jahren der deutschen Datenbank DPV wurden die Beziehungen zwischen der diabetischen Ketoazidose und den Behandlungskosten mit Hilfe von Log-Linear-Modellen untersucht. Es ergaben sich für Patienten mit diabetischen Ketoazidosen bis zu 3,6-fach höhere diabetesbedingte Kosten als für Patienten ohne diabetische Ketoazidosen. Die Hospitalisierungskosten betragen bei Patienten mit mehr als einer diabetischen Ketoazidose mehr als das Zehnfache (129).

Tabelle 3-E: Mittlere jährliche, diabetesbedingte Kosten (ambulante und stationäre Versorgung, Insulin, Injektionszubehör einschließlich Pumpen, Material für die Blutglucose-Selbstkontrolle) bei pädiatrischen T1DM-Patienten mit und ohne diabetische Ketoazidose

	Mittlere jährliche Kosten/Patient [Euro]	Kostenrate ¹	Mittlere Kosten Hospitalisierung
keine DKA	3.330 (95%-KI 3.292;3.368)	1	693
1 DKA	6.935 (95%-KI 6.627;7.244)	2.2 (95%-KI 2,1;2,3)	4.145
>1 DKA	10.728 (95%-KI 9.813;11.644)	3,6 (95%-KI 3,1;4,1)	8.092

¹adjustiert nach Alter, Geschlecht und Diabetesdauer
DKA: diabetische Ketoazidose
Quelle: (129)

3.2.2.1.6 Hyperglykämie mit Ketose zur Früherkennung der diabetischen Ketoazidose

Wegen der geschilderten Gefahren der diabetischen Ketoazidose kommt deren Früherkennung durch den Nachweis einer Hyperglykämie mit Ketose große Bedeutung zu.

Bereits die Hyperglykämie ohne Ketose stellt eine erhebliche Belastung für den Patienten dar und ist besonders bei Kindern mit Risiken behaftet. Mit Hilfe moderner bildgebender Verfahren wurden im Zusammenhang mit Hyperglykämie ZNS-Veränderungen nachgewiesen (162-166), die mit klinischen neurokognitiven Befunden übereinstimmen (167). Bei Kindern unter 5 Jahren, bei denen das Gehirn noch nicht vollständig ausgereift ist, kann eine chronische Hyperglykämie durch Behinderungen der Myelinisierung zu Störungen innerhalb der weißen Hirnsubstanz führen. Diese Entwicklung bewirkt eine größere Verletzlichkeit des Gehirns gegenüber Traumata, die sich später im Leben des Kindes ereignen, einschließlich Hypoglykämien (168). Eine Potenzierung dieses Risikos durch zusätzliche Stoffwechselbelastungen, wie beispielsweise eine Ketose oder eine Ketoazidose, ist leicht vorstellbar. Diese Erkenntnis, dass selbst bei kleinen Kindern mit Typ 1 Diabetes die langfristigen Risiken einer Hyperglykämie auch für die kognitive Entwicklung viel bedeutsamer sind als selbst schwere Hypoglykämien mit Krampfanfall, hat zu einer Absenkung des HbA1c-Zielwerts in dieser Altersgruppe im Rahmen der neuen Leitlinien der American Diabetes Association geführt (169; 170)

Während das Erkennen einer Hyperglykämie bei einer Plasmaglukosekonzentration über 11 mmol/l (200 mg/dl) mittels der ohnehin regelmäßigen Blutzuckerkontrolle durch den Patienten beziehungsweise seine Eltern oder Betreuer im Allgemeinen leicht möglich ist, bestehen hinsichtlich der Erkennung einer Ketose teilweise Schwierigkeiten.

Der Nachweis von Ketonkörpern durch den Patienten erfolgt traditionell mit Hilfe von Urinteststäbchen. Diese Sticks messen semiquantitativ den Gehalt an Acetoacetat und Aceton im Urin, indem sich über die Nitroprussid-Reaktion ein Testfeld je nach der Menge der Testsubstanz heller bis dunkler anfärbt. Die Anwendung des Urintests erfordert eine funktionierende renale Funktion sowie eine Urinprobe, deren Gewinnung bei schwer kranken Kindern zeitaufwändig oder sogar unmöglich sein kann (171). Besonders nachteilig ist aber, dass der Nitroprussidtest kein β -Hydroxybutyrat erfasst (172), welches als hauptsächlicher – und manchmal einziger – Ketonkörper an der Entstehung der diabetischen Ketoazidose beteiligt ist (116; 118). Laffel beurteilt den Urintest auf Acetoacetat und Aceton sogar als ungeeignet, da falsch positive Ergebnisse häufig seien (118).

Seit 2004 empfiehlt die ADA daher die Untersuchung des Blutes auf β -Hydroxybutyrat für die Diagnose und Verlaufskontrolle der Ketoazidose, die zudem genauer ist als die Ketonkörperbestimmung im Urin (120). Diese Untersuchung ist mittels spezieller Teststreifen, die nicht auf der Nitroprussid-Reaktion beruhen, auch *bedside* beziehungsweise durch den Patienten möglich (117). Eine Konzentration an β -Hydroxybutyrat unter 0,5 mmol/l gilt als physiologisch, und eine Ketose beziehungsweise Hyperketonämie liegt bei Werten über 1 mmol/l vor. Eine behandlungsbedürftige Ketoazidose ist bei Werten über 3 mmol/l sehr wahrscheinlich (1; 110; 173-175). Statistische Analysen zeigten, dass eine β -Hydroxybutyrat-Konzentration $>3,1$ mmol/l mit 100 % Sensitivität (95%-KI 71,1;100) und 96 % Spezifität (95%-KI 79,6;99,2) den besten Cut-off-Wert für die Diagnose einer diabetischen Ketoazidose darstellt (176).

Im Alltag sind Patienten dazu angehalten, ihre Ketonkörperkonzentration bei einem Plasmaglucosewert $>13,9$ mmol/l (250 mg/dl) zu messen. Zur Interpretation der Ergebnisse gelten folgende Empfehlungen: Im Bereich 0,6-1,5 mmol/l sollte Kontakt mit dem betreuenden Diabetesteam aufgenommen bzw. entsprechende Maßnahmen zur Stoffwechselkorrektur unternommen werden; im Bereich zwischen 1,5–3,0 mmol/l ist eine Ketoazidose wahrscheinlich, und über 3,0 mmol/l liegt der Notfall einer Ketoazidose vor (1).

In der für das vorliegende Zusatznutzendossier relevanten Studie NN1250-3561 (113-115) wurden erstmals Ketonkörper systematisch mittels Blutuntersuchungen bestimmt. Dabei wurde mit kommerziell verfügbaren Blutteststreifen die Konzentration an β -Hydroxybutyrat, dem für die diabetische Ketoazidose maßgeblichen Ketonkörper (120), erfasst. Die „Hyperglykämie mit Ketose“ wurde dabei folgendermaßen definiert:

- Hyperglykämie: Plasmaglucose $>11,1$ mmol/l (200 mg/dl)
- Ketose: β -Hydroxybutyrat $>1,5$ mmol/l (wird gemessen, wenn bei der SMPG der Plasmaglucose >14 mmol/l (250 mg/dl) beträgt)

Der Schwellenwert wurde auf eine Konzentration von 1,5 mmol/l β -Hydroxybutyrat gesetzt, was dem unteren Grenzwert für das wahrscheinliche Vorliegen einer diabetischen Ketoazidose (1) entspricht.

3.2.2.2 Verringerung von Hypoglykämien

Die Praxisleitlinie der AGPD und DDG „Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Kindes- und Jugendalter“ empfiehlt „Mit dem Kind bzw. dem Jugendlichen und seiner Familie sollen individuelle Therapieziele formuliert werden. ... Der angestrebte HbA_{1c}-Wert soll <7,5 % sein, ohne dass schwerwiegende Hypoglykämien auftreten. Blutzuckerschwankungen sollten möglichst gering gehalten werden“ (65). Die Wahl des individuellen Zielwertes sollte dabei stets als ein Kompromiss zwischen dem Risiko für Hypoglykämien und deren Folgen, dem zu erwartenden Nutzen der Risikoreduktion hinsichtlich diabetesbedingter Folgekomplikationen und der psychosozialen Situation verstanden werden.

Laut 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 Typ 1 Diabetes, wenn sie nicht rechtzeitig hinreichend behandelt werden, zu Koma, Krämpfen und sogar zum Tod führen. Dies ist ebenfalls in den Richtlinien anderer internationaler Diabetes-Organisationen wie der ISPAD reflektiert (66): Hypoglykämien stellen ein großes Hindernis zur Erreichung der glykämischen Ziele dar, und die Vermeidung, Erkennung und Behandlung von Hypoglykämien wird als wichtig hervorgehoben.

3.2.2.2.1 Definition und Formen der Hypoglykämie

Als Hypoglykämie bezeichnet man allgemein einen Abfall des Blutzuckerspiegels in einen Bereich, der für den Menschen mit Diabetes mellitus schädlich sein kann (177). Man unterscheidet zwischen schweren und nicht schweren Hypoglykämien. Bei Erwachsenen versteht man unter schweren Hypoglykämien Unterzuckerungen, die so ausgeprägt sind, dass der Patient selbst nichts mehr dagegen unternehmen kann und auf Fremdhilfe angewiesen ist (178; 179). Diese Definition ist bei Kindern und Jugendlichen problematisch, da die meisten Kinder bereits Hilfe benötigen, um eine leichte Hypoglykämie zu korrigieren. Daher wird die schwere Hypoglykämie in pädiatrischen Populationen definiert als ein Ereignis mit einer schweren Neuroglykopenie, die üblicherweise zu Anfällen oder zum Koma führt und eine parenterale Therapie (Glukagon oder intravenöse Glucose) erfordert (180). Eine nicht schwere Hypoglykämie kann durch das Kind oder den Jugendlichen selbst oder mit Hilfe der Eltern durch die Einnahme von Kohlenhydraten behoben werden (1; 177; 180).

Eine weitere Unterscheidung wird zwischen symptomatischen und asymptomatischen Hypoglykämien getroffen: Bei der symptomatischen Hypoglykämie zeigt das Kind oder der Jugendliche autonome Symptome in Form von Zitterigkeit, Schwanken, Blässe, Tachykardie, Ängstlichkeit, Schwitzen, Hunger oder Unruhe beziehungsweise nimmt die Unterzuckerung wahr. Darüber hinaus können neuroglykopenische Symptome wie Konfusion, Müdigkeit, Schwindel, Verwirrtheit, Unkoordiniertheit sowie Bewusstseinstörungen, Bewusstlosigkeit oder Krämpfe bestehen. Bei der asymptomatischen Hypoglykämie handelt es sich um eine deutliche Senkung des Blutzuckerspiegels, ohne dass der Patient Symptome einer neuroendokrinen Gegenregulation zeigt (1; 65; 177; 181). Man spricht von Hypoglykämie-

Wahrnehmungsstörungen („hypoglycaemia unawareness“), d. h. einer Unfähigkeit, die Hypoglykämiesymptome wahrzunehmen. Typischerweise tritt hierbei zuerst ein Verlust der autonomen Symptome zu Gunsten der neuroglykopenischen Symptome auf, die dann dominieren (177; 182). Die Ursachen für das Entstehen einer Wahrnehmungsstörung sind mannigfaltig und beinhalten u. a. eine oder mehrere vorausgegangene Hypoglykämien (183; 184) oder einen niedrig eingestellten Blutzuckerspiegel (185).

Auch nächtliche Hypoglykämien während des Schlafs verlaufen häufig unbemerkt und sind daher besonders gefürchtet. Ein unruhiger Schlaf, Albträume, Aufschreien/Stöhnen/Wimmern im Schlaf, Schlafwandeln, Kopfschmerzen, Mattigkeit am nächsten Morgen können unspezifische Zeichen für nächtliche Hypoglykämien sein (1). Auch ein morgendlicher Nüchtern-Blutglucosewert unter 72 mg/dl (unter 4 mmol/l) weist auf die Möglichkeit einer vorangegangenen nächtlichen Hypoglykämie hin (186).

Unabhängig von der Art der Hypoglykämie gibt es in den DGG-Leitlinien für Kinder und Jugendliche keine einheitliche Definition für einen Blutglucose-Schwellenwert, da das Auftreten von Symptomen individuell sehr unterschiedlich sein kann (65). ISPAD und ADA geben als Schwellenwert für Hypoglykämien ≤ 70 mg/dl (3,9 mmol/l) an (177; 187; 188). Im Gegensatz zu diesen Angaben setzte Novo Nordisk Pharma GmbH in den Zulassungsstudien für Insulin degludec, in Absprache mit den regulatorischen Behörden, in Studie NN1250-3561 und entsprechend in den Insulin degludec Nutzendossiers die hypoglykämische Schwelle mit 3,1 mmol/l deutlich niedriger an. Die von Novo Nordisk Pharma GmbH verwendete Definition der „bestätigten Hypoglykämie“ in den klinischen Studien gründet sich auf die medizinische Evidenz zu Hypoglykämie-Schwellenwerten und den physiologischen und kognitiven Effekten von Hypoglykämien. Basierend auf den Diagnosekriterien dieser Zulassungsstudien wird die bestätigte Hypoglykämie definiert als

- eine Episode mit Hypoglykämie-Symptomen, Bestätigung durch einen Plasmaglukosewert $< 3,1$ mmol/l (56 mg/dl), aber fehlende Kriterien für eine schwere hypoglykämische Episode,
- jede asymptomatische Messung mit einem Plasmaglukosewert $< 3,1$ mmol/l (56 mg/dl) oder
- schwere Hypoglykämie.

Im Gegensatz zur Einbeziehung asymptomatischer Hypoglykämien hat das IQWiG in seinen Abschlussberichten zu den Nutzendossiers lang wirkender moderner Insuline bei T1DM (85) und bei T2DM (189) nur symptomatische Hypoglykämien berücksichtigt. Zu symptomatischen Hypoglykämien wird ausgeführt: „Da symptomatische Hypoglykämien unmittelbar vom Patienten bemerkt werden und ihn belasten können, werden die vom pU definierten symptomatischen Hypoglykämien (schwerwiegende sowie nicht schwerwiegende symptomatische Hypoglykämien) als patientenrelevant angesehen.“ (Nutzenbewertung zu Linagliptin gemäß § 35a Absatz 5b SGB V) ((190), S. 38). Asymptomatische Hypoglykämien wurden mit der Begründung ausgeschlossen, dass sie „aufgrund der hohen Messunsicherheit

und des damit verbundenen stark erhöhten Verzerrungspotenzials ohne jede Aussagekraft“ seien ((189), S. 172; (85), S. 146).

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. Eine gewollte oder ungewollte Einflussnahme auf das Ergebnis der Plasmaglucomessung lässt sich auf einen Fehler in der Wiedergabe der Messdaten durch den Patienten beschränken, der gleichermaßen alle Patienten unabhängig von der Art der Hypoglykämie betrifft. Dies bedeutet, dass sich auch bei asymptomatischen Hypoglykämien die Validität wie bei den symptomatischen Hypoglykämien aus der Tatsache ergibt, dass sich eine Einflussnahme auf das Ergebnis der Plasmaglucomessung auf einen Fehler in der Wiedergabe der Messdaten durch den Patienten beschränken lässt. Somit können nicht schwere asymptomatische Hypoglykämien ebenfalls als valide angesehen werden.

Zur Frage der Patientenrelevanz asymptomatischer Hypoglykämien darf nicht außer Acht gelassen werden, welcher Patientenkreis hiervon betroffen ist. Bei einer Herabsetzung des Schwellenwertes für eine Hypoglykämie von 3,9 mmol/l auf 3,1 mmol/l sank der Anteil der asymptomatischen Hypoglykämien von 61,7 % auf 30,7 % (191), d. h. dass durch die Senkung des Schwellenwertes auf 3,1 mmol/l mit größerer Wahrscheinlichkeit nur solche Patienten erfasst werden, bei denen tatsächlich eine klinisch relevante Hypoglykämie vorliegt. Vor dem Hintergrund, dass der Patient anamnestisch bereits symptomatische Hypoglykämien durchgemacht hat – d. h. mit den individualtypischen Symptomen vertraut ist – handelt es sich bei Patienten mit asymptomatischen Hypoglykämien um Personen mit Hypoglykämie-Wahrnehmungsstörungen. Eine solche „Hypoglycemia unawareness“ ist bei Erwachsenen gut untersucht, und es zeigte sich, dass die Hypoglykämie-Wahrnehmung und die physiologische Gegenregulation mit fortlaufender Dauer und Anzahl der Hypoglykämien defizient wird (192). Hierdurch erhöht sich das Risiko für schwere Hypoglykämien um das 3- bis 6-Fache (193). Diese Befundkonstellation zeichnet eine spezifisch und besonders gefährdete Patientenpopulation aus, bei der Hypoglykämien wegen der fehlenden Wahrnehmung ein erhebliches – auch vitales – Risiko darstellen (191; 194-199).

Es ist aus klinisch-diabetologischer Sicht daher eine gravierende Fehleinschätzung, asymptomatische Hypoglykämien zu bagatellisieren, indem solche Ereignisse nicht als Hypoglykämie berücksichtigt werden. Die Auswirkungen von Hypoglykämien sind gleich, unabhängig davon, ob es sich um symptomatische oder asymptomatische Ereignisse handelt. Beispielsweise wurden bei Patienten mit T1DM in Zusammenhang mit nächtlichen Hypoglykämien im EKG verlängerte QT-Intervalle und eine größere QT-Streuung beobachtet (200-202).

3.2.2.2.2 Hypoglykämien stellen besonders bei Kindern und Jugendlichen eine sehr häufige Komplikation einer Diabetestherapie dar

Die Inzidenz nicht schwerer Hypoglykämien bei Kindern und Jugendlichen ist unbekannt (1; 177; 203). Es ist aber bekannt, dass sie unter der Insulinbehandlung sehr häufig vorkommen

und vielfach unerkannt bleiben oder nicht berichtet werden. Unterschiedliche Definitionen, Stichprobengrößen in klinischen Studien und die häufige Durchführung retrospektiver Datenerhebungen erschweren Vergleiche der Zahlenangaben erheblich (177).

Auch Zahlenangaben zur Inzidenz schwerer Hypoglykämien variieren erheblich. Vorsichtige Schätzungen gehen von 5-20/100 Patientenjahre aus. Die Häufigkeit hat in den letzten zehn Jahren abgenommen (204; 205), dennoch bleibt ein erhöhtes Risiko für Kinder bestehen (177). Wegen dieses Risikos wird oft – trotz Fortschritten in der Therapie – das angestrebte glykämische Ziel nicht erreicht (206; 207).

In einer amerikanischen Kohortenstudie an 1.243 Kindern und Jugendlichen im Alter zwischen 1-19 Jahren betrug die Inzidenz schwerer Hypoglykämien 19/100 Patientenjahre. Das Risiko nahm bei Mädchen mit zunehmendem Lebensalter ab. Bei jüngeren Kindern stieg das Risiko für eine schwere Hypoglykämie mit steigender Diabetesdauer, vergleichsweise niedrigen HbA_{1c}-Werten und dem Vorliegen psychischer Störungen. Es ereigneten sich 80 % aller dokumentierten Episoden bei den 20 % der Kinder mit rezidivierenden Episoden (127).

Unter den Jugendlichen, die am Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) teilnahmen, wurde die Inzidenz von Hypoglykämien, bei denen der Jugendliche auf Fremdhilfe angewiesen war, mit 86/100 Patientenjahren bei intensiv behandelten Patienten und mit 28/100 Patientenjahren bei konventionell behandelten Patienten angegeben (39). Die Inzidenz eines Komas oder von Krämpfen betrug bei diesen Jugendlichen 27/100 beziehungsweise 10/100 Patientenjahre.

Ein erhöhtes Risiko für eine Hypoglykämie besteht

- bei Kleinkindern,
- bei Abweichungen vom alltäglichen Therapieregime (z. B. außergewöhnlicher sportlicher Aktivität),
- bei niedrigem HbA_{1c}-Wert,
- bei wiederholten Unterzuckerungen,
- bei eingeschränkter Hypoglykämiewahrnehmung,
- während des Schlafes,
- nach Alkoholkonsum
- und bei assoziierten Erkrankungen wie Zöliakie, Hypothyreose und Morbus Addison (65; 180).

Vor dem Hintergrund unerkannter Hypoglykämien sind gerade nächtliche hypoglykämische Ereignisse von Bedeutung, da sie während des Schlafs häufig nicht wahrgenommen werden. 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 (208-214). Zudem können unbemerkte nächtliche Hypoglykämien die Wahrnehmung für hypoglykämische Ereignisse im Allgemeinen beeinträchtigen (208). Während des Schlafes ist das Risiko für schwere Hypoglykämien und asymptomatische

Hypoglykämien erhöht. Daher sollten bei Kindern auch über Nacht Routinekontrollen des Blutzuckerspiegels vorgenommen werden (177).

Neben den kurzfristigen Auswirkungen nicht schwerer Hypoglykämien besteht das Risiko eines psychischen Krankheitsbildes in Form der Hypoglykämieangst. Eine solche Hypoglykämieangst kann die angestrebte Blutzuckerkontrolle zur Vermeidung von Folgeerkrankungen erschweren (212; 215-217). Bei der Insulinbehandlung von Kindern und Jugendlichen sind auch die Eltern von einer solchen Hypoglykämieangst betroffen. Ungeachtet der bekannten möglichen Folgen von Hypoglykämien werden aus Angst häufig selbstständig Reduzierungen der angeratenen Insulindosierung vorgenommen, so dass erhöhte Blutglucosespiegel und HbA_{1c}-Werte resultieren (218). In einer Befragung zur Hypoglykämieangst berichteten 74 % der Patienten mit einem Typ 1 Diabetes, sie würden nach einer leichten oder mittelschweren Hypoglykämie ihre Insulindosis manchmal oder immer reduzieren. Nach erfahrener schwerer Hypoglykämie erhöhte sich der Anteil an Patienten, die eigenmächtig ihre Insulindosis reduzierten und auf diese Weise eine schlechtere Stoffwechseleinstellung in Kauf nahmen, auf 78,5 % (219). Andere Untersuchungen zeigten, dass schwere Hypoglykämien häufig mit einer starken psychischen Belastung der Patienten und ihrer Familien verbunden sind und mit einer möglichen Beeinträchtigung der sozialen Integration einhergehen (220; 221).

Eine Hypoglykämie kann in schweren Fällen eine stationäre Aufnahme und Behandlung erfordern (78; 222). Wiederholt auftretende schwere Hypoglykämien begünstigen darüber hinaus das Risiko für kognitive Störungen, im späteren Lebensalter bis hin zur Entwicklung einer Demenz (223). Hypoglykämien tragen maßgeblich zum langfristig erhöhten kardiovaskulären Risiko bei Patienten mit Diabetes mellitus bei. Bei Menschen mit einem Typ 1 Diabetes, die bereits wiederholte hypoglykämische Episoden erlebt hatten, wurden endotheliale Veränderungen als Zeichen einer subklinischen Arteriosklerose nachgewiesen, d. h. eine flussabhängige Gefäßdilataion und eine vergrößerte Dicke der Carotis-Intima und -Media (224). Eine Hypoglykämie bedeutet eine – zumindest temporär – erhebliche Stressbelastung für das kardiovaskuläre System: Während einer Hypoglykämie steigen Herzfrequenz, systolischer Blutdruck, Durchblutung des Herzmuskels, kardialer Output, Schlagvolumen und myokardiale Kontraktilität an (225). Bei Menschen mit Typ 1 Diabetes – 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 (226; 227) und der Repolarisation sowie zu Abweichungen der ST-Wellen (228) führen. Die Ursache hierfür ist die hypoglykämisch bedingte Katecholaminausschüttung, die eine Hypokaliämie auslöst (225). Studien an Jugendlichen und Erwachsenen mit Typ 1 Diabetes haben sowohl bei spontanen als auch bei induzierten Hypoglykämien das Auftreten von Herzrhythmusstörungen beobachtet (201; 227; 229).

3.2.2.3 Insulin degludec zur Behandlung von T1DM und T2DM bei Kindern und Jugendlichen

3.2.2.3.1 Durch einen neuartigen Wirkmechanismus erreicht Insulin degludec eine sehr lang anhaltende und gleichmäßige Wirkung

Insulin degludec (Tresiba[®]) 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 den Enden dieser Multihexamerketten werden langsam und gleichmäßig Insulin degludec Monomere freigesetzt und in den Blutkreislauf freigesetzt (Abbildung 3-2). Dieser Mechanismus ist die Ursache für die stete Insulinfreisetzung und die gleichmäßige Blutglucose senkende Wirkung von Tresiba[®]. Während eines Zeitraums von 24 Stunden war bei Erwachsenen unter der einmal täglichen Gabe die Blutglucose senkende Wirkung von Tresiba[®], im Gegensatz zu Insulin glargin, gleichmäßig zwischen den ersten und zweiten 12 Stunden verteilt ($AUC_{GIR, 0-12 \text{ Std.}}$, $SS/AUC_{GIR, \text{gesamt}}=0,5$) (230).

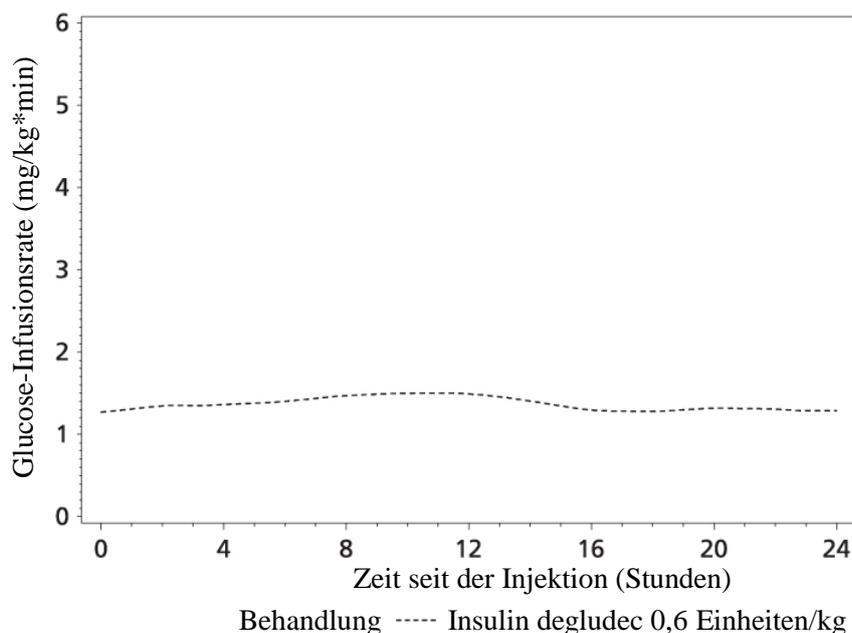


Abbildung 3-2: Profil der Glucose-Infusionsrate, geglättet, *Steady state*-Profil im Mittel 0-24 Stunden - Insulin degludec 100 Einheiten/ml 0,6 Einheiten/kg - (98)

In einer monozentrischen, randomisierten, doppelblinden, zwei-phasigen Einzeldosis-*Crossover*-Studie wurde die Pharmakokinetik von Insulin degludec bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen mit Typ 1 Diabetes im Vergleich mit Insulin glargin untersucht (99). Mit Hilfe der individuellen Daten wurde ein pharmakokinetisches Populationsmodell für das *Steady state*-Profil von Insulin degludec bei einmalig täglicher, subkutaner Injektion von 0,4 U/kg erstellt. Der Verlauf der pharmakokinetischen Profile von Insulin degludec bei Kindern und Jugendlichen entsprach dem bei Erwachsenen mit einer gleichmäßigen

Verteilung der Konzentration über die gesamten 24 Stunden (Abbildung 3-3). Die Gesamtexposition und die maximale Insulin degludec-Konzentration im *Steady State* waren bei Kindern und Jugendlichen im Vergleich mit Erwachsenen höher, wobei der Unterschied nur beim Vergleich Kinder vs. Erwachsene statistisch signifikant ausfiel. Das gleichförmige, quasi zeitunabhängige und stete Wirkprofil ist auch bei Kindern und Jugendlichen charakteristisch für Insulin degludec.

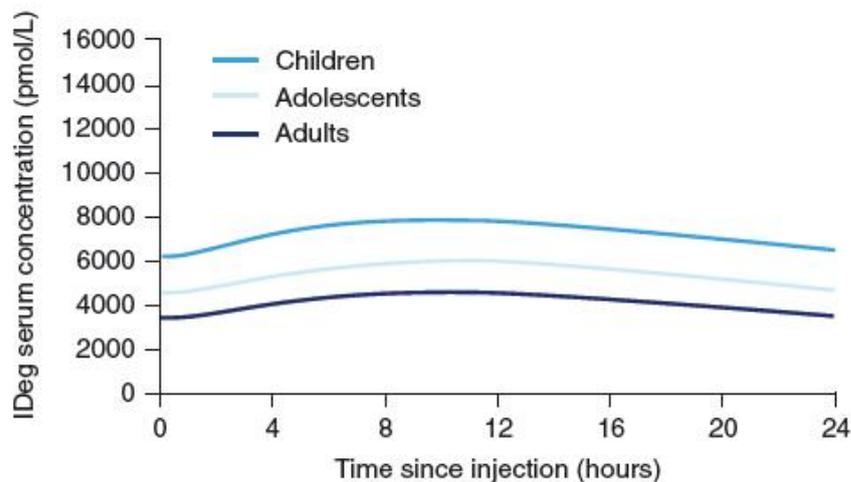


Abbildung 3-3: Simulierte mittlere Konzentrations-Zeit-Profile für Insulin degludec über 24 Stunden. *Steady State*-Profil im Mittel für Kinder, Jugendliche und Erwachsene

Die Wirkdauer von Tresiba® liegt bei Erwachsenen über 42 Stunden hinaus im therapeutischen Dosierungsbereich (98). In der Studie von Biester et al. (2014) blieb das ultralange pharmakokinetische Profil auch bei Kindern und Jugendlichen erhalten. Nach Verabreichung der Einzeldosis war zum Ende des Beobachtungszeitraums nach 72 Stunden bei allen Probanden noch Insulin degludec im Serum nachweisbar. Bemerkenswert sind die vergleichsweise hohen Insulin degludec-Konzentrationen im Serum nach 42 Stunden in allen drei Altersgruppen, d. h. dass die Wirksamkeit von Insulin degludec in diesen Gruppen mit großer Wahrscheinlichkeit verlängert ist. Im Vergleich hierzu fielen die Konzentrationen an Insulin glargin innerhalb von 36-48 Stunden bei der Mehrzahl der Patienten unter die Nachweisgrenze.

Nach Gabe einer Einzeldosis war sowohl die Gesamtexposition als auch die maximale Konzentration des Insulin degludec jeweils bei Kindern am höchsten, gefolgt von Jugendlichen und Erwachsenen, wobei ein statistisch signifikanter Unterschied lediglich zwischen Jugendlichen und Erwachsenen hinsichtlich der Gesamtexposition bestand. Die beobachteten Unterschiede sind vermutlich eher der biologischen Insulinabsorption geschuldet als der physikalischen Chemie des Insulins und nicht klinisch relevant (99).

Für Insulin detemir, ein anderes Basalinsulin, wurde eine geringere intraindividuelle pharmakokinetische Variabilität sowohl für Erwachsene (231) als auch für Kinder (232)

nachgewiesen als für Insulin glargin. Hinsichtlich des Insulin degludec zeigte sich aufgrund der sehr günstigen Pharmakokinetik bei Erwachsenen eine viermal geringere intraindividuelle Variabilität des Insulin degludec im Vergleich mit Insulin glargin (97; 98). Da die verlängerte Wirksamkeit und die pharmakokinetischen Profile von Insulin degludec bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen übereinstimmen, ist auch eine geringe intraindividuelle Variabilität bei Kindern und Jugendlichen zu erwarten. Dies ist besonders bei Kindern und Jugendlichen von großer Bedeutung, da altersabhängige Schwankungen und Unterschiede des Blutzuckerspiegels zwischen den Altersgruppen – besonders während der Pubertät – regelmäßig vorkommen (68; 70). Aber auch bei Vorschulkindern mit Typ 1 Diabetes ist bekannt, dass sie einen großen Schwankungsbereich der Plasmaglukosekonzentrationen aufweisen (233; 234). Daher sind alle Behandlungsstrategien, die zu stabileren Blutzuckerwerten beitragen, von Vorteil für die jungen Patienten (203).

Durch die lange Wirksamkeit von Insulin degludec ist eine einmal tägliche Verabreichung im Rahmen der Basal-Bolus Therapie sowohl bei Erwachsenen (230) als auch bei Kindern und Jugendlichen (99) ausreichend. Auch in der Studie NN1250-3561 wurde Insulin degludec nur einmal täglich, Insulin detemir dagegen ein- bis zweimal täglich injiziert.

Das gleichförmige, quasi zeitunabhängige und stete Wirkprofil von Insulin degludec erlaubt 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 (235-237). Im Gegensatz zu den derzeit auf dem Markt verfügbaren Basalinsulinen, die täglich zur gleichen Zeit injiziert werden müssen, kann die flexible Dosierung für Kinder und Jugendliche vorteilhaft sein. Besonders während der Pubertät erschweren unregelmäßige Tagesabläufe und Schlafzeiten eine tägliche, zeitlich vorgeschriebene Injektion, so dass eine glykämische Kontrolle in dieser Altersstufe besonders schwierig ist (1; 68). Die Möglichkeit, das Basalinsulin zu variablen Tageszeiten zu verabreichen, ohne dass die Wirksamkeit beeinträchtigt beziehungsweise die Gefahr einer Hyperglykämie mit Ketose erhöht wird, stellt daher sowohl eine Verbesserung der Therapie als auch eine Erleichterung für die Kinder und Jugendlichen und ihre Bezugspersonen dar und kann zur Erhöhung der Compliance beitragen.

3.2.2.3.2 Insulin degludec kontrolliert wirksam die Blutzuckerkonzentration

Bei Erwachsenen war Insulin degludec hinsichtlich der HbA_{1c}-Reduzierung über das komplette Phase-IIIa-Studienprogramm (9 *Treat-to-Target*-Studien) bei Patienten mit T1DM oder T2DM den jeweiligen Vergleichstherapien nicht unterlegen (235; 236; 238-244). Dies bestätigte sich im Rahmen der Studie NN1250-3561 sowohl in der 26-wöchigen Hauptstudie als auch in der 26-wöchigen Verlängerungsstudie ebenso für Kinder und Jugendliche.

Zu Beginn der Hauptstudie betrug der mittlere HbA_{1c}-Wert unter Insulin degludec $8,2 \pm 1,1$ % und unter Insulin detemir $8,0 \pm 1,1$ %. Nach 26 und 52 Wochen war unter Insulin degludec eine Reduzierung des mittleren HbA_{1c}-Wertes auf $8,0 \pm 1,1$ % beziehungsweise $7,9 \pm 1,1$ % eingetreten. Die Vergleichswerte für Insulin detemir betrugen $7,7 \pm 1,0$ % und $7,8 \pm 1,1$ %. In

beiden Behandlungsarmen (Insulin degludec und Insulin detemir) verringerte sich der mittlere HbA_{1c}-Wert im Vergleich zu *baseline* sowohl nach 26 Wochen ($-0,2 \pm 0,95$ % und $-0,31 \pm 0,89$ % als auch nach 52 Wochen ($-0,27 \pm 1,07$ % und $-0,22 \pm 1,03$ %). Zu keinem Zeitpunkt bestand ein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich der HbA_{1c}-Mittelwerte beziehungsweise der prozentualen Differenz zwischen beiden Insulingruppen, d. h. dass beide Langzeitinsuline gleichwertig hinsichtlich der Reduzierung des HbA_{1c} sind.

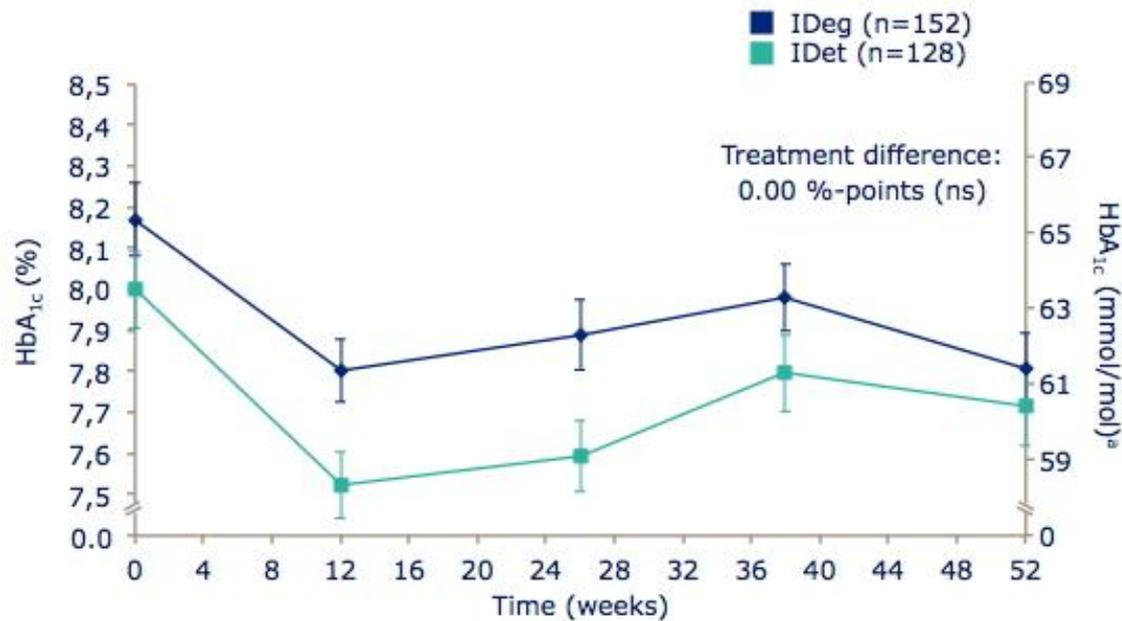


Abbildung 3-4: Reduzierung des HbA_{1c} über 52 Wochen bei Kindern und Jugendlichen mit Typ 1 Diabetes (IDeg: Insulin degludec, IDet: Insulin detemir, HbA_{1c}: Glykohämoglobin, ns: not significant)

Die hier erzielte Reduzierung des HbA_{1c}-Wertes fiel noch etwas deutlicher aus als in einer Studie, die an Kindern und Jugendlichen im Alter von 6-18 Jahren mit Typ 1 Diabetes die Anwendung der Langzeitinsuline Insulin detemir und Insulin glargin bei der Basal-Bolus Therapie (in Kombination mit Insulin aspart oder Lispro) verglich: Die mittleren HbA_{1c}-Werte betragen für Insulin detemir $8,9 \pm 2,1$ % und für Insulin glargin 8,5 %. Es bestand kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Behandlungsgruppen hinsichtlich der glykämischen Kontrolle. In der Insulin detemir-Gruppe benötigten etwa doppelt so viele Patienten eine zweimal tägliche Verabreichung des Basalinsulins als in der Insulin glargin-Gruppe (245).

In einer weiteren Studie wurde die glykämische Kontrolle durch die Basal-Bolus Therapie mit Insulin detemir gegenüber NPH-Insulin (beides in Kombination mit Insulin aspart) bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 2-16 Jahren verglichen. Nach 52 Wochen konnte die Nicht-Unterlegenheit von Insulin detemir statistisch nachgewiesen werden. Die mittlere HbA_{1c}-Konzentration betrug zu diesem Zeitpunkt 8,75 % unter Insulin detemir und 8,64 % unter NPH-Insulin (77).

Die Studie NN1250-3561 war im *Treat-to-Target*-Design geplant worden, um Insuline vergleichen zu können. Dabei wurde die Insulindosis auf ein präspezifiziertes Plasmaglucozeziel (nicht HbA_{1c}-Ziel) titriert, um bei vergleichbarer Blutzuckerkontrolle die Sicherheitsprofile vergleichen zu können (246; 247). Um die Sicherheit der Studienteilnehmer nicht zu gefährden und der Besonderheit der jungen Patientenpopulation Rechnung zu tragen, wurde das Plasmaglucozeziel auf 5-8 mmol/l (90-145 mg/dl) nüchtern beziehungsweise präprandial festgelegt. Rückschlüsse hinsichtlich des Erreichens eines HbA_{1c}-Zielwerts von Insulin degludec sind aufgrund des Studiendesigns aus dieser Studie nicht möglich.

Bezüglich der Entwicklung der Nüchternplasmaglucoze wurde in Studie NN1250-3561 unter Insulin degludec eine Reduzierung von *baseline* 9,0 mmol/l auf 8,3 mmol/l nach 26 Wochen und 7,8 mmol/l nach 52 Wochen verzeichnet, während in den Vergleichsgruppen unter Insulin detemir die Nüchternplasmaglucoze von *baseline* 8,4 mmol/l auf 8,9 mmol/l nach 26 Wochen und weiter auf 9,5 mmol/l nach 52 Wochen anstieg. Trotz der sehr günstigen Entwicklung der Nüchternplasmaglucoze unter Insulin degludec war der erforderliche Verbrauch an Basalinsulin bei der Verwendung von Insulin degludec sowohl nach 26 als auch nach 52 Wochen jeweils um 30 % niedriger als bei der Verwendung von Insulin detemir, während unabhängig vom gewählten Basalinsulin der Verbrauch an Bolusinsulin gleich blieb.

Die Ursachen für die erschwerte glykämische Kontrolle bei Kindern und Jugendlichen sind multifaktoriell und beinhalten eine höhere Disposition gegenüber Hypoglykämien in Zusammenhang mit physiologischen Veränderungen in Wachstum und Pubertät (55; 67), aber auch psychosoziale Faktoren wie beispielsweise den Wunsch, unabhängig von den Eltern zu sein, von Freunden akzeptiert zu werden und die Neigung zum Experimentieren und zu riskantem Verhalten (248). Nicht zuletzt übt auch die Motivation und Mitarbeit der Eltern und ärztlichen Betreuer einen deutlichen Einfluss auf den Erfolg der Insulintherapie aus (249).

3.2.2.3.3 Insulin degludec verringert das Auftreten von Hyperglykämien mit Ketose und verbessert dadurch die Risikokonstellation für die Entstehung der diabetischen Ketoazidose

Zum Nachweis des Zusatznutzens liegt eine randomisierte, kontrollierte Phase-III-Studie (NN1250-3561) mit 350 Kindern und Jugendlichen im Alter von 1-18 Jahren vor. Es handelt sich um eine 26-wöchige RCT (Hauptstudie) mit zweiarmigem, parallelem und offenem Studiendesign sowie einer 26-wöchigen Verlängerungsphase (113; 114). Die Studie war im *Treat-to-Target*-Design zum Vergleich verschiedener Insuline geplant worden. Dabei wird die Insulindosis auf ein präspezifiziertes Plasmaglucoze-Ziel (nicht HbA_{1c}-Ziel) titriert, um bei vergleichbarer Blutzuckerkontrolle die Sicherheitsprofile vergleichen zu können (246). Die Studie vergleicht die Basalinsuline Insulin degludec und Insulin detemir, beide zusammen mit dem Bolusinsulin Insulin aspart, bei Kindern und Jugendlichen mit Typ 1 Diabetes.

Studie NN1250-3561 ist die erste Studie ihrer Art, in der Hyperglykämien mit Ketose systematisch gemessen und nicht nur die Anzahl von Hyperglykämien und ggf. diabetischen Ketoazidosen im Rahmen der Sicherheitsauswertungen erfasst wurden. In Studie NN1250-3561 ist eine Hyperglykämie mit Ketose definiert als Ereignis mit einem Plasmaglucozewert

>13,9 mmol/l (250 mg/dl) und einer gemessenen β -Hydroxybutyrat-Konzentration im Blut >1,5 mmol/l. Damit sind bereits zwei der drei Diagnosekriterien für die Ketoazidose erfüllt (Blutglucosewerte >200 mg/dl [11,1 mmol/l], Ketonämie bzw. Ketonurie und venöser pH-Wert <7,3 oder Bikarbonat <15 mmol/l) (1; 65; 110).

Kinder und Jugendliche unter Insulin degludec erlitten in Studie NN1250-3561 signifikant weniger Hyperglykämien mit Ketose als Kinder und Jugendliche unter Insulin detemir. So wurden während der ersten 26 Wochen unter Insulin degludec bei etwa halb so vielen Kindern und Jugendlichen Hyperglykämien mit Ketose verzeichnet wie unter Insulin detemir (Anteil: 8,6 % vs. 19,5 %; Rate pro 100 Patientenjahre: 51 vs. 102). Dabei war die Rate der Hyperglykämien mit Ketose für Kinder und Jugendliche mit Insulin degludec nach 26 Wochen 64 % geringer als für Kinder mit Insulin detemir. Der Unterschied der beiden Behandlungsarme war statistisch signifikant (Rate Ratio: 0,36 [95 %-KI 0,17;0,76]). Dieses Ergebnis ließ sich auch nach 52 Wochen beobachten, wo die Rate der Hyperglykämien mit Ketose bei Insulin degludec gegenüber Insulin detemir signifikant 59 % geringer war (Rate Ratio: 0,41 [95 %-KI 0,22;0,78]). Die signifikante Reduktion von Hyperglykämien mit Ketose unter Insulin degludec gegenüber Insulin detemir in Studie NN1250-3561 (113; 114) weist auf einen Vorteil von Insulin degludec gegenüber anderen lang wirkenden modernen Insulinen hinsichtlich des Risikos für diabetische Ketoazidosen hin. Die Ursache hierfür könnte das sehr günstige pharmakokinetische Profil von Insulin degludec sein. Wie oben bereits angesprochen, sind bei Kindern und Jugendlichen – besonders in der Pubertät – physiologischerweise große Schwankungen des Blutzuckerspiegels die Regel (68; 70). Zu den hormonellen Veränderungen, denen der noch wachsende Organismus unterworfen ist, erschweren weitere Faktoren wie ein unregelmäßiger Tagesablauf, teilweise unkontrollierte Aufnahme von Nahrung und Getränken, geplante und ungeplante körperliche Aktivitäten und nicht zuletzt vergleichsweise häufige Infektionen, die metabolische Kontrolle (68; 70; 250; 251). Möglicherweise trägt das gleichmäßige, quasi zeitunabhängige und stete Wirkprofil von Insulin degludec dazu bei, dass der Organismus transiente Hyperglykämien, die in Studie NN1250-3561 unter Insulin degludec und Insulin detemir gleich häufig auftraten, leichter toleriert, d. h. ohne sofort reaktiv die gegenregulatorischen Mechanismen sowie die katabolen Stoffwechselwege mit einer resultierenden Ketose in Gang zu setzen.

Die Minimierung der Gefahr einer Hyperglykämie mit Ketose wirkt sich nicht nur direkt auf eine Senkung des Risikos einer diabetischen Ketoazidose aus, sondern trägt auch indirekt zur Kostensenkung bei. Laffel et al. beobachteten, dass bei Diabetespatienten im Alter von 3-22 Jahren, die an Krankheitstagen oder in akuten Stresssituationen nicht nur ihren Blutzuckerspiegel kontrollierten, sondern auch den Blutketonkörperertest durchführten, die Frequenz stationärer Einweisungen um 60 % und die Inanspruchnahme der Notdienste um 40 % sank (119). Es wurde gezeigt, dass bei frühzeitiger Gegenregulation zur Ketose durch Insulinzufuhr die Konzentration des β -Hydroxybutyrat mit einer Halbwertszeit von 90 min sank (252), d. h. wirksam einer diabetischen Ketoazidose vorgebeugt wurde.

3.2.2.3.4 Vergleichbares Risiko für Hypoglykämien für Insulin degludec und andere moderne Insuline

Bestätigte Hypoglykämien

Nahezu alle in die Studie NN1250-3561 einbezogenen Kinder und Jugendlichen erlitten während der Beobachtungsdauer der Hauptstudie und der Verlängerungsphase nach der Novo Nordisk-Definition bestätigte Hypoglykämien, d. h. schwere oder nicht schwere oder asymptomatische Hypoglykämien mit Plasmaglukosekonzentrationen unter 3,1 mmol/l. Während der Hauptstudie (26 Wochen) waren es unter der Insulin degludec-Therapie 97 % und unter der Insulin detemir-Therapie 92 %, entsprechend während der Verlängerung (52 Wochen) 98 % beziehungsweise 96 %. Der Unterschied zwischen beiden Behandlungsgruppen war vergleichbar und weder zu Woche 26 (Rate Ratio: 1,13; 95%-KI 0,90;1,41) noch zu Woche 52 (Rate Ratio: 1,11; 95%-KI 0,89;1,38) statistisch signifikant.

Im Rahmen der Datenauswertung fiel auf, dass in beiden Behandlungsarmen hypoglykämische Episoden in den ersten Therapiewochen besonders häufig waren. Es handelt sich vermutlich um anpassungsbedingte Störungen, da bei einem Wechsel des Therapieregimes oft Korrekturen der Dosierung von Basal- und Bolusinsulin und der Wahl der Injektionszeitpunkte notwendig sind. Um den Einfluss dieser Phase zu eliminieren, wurde eine Post hoc-Analyse der Daten in der sogenannten Erhaltungsphase zwischen Woche 16-26 (Hauptstudie) beziehungsweise Woche 16-52 (Verlängerung) durchgeführt. Auch in dieser Analyse ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen beiden Behandlungsarmen. In der Erhaltungsphase waren die Raten der bestätigten Hypoglykämien sowohl in der Hauptstudie (Rate Ratio: 1,03; 95%-KI 0,79;1,33) als auch in der Verlängerung (Rate Ratio: 1,05; 95%-KI 0,83;1,32) vergleichbar und ohne statistisch signifikante Differenzen.

Über die Inzidenz nicht-schwerer Hypoglykämien bei Kindern und Jugendlichen mit einem Typ 1 Diabetes gibt es keine belastbaren Daten (1; 177; 203). Die Erfassung der Häufigkeit wird dadurch erschwert, dass die Mehrheit der durch Blutglucosemessungen gesicherten Hypoglykämien asymptomatisch zu verlaufen scheint (1; 203).

Die Ergebnisse der Studie NN1250-3561 belegen, dass bestätigte Hypoglykämien unter Insulin degludec und Insulin detemir gleich häufig vorkommen, d. h. dass Insulin degludec in Bezug auf die Vermeidung bestätigter hypoglykämischer Episoden gleichwertig ist.

Schwere Hypoglykämien

Der Vermeidung schwerer Hypoglykämien kommt besonders bei Kindern und Jugendlichen große Bedeutung zu. Die damit – besonders bei jungen Patienten – einhergehenden Krämpfe, Anfälle und zentralnervösen Schädigungen tragen zu 6-7 % aller diabetesbedingten Todesfälle bei (253; 254).

Schwere Hypoglykämien bei Kindern und Jugendlichen wurden in Studie NN1250-3561 gemäß der ISPAD definiert: „Das Kind hat einen veränderten Geisteszustand und benötigt

Fremdhilfe, ist halb bei Bewusstsein oder bewusstlos, ist im Koma mit oder ohne Krämpfe und benötigt unter Umständen parenterale Therapie“ (113; 114; 255). Da das Kriterium „veränderter Geisteszustand“ von der subjektiven Wahrnehmung der Eltern oder sonstiger Pflegepersonen abhängig ist, kann die Entscheidung, ob eine Episode der Definition entspricht, besonders bei kleinen Kindern anspruchsvoll sein.

Im Insulin degludec-Arm wurden während der 52 Wochen dauernden Studie NN1250-3561 insgesamt 82 schwere Hypoglykämien bei 31 Kindern und Jugendlichen (17,8 %) dokumentiert, während es im Insulin detemir-Arm 48 solcher Episoden bei 24 Kindern und Jugendlichen (13,7 %) waren. Ein statistisch signifikanter Unterschied bestand nicht. Dies gilt auch für die parallel durchgeführte *Post hoc*-Analyse ab Woche 16. Die meisten Episoden wurden aufgrund des subjektiven Kriteriums „veränderter Geisteszustand und benötigt Fremdhilfe“ klassifiziert. Die Analyse von Episoden mit „halb bei Bewusstsein oder bewusstlos, im Koma mit oder ohne Krämpfe“ (exklusive des subjektiven Kriteriums „veränderter Geisteszustand und benötigt Fremdhilfe“) ergab entweder eine numerisch gleiche oder geringere Häufigkeit der Episoden unter Insulin degludec verglichen mit Insulin detemir. Die Ergebnisse zu schweren Hypoglykämien sollten aufgrund der insgesamt geringen Rate an schweren Hypoglykämien und des *open-label designs* der Studie mit Insulin degludec als neuem Basalinsulin jedoch mit Vorsicht interpretiert werden. Zusammen mit der Tatsache, dass die meisten schweren Hypoglykämien anhand des subjektiven Kriteriums „veränderter Geisteszustand“ dokumentiert wurden, ist es denkbar, dass Patienten bzw. deren Eltern im Insulin degludec-Arm etwas kritischer in der Beurteilung der schweren Hypoglykämien waren und es dadurch zu einer leichten Häufung der Ereignisse kam.

Die Ergebnisse belegen die Gleichwertigkeit von Insulin degludec und Insulin detemir hinsichtlich der Vermeidung schwerer Hypoglykämien. Die überwiegende Mehrheit der Patienten in den zwei Behandlungsarmen erlitt keine schwere Hypoglykämie: 143 Patienten (82 %) unter Insulin degludec und 151 (86 %) unter Insulin detemir: In beiden Gruppen fiel der Anteil der Tage ohne schwere Hypoglykämien mit 99,9 % und der Anteil der Patienten mit zwei oder mehr schweren Hypoglykämien (etwa 10 %) gleich groß aus. Bemerkenswert ist, dass fast allen schweren Hypoglykämien ein Bolus als letzte Insulinverabreichung vorausging.

Asymptomatische Hypoglykämien

Bei fast allen Patienten der Studie NN1250-3561 traten hypoglykämische Episoden auf, die lediglich durch einen Plasmaglukoseabfall unter die von Novo Nordisk gewählte Schwelle von 3,1 mmol/l auffielen. In der Gruppe der mit Insulin degludec behandelten Kinder und Jugendlichen wurden solche asymptomatischen Hypoglykämien bei 171 Patienten (98,2 %), in der Gruppe der mit Insulin detemir behandelten Patienten bei 165 Patienten (94,2 %) durch Plasmaglukosemessungen bestätigt. Es bestand keine statistisch signifikante Differenz zwischen beiden Behandlungsarmen, d. h. auch hinsichtlich der Inzidenz asymptomatischer Hypoglykämien erwiesen sich Insulin degludec und Insulin detemir als gleichwertig.

Die Ergebnisse belegen erneut die sehr große Inzidenz asymptomatischer Hypoglykämien, die auch andere Autoren beobachteten. Unter den nicht erwachsenen Patienten weisen besonders Kinder im Vorschulalter mit einem insulinbehandelten Diabetes mellitus oft eine gestörte Gegenregulation als Reaktion auf eine Hypoglykämie auf (256-258). Bei Kindern unter 7 Jahren verlaufen 90 % aller Hypoglykämien ohne Symptome und führen unbehandelt nach kurzer Wiedererholung nach etwa drei Stunden erneut zu einer Hypoglykämie (203). Nicht wahrgenommene Hypoglykämien in dieser Altersgruppe hängen vermutlich zu einem großen Teil auch mit einer altersgemäßen kognitiven Unreife und fehlendem Verständnis für die körperlichen Empfindungen zusammen, die eine Hypoglykämie signalisieren (203). Aber auch bei Schulkindern und ihren Eltern werden im Alltagsleben hypoglykämische Episoden häufig nicht wahrgenommen. In einer Feldstudie an 6- bis 11-Jährigen wurden 54 % aller hypoglykämischen Episoden nicht von den Eltern und 41 % nicht von den Kindern entdeckt (259). Nicht entdeckte und nicht wahrgenommene hypoglykämische Episoden erhöhen das Rezidivrisiko und münden in den Teufelskreis der Wahrnehmungsstörungen. Hierdurch wird ebenfalls das Risiko für das Entstehen schwerer Hypoglykämien mit Anfällen und Komazuständen gesteigert (260; 261), die auch nach erfolgreicher Behandlung im Langzeitverlauf die Ursache für Störungen der Kognition und des Lernens sein können (262; 263). Insofern kommt auch den asymptomatischen Hypoglykämien bei Kindern und Jugendlichen große Bedeutung zu, und sie sind in hohem Maße patientenrelevant.

Nächtliche Hypoglykämien

In Studie NN1250-3561 fiel auch der Prozentsatz an Kindern und Jugendlichen mit nächtlichen bestätigten Hypoglykämien in beiden Behandlungsarmen vergleichbar aus; es bestanden keine statistisch signifikanten Unterschiede. In der Insulin degludec-Gruppe waren 122 Patienten (76,4 %) betroffen und in der Insulin detemir-Gruppe 125 Patienten (71,4 %). Als schwere Hypoglykämie wurden hiervon in beiden Behandlungsarmen etwa gleichviele Episoden eingestuft: unter Insulin degludec 10 (5,7 %) und unter Insulin detemir 9 (5,1 %). Auch asymptomatische nächtliche Hypoglykämien waren mit 120 betroffenen Kindern und Jugendlichen (74,7 %) unter Insulin degludec und 126 (77,7 %) unter Insulin detemir nicht unterschiedlich häufig. Bei etwa 80 % aller Patienten in beiden Behandlungsarmen traten im gesamten Beobachtungszeitraum höchstens 10 nächtliche hypoglykämische Episoden auf.

Hiermit bestätigte sich eine Gleichwertigkeit des Insulin degludec mit Insulin detemir.

3.2.2.4 Fazit

- Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Insulin degludec, die bei Erwachsenen beobachtet wurden, bleiben auch bei Kindern und Jugendlichen erhalten. Damit besitzt Insulin degludec auch in der Altersgruppe 1-18 Jahre ein gleichförmiges, quasi zeitunabhängiges und stetes Wirkprofil mit einer über 42 Stunden anhaltenden Blutglucose senkenden Wirksamkeit.

- Durch seine lange Wirksamkeit und sein gleichförmiges und stetes Wirkprofil erlaubt Insulin degludec eine einmal tägliche Injektion des Basalinsulins sowie bei Bedarf flexiblere Injektionszeitpunkte und ermöglicht eine Anpassung der Insulintherapie an tägliche Gegebenheiten, die gerade bei Kindern und Jugendlichen häufigen Unregelmäßigkeiten unterworfen sind.
- In einer randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studie (NN1250-3561) mit 350 Kindern und Jugendlichen im Alter von 1-18 Jahren mit zweiarmigem, parallelem und offenem Studiendesign war Insulin degludec sowohl in der 26-wöchigen Hauptstudie als auch in der 26-wöchigen Verlängerungsstudie hinsichtlich seiner Blutglucose senkenden Wirkung ebenso effektiv wie Insulin detemir. Zusätzlich hatten Patienten mit Insulin degludec eine stabilere und 30 % niedrigere Basalinsulindosis über die gesamte Dauer der Studie.
- In der Hauptstudie NN1250-3561 erlitten nur halb so viele Kinder und Jugendliche unter Insulin degludec eine Hyperglykämie mit Ketose wie unter Insulin detemir (Anteil: 8,6 % vs. 19,5 %; Rate pro 100 Patientenjahre: 51 vs. 102; Rate Ratio: 0,36; 95 %-KI 0,17;0,76; $p < 0,05$). Dieses Ergebnis bestätigte sich auch im Rahmen der Verlängerung der Studie auf 52 Wochen (Rate Ratio: 0,41; 95%-KI 0,22;0,78; $p < 0,05$). Durch die Minimierung des Risikos einer Hyperglykämie mit Ketose erfolgt eine Verbesserung der Risikokonstellation gegenüber einer diabetischen Ketoazidose.
- Bezüglich des Auftretens von Hypoglykämien wurden zwischen Insulin degludec und Insulin detemir keine Unterschiede beobachtet. Dies gilt sowohl für bestätigte Hypoglykämien, schwere, asymptomatische sowie für nächtliche Hypoglykämien.

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 bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland

Die Ermittlung der Prävalenz des Diabetes mellitus bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland wird dadurch erschwert, dass es kein einheitliches bundesweites Register für Diabeteserkrankungen gibt. Datenerhebungen zum Thema erfassen teilweise unterschiedliche Altersstufen oder nur einzelne Populationen. Bei den wesentlichen regionalen Registern handelt es sich um:

- Deutsches Diabetes-Zentrum in Düsseldorf (264-266) – Nordrhein-Westfalen, Deutschland
- DIARY-Register in Tübingen (267-269) – Baden-Württemberg
- Sächsisches Diabetesregister Leipzig (270; 271) – Sachsen
- Diabetes-Register Bremen (272) – Bremen
- Berlin (273) – Berlin (wird nicht fortgeführt)

Außerdem gewinnt die Erhebungseinheit für seltene pädiatrische Erkrankungen in Deutschland (ESPED) als Forschungsstelle für pädiatrische Epidemiologie der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin seit 1992 auch Daten zur Häufigkeit des Diabetes mellitus. Zur Erfassung der Inzidenz des Diabetes mellitus bei Kindern und Jugendlichen wertet die ESPED jährlich die Daten von Praxisbefragungen in NRW und der Diabetes-Patienten-Verlaufsdokumentation (DPV) des Kompetenznetzes Diabetes mellitus aus und setzt sie in Relation zur Gesamtzahl aller Kinder in Deutschland, die potentiell erkranken können.

Die Ergebnisse der wesentlichen epidemiologischen Einzelpublikationen sind in Tabelle 3-F zusammengefasst: Demnach betrug die Prävalenz bei 0-19-Jährigen in den Jahren 1988-1995 in Deutschland 140/100.000 Personen (95%-KI 130; 150) (274) und stieg im gleichen Altersbereich im Jahr 2007 deutlich auf 184/100.000 (95%-KI 180; 189) an, wobei die letztgenannten Angaben auf Werten aus Nordrhein-Westfalen basieren (265). Die Spannweite der Prävalenzraten weiterer Studien bis zum Jahr 2007 aus einzelnen Bundesländern und einer Hochrechnung, deren obere Altersgrenzen bei 14, 15 und 17 Jahren gesetzt wurden, werden mit 126/100.000 Personen bis 149/100.00 Personen angegeben (vgl. Tabelle 3-F). D. h., dass die hohe Prävalenzrate von 184/100.000 Personen der Studie von Rosenbauer et al. (2009)

vermutlich der Einbeziehung älterer Jugendlicher bis 19 Jahren geschuldet ist. Hierfür sprechen auch die Angaben von Rosenbauer et al. (2002b), die für die Altersgruppe der 10-14-Jährigen eine Prävalenz von 150/100.000 Personen angeben, während für die Altersgruppe der 15-19-Jährigen die Prävalenz mit 290/100.000 Personen nahezu doppelt so hoch war.

Geschlechtsabhängige Unterschiede in der Prävalenz des Typ 1 Diabetes werden nicht beobachtet. Eine Ausnahme stellt die Studie von Rosenbauer et al. (2009a) dar: Hier ist in der Altersgruppe 15-19 Jahre die Prävalenz bei Jungen mit 292/100.000 höher als bei gleichaltrigen Mädchen mit 262/100.000.

Das Robert-Koch-Institut führt seit 2003 periodisch Kinder- und Jugendgesundheitsurveys („KiGGS“) in Deutschland durch. In der Basiserhebung zur KiGGS-Studie wurden Kinder und Jugendliche im Alter von 0-17 Jahren (beziehungsweise deren Eltern) aus 167 deutschen Städten und Gemeinden befragt. Aus den Daten von 17.641 Kindern und Jugendlichen – dies entspricht einer Responserate von 67 % – wurde für die Jahre 2003-2006 eine Lebenszeitprävalenz des T1DM von 140/100.000 Personen (95%-KI: 90-220) ermittelt (275). Laut Statistischem Jahrbuch 2009 (276) lebten 2007 in Deutschland 13.970.000 Kinder und Jugendliche von 1-17 Jahren, d. h. dass die Prävalenz des T1DM für 2007 für diesen Altersbereich mit etwa 20.000 Fällen angegeben werden kann. Die Folgebefragung der KiGGS-Studie („Welle 1“) wurde bislang noch nicht detailliert ausgewertet. In der Publikation erster Ergebnisse aus den Jahren 2009-2012 findet sich zum Typ 1 Diabetes lediglich die Angabe, dass die 12-Monats-Prävalenz 0,2 % (95% KI: 0,1-0,3) bei den 7-17-Jährigen beträgt. Es wird darauf hingewiesen, dass gegenüber der Basisbefragung der Jahre 2003-2006 keine Zunahme der Diabetesprävalenz stattgefunden hat (277). Daher erscheint es gerechtfertigt, die Daten der Publikation von Rosenbauer et al. (2009) als Grundlage heranzuziehen, wie es auch in der aktuellen Ausgabe des „Deutschen Gesundheitsbericht – Diabetes 2015“ (278) gehandhabt wird: Hier wird die Prävalenz des Typ 1 Diabetes mit 184/100.000 angegeben, d. h. etwa eine von 540 Personen hat einen Typ 1 Diabetes. Demnach sind in Deutschland insgesamt etwa 30.400 Kinder und Jugendliche dieser Altersgruppe betroffen (265).

Tabelle 3-F: Prävalenz des Diabetes mellitus Typ 1 bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland

Jahr / Zeitraum	Region	Prävalenz* (95%-KI)	Alter (Jahre)	Vollständigkeit (%)	Quelle
1988-1995	Standardisiert auf deutsche Bevölkerung	140 (130;150) 20 (18;21) 84 (70;110) 150 (130;170) 290 (230;380)	0-19 0-4 5-9 10-14 15-19	k.A.	(274)
1987-2006	Standardisiert auf deutsche Bevölkerung	126	0-15	k.A.	(279)
2003	Baden-Württemberg	110 (107;117)	0-14	etwa 98,1	(280)
2003-2006	Deutschland alte Bundesländer neue Bundesländer	140 (90;220) 150 (90;240) 111 (50;260)	0-17	67 (Response)	(275)
2007	Bremen	149	0-17	etwa 96,5	(272)
2007	Nordrhein-Westfalen	146 (141;150) 184 (180;189) 277	0-14 0-19 15-19	98,6 98,1 98,1	(265)
2014	Deutschland	200 (100;300)	0-17	42 (0-6 J.) 72 (7-17 J.)	(277)

* Prävalenz pro 100.000 Personen, k.A.: keine Angabe

Belastbare Daten zur Prävalenz anderer Diabetes mellitus-Formen sind nicht vorhanden. Laut Danne et al. weisen von insgesamt 24.532 Patienten unter 18 Jahren der bundesweiten DPV-Wiss-Datenbank (Stand 2013) nur 223 (0,92 %) einen Diabetes mellitus Typ 2 auf. Dem stehen immerhin 274 Patienten (1,13 %) mit einem MODY gegenüber (1). Auf der Basis populationsbasierter Untersuchungen kann man davon ausgehen, dass eine hohe Dunkelziffer existiert und die Anzahl der an Typ 2 Diabetes Erkrankten mindestens doppelt so hoch ist wie die Anzahl der bekannten Fälle. Rosenbauer und Stahl gehen unter Einbeziehung einer Dunkelziffer von 10-11 Erkrankten/100.000 Personen aus. Dies entspricht etwa 1.200-1.500 Kindern und Jugendlichen, die aktuell an einem Diabetes mellitus Typ 2 erkrankt sind (281).

Tabelle 3-G: Prävalenz des Diabetes mellitus bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 1-19 Jahren in Deutschland

	Prävalenzrate	Prävalenz (0-19 Jahre)
Typ 1 Diabetes	184/100.000	30.400
Typ 2 Diabetes	10-11/100.000	1.200-1.500
Quelle: (265; 281; 282)		

Inzidenz des Diabetes mellitus in Deutschland

Zur Analyse der Entwicklung der Diabetes-Inzidenz lassen sich die Daten von vier deutschen, teils regionalen Studien heranziehen, in denen die altersstandardisierte nationale Inzidenz berechnet wurde (Tabelle 3-H). Es zeigte sich, dass im Vergleich zur ehemaligen DDR gegen Ende der 1980er Jahre die Inzidenz des Typ 1 Diabetes bei Kindern und Jugendlichen nur etwa halb so groß war wie in den alten Bundesländern (274). Durch die Wiedervereinigung Deutschlands ergab sich eine einzigartige Chance, den Einfluss sich rapide ändernder Umweltbedingungen auf die Entwicklung der Inzidenz des Typ 1 Diabetes innerhalb zweier großer Populationen zu studieren (283). Auf der Basis der bis 1987 in der DDR gesammelten Registerdaten wurde für die Jahre 1999-2003 eine Inzidenz des Typ 1 Diabetes 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 (271). Die Ergebnisse belegen, dass sich die Inzidenz des Typ 1 Diabetes in Ostdeutschland nach der Wiedervereinigung schneller erhöht hat als erwartet und auf den Stand in Westdeutschland angestiegen ist (283) (Tabelle 3-I). Die Autoren zogen aus diesen Ergebnissen die Schlussfolgerung, dass eine genetische Prädisposition die Basis für eine weitere Ausbreitung des Typ 1 Diabetes darstellt und dass Umweltfaktoren Veränderungen der Inzidenzraten modifizieren, ohne das Gesamtrisiko zu determinieren.

Tabelle 3-H: Inzidenz des Typ 1 Diabetes 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 (284)	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 (285)	0-14	6,2 (5,5;6,9)	11,7 (10,7;12,8)	14,1 (12,9;15,3)	-
1993-1995	NRW (286)	0-19	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 (287)	0-4	8,1 (7,6;8,6)	-	-	-

DDR=Deutsche Demokratische Republik, BW=Baden-Württemberg, NRW=Nordrhein-Westfalen
95%-KI=95%-Konfidenzintervall
Quelle: (274)

Weitere Studienergebnisse belegen, dass es seit 1989 in Deutschland zu einer kontinuierlichen Steigerung der Inzidenz des Typ 1 Diabetes bei Kindern und Jugendlichen bis zu 15 Jahren gekommen ist (Tabelle 3-I). Daten zu älteren Jugendlichen über 15 Jahre liegen nicht vor.

In 20 populationsbasierten EURODIAB-Registern in 17 europäischen Ländern wurden von 1989 bis 2008 neu auftretende Fälle von Typ 1 Diabetes 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 (29; 288).

Tabelle 3-I: Studienergebnisse zur Inzidenz des Typ 1 Diabetes bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland seit etwa 1989

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 Westdtschld.	(283)
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	(271)
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	(29; 288)
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	(29; 288)
1987-2003	14,1 (13,7;14,6)	+ 3,8 %	0-14	BW	(269)
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	(267)
* berechnet bis 2003 95%-KI=95%-Konfidenzintervall, k.A.=keine Angabe, DDR= Deutsche Demokratische Republik, BW=Baden-Württemberg, NRW=Nordrhein-Westfalen					

Die ESPED verzeichnete für das Jahr 2013 bundesweit 409 Neuerkrankungen eines Typ 1 Diabetes bei Kindern unter 5 Jahren mit vollständigen Basisdaten (Geschlecht, Geburts- und Manifestationsdatum). Dies ergab eine Inzidenzschätzung von 12,2 (95%-KI: 11,0;13,4) pro 10⁵ Personen-Jahre. Für Kinder unter 15 Jahren wurden im Jahr 2013 in Nordrhein-Westfalen 533 Neuerkrankungen eines Typ 1 Diabetes mit vollständigen Basisdaten an ESPED gemeldet. Dies ergab eine Inzidenzschätzung von 22,5 (95%-KI: 20,6;24,5) pro 10⁵ Personen-Jahre (289).

Seit dem Jahr 2002 erfasst die ESPED in NRW auch Neuerkrankungen an Typ 2 Diabetes bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 5-19 Jahren. Im Jahr 2013 wurden diesbezüglich lediglich 14 Neuerkrankungen an die ESPED gemeldet. Dies entsprach einer Inzidenz von 0,54 (0,29–0,90) pro 10^5 Personen-Jahre (289).

Tabelle 3-J: Aktuelle Inzidenz des Diabetes mellitus bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland

	Zeitraum	Zahl der Neuerkrankungen/Jahr	Inzidenz/ 10^5 Personen-Jahre (95% KI)	Quelle
Typ 1 Diabetes	2013	0-5 Jahre: 409 0-15 Jahre: 533	12,2 (11,0;13,4) 22,5 (20,6;24,5)	(289)
Typ 2 Diabetes	2013	14	0,54 (0,20;0,90)	(289)

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 fortlaufend alle Manifestationen eines Typ 1 Diabetes bei Kindern und Jugendlichen von 0-14 Jahren im Diabetes Registry (DIARY) als Teil der internationalen Kooperationen EURODIAB und DIAMOND erfasst. Es wurden die Daten von 5.108 Kindern und Jugendlichen 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. 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 3.000-4.000 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 (2; 65; 290).

Daten zur Prävalenzprognose des Typ 2 Diabetes sind nicht vorhanden. Man setzt die Entstehung des T2DM in enge Beziehung zur Entwicklung der Adipositas und schätzt, dass etwa 1 % der adipösen Kinder im Alter zwischen 8 und 17 Jahren an einem Typ 2 Diabetes erkranken werden (281).

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

	Prävalenz (95%-KI)	Absolute Prävalenz (95%-KI)
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: (279; 291)		

Entwicklung der Inzidenz

Die Daten der ESPED zeigten mittels Trendanalyse der Inzidenzdaten im Zeitraum 1993-2013 einen signifikanten Inzidenzanstieg des T1DM bei Kindern unter 5 Jahren von 2,9 % pro Jahr ($p < 0,001$); die Inzidenz pro 10^5 Personen-Jahre hatte von 6,8 in 1993 auf 12,2 im Jahr 2013 zugenommen. In der Altersgruppe der unter 15-Jährigen ergab die Trendanalyse der Inzidenzdaten im Zeitraum 1996-2013 einen signifikanten Inzidenzanstieg von 3,5 % pro Jahr ($p < 0,001$); hier hatte die Inzidenz pro 10^5 Personen-Jahre von 12,7 in 1996 auf 22,5 im Jahr 2013 zugenommen (289). Dagegen war die Inzidenzrate pro 10^5 Personen-Jahre von 4,6 im Jahr 2002 auf 2,9 im Jahr 2013 gesunken. D. h., dass sich der Typ 1 Diabetes zunehmend häufiger im Kindes- und Jugendalter und weniger im jungen Erwachsenenalter manifestiert, wie auch andere Studien, beispielsweise die Auswertung des schwedischen Diabetesregisters aus den Jahren 1983-2007 (292), gezeigt haben. Die Ursachen für die Verschiebung des Manifestationsalters sind nicht bekannt, man vermutet allerdings Änderungen innerhalb der Immunabwehr im frühen Lebensalter: In Deutschland wurden zwischen 1989 und 2010 Kinder, bei denen Verwandte ersten Grades an T1DM erkrankt waren, prospektiv erfasst und im Hinblick auf die Entstehung eines T1DM beobachtet. Die kumulative T1DM-Häufigkeit betrug bei bis zu vierjährigen Kindern, die zwischen 1989 und 2000 geboren waren (BABYDIAB-Studie), 2,5 % (95%-KI 0,8;4,2%) im Gegensatz zu 6,2 % (95%-KI 2,3;10,1%) bei Kindern unter 4 Jahren, die zwischen 2004 und 2010 geboren waren, (TEDDY-Studie) ($p = 0,03$). Der Übergang von einer bestehenden Inselzellautoimmunität zum manifesten Typ 1 Diabetes vollzog sich bei den später geborenen Kindern der TEDDY-Studie also schneller, d. h. dass bei diesen Kindern vermutlich eine Schwächung der Mechanismen vorlag, die normalerweise die autoimmunvermittelte Destruktion der Betazellen regulieren (8). Hieraus lässt sich tendenziell eine Zunahme der Inzidenz des Typ 1 Diabetes in den nächsten Jahren ableiten.

Für den Typ 2 Diabetes ist die Datenlage unbefriedigend. Anhand der durch ESPED erfassten Daten ergab sich für den T2DM bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 5-19 Jahren eine nichtsignifikante Zunahme um 1,0 % pro Jahr ($p=0,474$). Dass die Neuerkrankungsrate in

Deutschland nicht deutlich ansteigt, hängt möglicherweise mit einer nicht weiter ansteigenden Häufigkeit von Übergewicht und Adipositas zusammen. Daten der Schuleingangsuntersuchungen zeigten zumindest, dass die Prävalenz von Übergewicht und Adipositas bei Schulanfängern nach 2004 nicht weiter angestiegen, in manchen Regionen sogar abgefallen ist (293).

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). 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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Insulin degludec Kombinationstherapie mit Bolusinsulin	21.490	20.136

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 Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation wurde unter Zuhilfenahme der besten verfügbaren epidemiologischen Evidenz vorgenommen; dies ist derzeit der „Gesundheitsbericht 2015“ der Deutschen Diabetes-Hilfe (278); die in diesem Bericht genannten Zahlen wurden durch Gegenüberstellung mit anderer epidemiologischer Literatur zur Prävalenz und Inzidenz des Diabetes mellitus bei Kindern und Jugendlichen validiert,

wobei keine wesentlichen Diskrepanzen oder Plausibilitätsprobleme auftraten. Die Berechnung der Zielpopulation erfolgte dabei auf der Basis der folgenden Annahmen:

1. Gesamtzahl von Kindern und Jugendlichen mit Typ 1 Diabetes:
30.400 (265; 278; 281)
2. Gesamtzahl von Kindern und Jugendlichen mit Typ 2 Diabetes:
1.200 (265; 278; 281)
3. Anteil von Kindern und Jugendlichen mit insulinpflichtigem T2DM:
25% (294)
4. Aus 1.-3. resultiert eine Gesamtzahl von Kindern und Jugendlichen mit IDDM (Typ 1 und Typ 2) von 30.700 Patienten

Die Zielpopulation im Anwendungsgebiet E umfasst Patienten, die in Kombinationstherapie mit einem Basalinsulin und einem Bolusinsulin behandelt wurden; dies ist nach nationalen und internationalen Leitlinien die einzige Alternative zur Pumpentherapie (65; 68). Insgesamt wird die Zahl der insulinpflichtigen Kinder und Jugendlichen in Deutschland, die eine solche Behandlung erhalten, auf derzeit 21.490 geschätzt.

In der Therapie des Diabetes mellitus mit Tresiba[®] besteht eine GKV-Versichertenquote von 93,7% (295). Wird diese auf die aus der epidemiologischen Literatur ermittelten Zahlen angewendet, so muss für die gesamte Zielpopulation im Anwendungsgebiet E in Deutschland eine Größe von 20.136 Patienten angenommen werden.

Die ermittelte Zahl von rund 20.136 GKV-Patienten stellt das hypothetische und maximale Patientenpotenzial für Insulin degludec (Tresiba[®]) im Anwendungsgebiet E 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 von Patienten mit Diabetes mellitus. Für alle weiteren Berechnungen wurde die Größe der Zielpopulation auf ganze Hunderter gerundet, d. h. die Kostenberechnung erfolgte auf der Grundlage einer Population von 20.100 Patienten.

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	beträchtlich	20.100

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.

Auf der Basis der Daten der in Abschnitt 3.2.3 zitierten epidemiologischen Studien und Diabetesregister lässt sich die Zahl der aktuell in Deutschland von einem insulinpflichtigen Diabetes mellitus betroffenen Kinder und Jugendlichen recht genau auf 30.700 schätzen. Hiervon wenden etwa 20.100 GKV-versicherte Kinder und Jugendliche die Basal-Bolus Therapie an, d.h. sie entsprechen der Zielpopulation.

Insgesamt ergibt sich aus der Behandlung mit Insulin degludec gegenüber Insulin detemir jeweils in Kombination mit Insulin Aspart ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen (113; 114). Die Jugendlichen und Kinder aus der Zielpopulation profitieren bei einer Therapie mit Insulin degludec durch eine bedeutsame Reduktion von Hyperglykämien mit Ketose bei verbesserter NPG-Senkung, bei vergleichbarer HbA_{1c}-Senkung sowie einer vergleichbaren Rate an Hypoglykämien und unerwünschten Ereignissen gegenüber Insulin detemir. Zusätzlich hatten Patienten mit Insulin degludec in Studie NN1250-3561 eine stabilere und 30% niedrigere Basalinsulindosis über die gesamte Dauer der Studie.

Die einmal tägliche Gabe führt nachweislich zu einer besseren Compliance der Patienten und stellt einen wichtigen Fortschritt in der Anwenderfreundlichkeit der Basal-Bolus Therapie dar. Darüber hinaus bietet Insulin degludec eine deutlich geringere Variabilität der Insulinspiegel und eine Wirkdauer von 42 Stunden. Diese neuen Charakteristika bieten damit das Potential einer besseren „Ausdosierung“ der Insulingabe, ein Führen der Blutzuckerkonzentration im unteren Normbereich ohne erhöhte Hypoglykämiegefahr und eine bis dato nicht vorstellbare Flexibilität in der zeitlichen Verteilung der Basalinsulingabe. Durch die höhere Wirkdauer und Flexibilität wird besonders bei Kindern und Jugendlichen, wenn eine Insulingabe vergessen wird, das Risiko für diabetische Ketoazidosen reduziert.

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 „Diabetes mellitus bei Kindern und Jugendlichen“ (Definition, Klassifikation, Ätiopathogenese, Symptomatik, Folgeerkrankungen, Therapie) wurden als beste verfügbare externe Evidenz die S3-Leitlinie der DDG sowie die aktuelle ISPAD-Leitlinie verwendet (65; 68). Die Informationsbeschaffung wurde durch eine nicht systematische Recherche im Internetportal PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) ergänzt (letzter Zugriff: 31.01.2015).

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

Abschnitt 3.2.2

Zur Beschreibung des therapeutischen Bedarfs innerhalb der Erkrankung T1DM wurden als beste verfügbare externe Evidenz die S3-Leitlinie der DDG sowie die aktuelle ISPAD-Leitlinie verwendet (65; 68). Die Informationsbeschaffung wurde durch eine nicht systematische Recherche im Internetportal PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) ergänzt (letzter Zugriff: 31.01.2015).

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

Abschnitt 3.2.3

Zur Ermittlung der epidemiologischen Daten zum Diabetes mellitus bei Kindern und Jugendlichen wurde letztmalig am 31.01.2015 eine systematische Literaturrecherche

durchgeführt. Die Suchstrategie für die Datenbank MEDLINE, die über die Suchoberfläche PubMed durchgeführt wurde, findet sich in Tabelle 3-L.

Tabelle 3-L: Suchstrategien zur Epidemiologie des Diabetes mellitus bei Kindern und Jugendlichen

#	Begriffe	Treffer
#1	"Diabetes Mellitus"[Mesh] OR "Diabetes Mellitus, Type 2"[Mesh]) OR "Diabetes Mellitus, Type 1"[Mesh]	319.145
#2	"Child"[Mesh] OR "Child, Preschool"[Mesh]) OR "Adolescent"[Mesh]	2.431.006
#3	"#1 AND #2	40.743
#4	"incidence"[mesh] OR inciden*[tiab]	700.522
#5	"prevalence"[mesh] OR prevalen*[tiab]	545.875
#6	epidemiology[subheading] OR epidemiolog*[tiab]	1.730.426
#7	#4 OR #5 OR #6	2.359.531
#8	German*	1.510.263
#9	(Prospective studies[Mesh]) OR (prospective*[tiab] AND (study[tiab] OR studies[tiab] OR analysis[tiab] OR analyses[tiab] OR trial*[tiab]))	492.887
#10	(Retrospective studies[Mesh] OR (retrospective[tiab] AND (study[tiab] OR studies[tiab] OR analysis[tiab] OR analyses[tiab] OR trial*[tiab]))	593.960
#11	(Longitudinal studies[Mesh] OR (longitudinal[tiab] AND (study[tiab] OR studies[tiab] OR analysis[tiab] OR analyses[tiab] OR trial*[tiab]))	162.508
#12	(Follow-up studies[Mesh] OR (follow-up[tiab] AND (study[tiab] OR studies[tiab] OR analysis[tiab] OR analyses[tiab] OR trial*[tiab]))	799.994
#13	(Cohort studies[Mesh] OR (cohort[tiab] AND (study[tiab] OR studies[tiab] OR analysis[tiab] OR analyses[tiab] OR trial*[tiab]))	1.483.225
#14	(Cross-Sectional studies[Mesh] OR (cross-sectional[tiab] AND (study[tiab] OR studies[tiab] OR analysis[tiab] OR analyses[tiab] OR trial*[tiab]))	252.414
#15	(Registries[Mesh]) OR (regist*[tiab] AND (data[tiab] OR analys*[tiab] or study[tiab] OR studies[tiab] OR trial*[tiab]))	204.832
#16	(Observational*[tiab] AND (data[tiab] OR analys*[tiab] or study[tiab] OR studies[tiab] OR trial*[tiab]))	82.417
#17	(Population*[tiab] AND (data[tiab] OR analys*[tiab] or study[tiab] OR studies[tiab] OR trial*[tiab]))	843.159
#18	#9 OR #10 OR #11 OR 12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17	2.768.399
#19	#7 AND #8 AND #18	408
#20	#19 AND ("humans"[MeSH Terms] AND ("2005/31/01"[PDAT] : "2015/31/01"[PDAT]) AND (english[la] OR german[la] OR french[la]))	229

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 [file://localhost/\(http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de\)](http://localhost/(http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de))
- Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Diabetologie (<http://www.diabetes-kinder.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[®] 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[®] 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. Danne T, Kordonouri O, Lange K. Diabetes bei Kindern und Jugendlichen. 7. Aufl. Berlin: Springer; 2014.
2. Böhm BO, Dreyer M, Fritsche A, Füchenbusch M, Götz S, Martin S. S3-Leitlinie Therapie des Typ-1-Diabetes - Version 1.0. Deutsche Diabetes Gesellschaft. Stand: 09.2011. [Zuletzt geprüft am 16.02.2015]. URL: http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Leitlinien/Evidenzbasierte_Leitlinien/AktualisierungTherapieTyp1Diabetes_1_20120319_TL.pdf.
3. 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):666-679.

4. Abiru N, Kawasaki E, Eguch K. Current knowledge of Japanese type 1 diabetic syndrome. *Diabetes/metabolism Research and Reviews* 2002;18(5):357-366.
5. American Diabetes Association (ADA). Standards of medical care in diabetes--2014. *Diabetes Care* 2014;37 Suppl 1:S14-80.
6. Gillespie KM. Type 1 diabetes: pathogenesis and prevention. *Canadian Medical Association Journal* 2006;175(2):165-170.
7. Knip M, Veijola R, Virtanen SM, Hyoty H, Vaarala O, Akerblom HK. Environmental triggers and determinants of type 1 diabetes. *Diabetes* 2005;54 Suppl 2:S125-136.
8. 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. *J Autoimmun* 2011;37(1):3-7.
9. Pihoker C, Gilliam LK, Hampe CS, Lernmark A. Autoantibodies in diabetes. *Diabetes* 2005;54 Suppl 2:S52-61.
10. 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;51(5):846-852.
11. Kerner W, Brückel J. Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus. *Diabetologie und Stoffwechsel* 2013;8(S2):S104-S107.
12. 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;53(2):384-392.
13. 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;80(12):3739-3743.
14. 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;81(7):2559-2563.
15. Devendra D, Liu E, Eisenbarth GS. Type 1 diabetes: recent developments. *British Medical Journal (Clinical research ed)* 2004;328(7442):750-754.
16. 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;61(2):146-153.
17. Rosenbauer J, Icks A, Schmitter D, Giani G. Incidence of childhood Type I diabetes mellitus is increasing at all ages in Germany. *Diabetologia* 2002;45(3):457-458.
18. 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;24(2):239-244.
19. Gale EA, Gillespie KM. Diabetes and gender. *Diabetologia* 2001;44(1):3-15.
20. 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;85(2):494-522.
21. Kordonouri O. Diagnostik und Management von primären und sekundären Komorbiditäten des Diabetes mellitus Typ 1 im Kindes- und Jugendalter [Habilitationsschrift]. Berlin: Humboldt-Universität; 2002.

22. Robles DT, Eisenbarth GS. Type 1A diabetes induced by infection and immunization. *J Autoimmun* 2001;16(3):355-362.
23. Elding Larsson H, Vehik K, Bell R, Dabelea D, Dolan L, Pihoker C *et al.* Reduced prevalence of diabetic ketoacidosis at diagnosis of type 1 diabetes in young children participating in longitudinal follow-up. *Diabetes Care* 2011;34(11):2347-2352.
24. Lansdown AJ, Barton J, Warner J, Williams D, Gregory JW, Harvey JN *et al.* Prevalence of ketoacidosis at diagnosis of childhood onset Type 1 diabetes in Wales from 1991 to 2009 and effect of a publicity campaign. *Diabet Med* 2012;29(12):1506-1509.
25. Rewers A, Klingensmith G, Davis C, Petitti DB, Pihoker C, Rodriguez B *et al.* Presence of diabetic ketoacidosis at diagnosis of diabetes mellitus in youth: the Search for Diabetes in Youth Study. *Pediatrics* 2008;121(5):e1258-1266.
26. Borchers AT, Uibo R, Gershwin ME. The geoepidemiology of type 1 diabetes. *Autoimmunity Reviews* 2010;9(5):A355-365.
27. Forlenza GP, Rewers M. The epidemic of type 1 diabetes: what is it telling us? *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes, and Obesity* 2011;18(4):248-251.
28. 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.
29. 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;55(8):2142-2147.
30. van Belle TL, Coppieters KT, von Herrath MG. Type 1 diabetes: etiology, immunology, and therapeutic strategies. *Physiological Reviews* 2011;91(1):79-118.
31. 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;23(3):169-183.
32. 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;17(5):1254-1255.
33. 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;290(13):1713-1720.
34. 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;88(1):162-165.
35. 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;9(4):269-278.
36. Gerstein HC. Cow's milk exposure and type I diabetes mellitus. A critical overview of the clinical literature. *Diabetes Care* 1994;17(1):13-19.
37. 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;32(9):1647-1648.
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;33(9):2010-2012.
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;125:177-188.
 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;16(6):720-726.
 41. Krolewski AS, Warram JH, Valsania P, Martin BC, Laffel LM, Christlieb AR. Evolving natural history of coronary artery disease in diabetes mellitus. *The Journal of Pediatrics* 1991;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;19(7):689-697.
 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;34(5):1164-1170.
 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;11(5):357-363.
 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;47(7):1266-1272.
 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;290(16):2159-2167.
 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;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;64(3):817-828.
 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;30(10):2523-2528.
 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;25(5):859-864.
 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;22(9):1555-1560.
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;27(4):955-962.
 53. Icks A, Trautner C, Haastert B, Berger M, Giani G. Blindness due to diabetes: population-based age- and sex-specific incidence rates. *Diabetic Medicine* 1997;14(7):571-575.
 54. 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
 55. 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;169(14):1307-1316.
 56. 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;105(10):1801-1815.
 57. 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;15(6):287-294.
 58. 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;44(12):2203-2209.
 59. 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. *Diabetes and Metabolism* 1993;19(1 Pt 2):143-151.
 60. Bingley PJ, Bonifacio E, Mueller PW. Diabetes Antibody Standardization Program: first assay proficiency evaluation. *Diabetes* 2003;52(5):1128-1136.
 61. Palmer JP, Asplin CM, Clemons P, Lyen K, Tatpati O, Raghu PK *et al.* Insulin antibodies in insulin-dependent diabetics before insulin treatment. *Science* 1983;222(4630):1337-1339.
 62. Schlosser M, Mueller PW, Torn C, Bonifacio E, Bingley PJ. Diabetes Antibody Standardization Program: evaluation of assays for insulin autoantibodies. *Diabetologia* 2010;53(12):2611-2620.
 63. 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;46(4):565-571.
 64. Winter WE, Schatz DA. Autoimmune markers in diabetes. *Clinical Chemistry* 2011;57(2):168-175.
 65. diabetesDE und Deutsche Diabetes-Gesellschaft (DDG). Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Kindes- und Jugendalter. Hrsg.: Haak T,

- Kellerer M. Stand: 2010. [Zuletzt geprüft am 16.02.2015]. URL: http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Leitlinien/Evidenzbasierte_Leitlinien/EBL_Kinder_salter_2010.pdf.
66. Rewers MJ, Pillay K, de Beaufort C, Craig ME, Hanas R, Acerini CL *et al.* Assessment and monitoring of glycemic control in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes* 2014;15 Suppl 20:102-114.
 67. 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;45(10):1289-1298.
 68. Danne T, Bangstad HJ, Deeb L, Jarosz-Chobot P, Mungaie L, Saboo B *et al.* Insulin treatment in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes* 2014;15 Suppl 20:115-134.
 69. Cho YH, Craig ME, Donaghue KC. Puberty as an accelerator for diabetes complications. *Pediatr Diabetes* 2014;15(1):18-26.
 70. Amiel SA, Sherwin RS, Simonson DC, Lauritano AA, Tamborlane WV. Impaired insulin action in puberty. A contributing factor to poor glycemic control in adolescents with diabetes. *N Engl J Med* 1986;315(4):215-219.
 71. 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. *N Engl J Med* 1993;329(14):977-986.
 72. 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;55(12):3556-3565.
 73. 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. *N Engl J Med* 2005;353(25):2643-2653.
 74. Wang PH, Lau J, Chalmers TC. Meta-analysis of effects of intensive blood-glucose control on late complications of type I diabetes. *Lancet* 1993;341(8856):1306-1309.
 75. 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;126(12):1707-1715.
 76. 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;168(17):1867-1873.
 77. Thalange N, Bereket A, Larsen J, Hiort LC, Peterkova V. Insulin analogues in children with Type 1 diabetes: a 52-week randomized clinical trial. *Diabet Med* 2013;30(2):216-225.
 78. Cope JU, Samuels-Reid JH, Morrison AE. Pediatric use of insulin pump technology: a retrospective study of adverse events in children ages 1-12 years. *J Diabetes Sci Technol* 2012;6(5):1053-1059.
 79. Hanas R, Lindgren F, Lindblad B. A 2-yr national population study of pediatric ketoacidosis in Sweden: predisposing conditions and insulin pump use. *Pediatr Diabetes* 2009;10(1):33-37.

80. Johnson SR, Cooper MN, Jones TW, Davis EA. Long-term outcome of insulin pump therapy in children with type 1 diabetes assessed in a large population-based case-control study. *Diabetologia* 2013;56(11):2392-2400.
81. Phillip M, Battelino T, Rodriguez H, Danne T, Kaufman F. Use of insulin pump therapy in the pediatric age-group: consensus statement from the European Society for Paediatric Endocrinology, the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, and the International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes, endorsed by the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2007;30(6):1653-1662.
82. Realsen J, Goettle H, Chase HP. Morbidity and mortality of diabetic ketoacidosis with and without insulin pump care. *Diabetes Technol Ther* 2012;14(12):1149-1154.
83. Scaramuzza AE, Dell'Acqua M, Macedoni M, Zuccotti GV. Insulin pump therapy in children with type 1 diabetes: the dark side of the moon. *J Diabetes Sci Technol* 2013;7(4):1095-1097.
84. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Kurzwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1. Abschlussbericht Version 1.0. Stand: 30.03.2007/2007: Available from: https://http://www.iqwig.de/de/projekte_ergebnisse/projekte/arzneimittelbewertung/a05_02_kurzwirksame_insulinanaloga_zur_behandlung_des_diabetes_mellitus_typ_1.1_195.html.
85. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Langwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1. Abschlussbericht A5-01. Version: Version 1.0. Stand. 18.2.2010. [Zuletzt geprüft am 15.02.2015]. URL: https://http://www.iqwig.de/download/A05-01_Abschlussbericht_Langwirksame_Insulinanaloga_bei_Diabetes_mellitus_Typ_1.pdf.
86. 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;31(6):1112-1117.
87. Hermansen K, Fontaine P, Kukolja 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;47(4):622-629.
88. Monami M, Marchionni N, Mannucci E. Long-acting insulin analogues vs. NPH human insulin in type 1 diabetes. A meta-analysis. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2009;11(4):372-378.
89. 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;29(8):1607-1619.
90. 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;180(4):385-397.
91. Coyle ME, Francis K, Chapman Y. Self-management activities in diabetes care: a systematic review. *Australian Health Review* 2013;37(4):513-522.

92. 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;38(1):62-69.
93. Rubin RR. Adherence to pharmacologic therapy in patients with type 2 diabetes mellitus. *The Journal of Pediatrics* 2005;118 Suppl 5A:27S-34S.
94. Borus JS, Laffel L. Adherence challenges in the management of type 1 diabetes in adolescents: prevention and intervention. *Current Opinion in Pediatrics* 2010;22(4):405-411.
95. 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* 2013;30(5):512-524.
96. 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;16(11):1357-1365.
97. 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;53(6):1614-1620.
98. Heise T, Hermanski L, Nosek L, Feldman A, Rasmussen S, Haahr H. Insulin degludec: four times lower pharmacodynamic variability than insulin glargine under steady-state conditions in type 1 diabetes. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2012;14(9):859-864.
99. Biester T, Blaesig S, Remus K, Aschemeier B, Kordonouri O, Granhall C *et al.* Insulin degludec's ultra-long pharmacokinetic properties observed in adults are retained in children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2014;15(1):27-33.
100. Daneman D. Diabetes-related mortality. A pediatrician's view. *Diabetes Care* 2001;24(5):801-802.
101. Decourcey DD, Steil GM, Wypij D, Agus MS. Increasing use of hypertonic saline over mannitol in the treatment of symptomatic cerebral edema in pediatric diabetic ketoacidosis: an 11-year retrospective analysis of mortality*. *Pediatr Crit Care Med* 2013;14(7):694-700.
102. Edge JA, Hawkins MM, Winter DL, Dunger DB. The risk and outcome of cerebral oedema developing during diabetic ketoacidosis. *Arch Dis Child* 2001;85(1):16-22.
103. Edge JA, Ford-Adams ME, Dunger DB. Causes of death in children with insulin dependent diabetes 1990-96. *Arch Dis Child* 1999;81(4):318-323.
104. Schober E, Fritsch M. Diabetische Ketoazidose bei Kindern und Jugendlichen. *Austrian Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2011;4(2):7-10.
105. Lind M, Svensson AM, Kosiborod M, Gudbjornsdottir S, Pivodic A, Wedel H *et al.* Glycemic control and excess mortality in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2014;371(21):1972-1982.
106. McFarlane K. An overview of diabetic ketoacidosis in children. *Paediatr Nurs* 2011;23(1):14-19.
107. Olivieri L, Chasm R. Diabetic ketoacidosis in the pediatric emergency department. *Emerg Med Clin North Am* 2013;31(3):755-773.
108. Van Ness-Otunnu R, Hack JB. Hyperglycemic crisis. *J Emerg Med* 2013;45(5):797-805.
109. Wolfsdorf J, Glaser N, Sperling MA. Diabetic ketoacidosis in infants, children, and adolescents: A consensus statement from the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2006;29(5):1150-1159.

110. Wolfsdorf JI, Allgrove J, Craig ME, Edge J, Glaser N, Jain V *et al.* Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state. *Pediatr Diabetes* 2014;15 Suppl 20:154-179.
111. Kamel KS, Halperin ML. Acid-base problems in diabetic ketoacidosis. *N Engl J Med* 2015;372(6):546-554.
112. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Kurzwirksame Insulinanaloga bei Kindern und Jugendlichen mit Diabetes mellitus Typ 1. Abschlussbericht A08-01. Version: Version 1.0. Stand: 24.09.2009 . [Zuletzt geprüft am 16.02.2015]. URL: https://http://www.iqwig.de/download/A08-01_Abschlussbericht_Kurzwirksame_Insulinanaloga_bei_Kindern_und_Jugendlichen.pdf.
113. Novo Nordisk. Clinical Trial Report - Trial ID: NN1250-3561, A trial investigating the efficacy and safety of insulin degludec in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus - Hauptstudie. 4-7-2013. Data on file. . 2013
114. Novo Nordisk. Clinical Trial Report - Trial ID: NN1250-3561, A trial investigating the efficacy and safety of insulin degludec in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus - Verlängerungsphase. 21-1-2014. Data on file. . 2014
115. Thalange N, Deeb L, Iotova V, Kawamura T, Klingensmith G, Philotheou A *et al.* Insulin degludec in combination with bolus insulin aspart is safe and effective in children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2015;Feb 12. doi: 10.1111/pedi.12263. [Epub ahead of print]
116. Foreback CC. Beta-hydroxybutyrate and acetoacetate levels. *Am J Clin Pathol* 1997;108(5):602-604.
117. Goldstein DE, Little RR, Lorenz RA, Malone JI, Nathan DM, Peterson CM. Tests of glycemia in diabetes. *Diabetes Care* 2004;27 Suppl 1:S91-93.
118. Laffel L. Ketone bodies: a review of physiology, pathophysiology and application of monitoring to diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 1999;15(6):412-426.
119. Laffel LM, Wentzell K, Loughlin C, Tovar A, Moltz K, Brink S. Sick day management using blood 3-hydroxybutyrate (3-OHB) compared with urine ketone monitoring reduces hospital visits in young people with T1DM: a randomized clinical trial. *Diabet Med* 2006;23(3):278-284.
120. Taboulet P, Deconinck N, Thurel A, Haas L, Manamani J, Porcher R *et al.* Correlation between urine ketones (acetoacetate) and capillary blood ketones (3-beta-hydroxybutyrate) in hyperglycaemic patients. *Diabetes Metab* 2007;33(2):135-139.
121. Levy-Marchal C, Patterson CC, Green A. Geographical variation of presentation at diagnosis of type I diabetes in children: the EURODIAB study. *European and Diabetes. Diabetologia* 2001;44 Suppl 3:B75-80.
122. Neu A, Willasch A, Eehalt S, Hub R, Ranke MB. Ketoacidosis at onset of type 1 diabetes mellitus in children--frequency and clinical presentation. *Pediatr Diabetes* 2003;4(2):77-81.
123. Lokulo-Sodipe K, Moon RJ, Edge JA, Davies JH. Identifying targets to reduce the incidence of diabetic ketoacidosis at diagnosis of type 1 diabetes in the UK. *Arch Dis Child* 2014;99(5):438-442.
124. Cameron FJ, Scratch SE, Nadebaum C, Northam EA, Koves I, Jennings J *et al.* Neurological consequences of diabetic ketoacidosis at initial presentation of type 1 diabetes in a prospective cohort study of children. *Diabetes Care* 2014;37(6):1554-1562.

125. Becker N. Frida-Studie: Testlauf für ein nationales Screening. *Ärztebl* 2014;111(43):[12].
126. Morris AD, Boyle DI, McMahon AD, Greene SA, MacDonald TM, Newton RW. Adherence to insulin treatment, glycaemic control, and ketoacidosis in insulin-dependent diabetes mellitus. The DARTS/MEMO Collaboration. *Diabetes Audit and Research in Tayside Scotland. Medicines Monitoring Unit. Lancet* 1997;350(9090):1505-1510.
127. Rewers A, Chase HP, Mackenzie T, Walravens P, Roback M, Rewers M *et al.* Predictors of acute complications in children with type 1 diabetes. *Jama* 2002;287(19):2511-2518.
128. 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;113(2):e133-140.
129. Icks A, Strassburger K, Baechle C, Rosenbauer J, Giani G, Beyer P *et al.* Frequency and cost of diabetic ketoacidosis in Germany--study in 12,001 paediatric patients. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2013;121(1):58-59.
130. Fritsch M, Rosenbauer J, Schober E, Neu A, Placzek K, Holl RW. Predictors of diabetic ketoacidosis in children and adolescents with type 1 diabetes. Experience from a large multicentre database. *Pediatr Diabetes* 2011;12(4 Pt 1):307-312.
131. Dabelea D, Rewers A, Stafford JM, Standiford DA, Lawrence JM, Saydah S *et al.* Trends in the prevalence of ketoacidosis at diabetes diagnosis: the SEARCH for diabetes in youth study. *Pediatrics* 2014;133(4):e938-945.
132. Karges B, Kapellen T, Neu A, Hofer SE, Rohrer T, Rosenbauer J *et al.* Long-acting insulin analogs and the risk of diabetic ketoacidosis in children and adolescents with type 1 diabetes: a prospective study of 10,682 patients from 271 institutions. *Diabetes Care* 2010;33(5):1031-1033.
133. Foster DW, McGarry JD. The metabolic derangements and treatment of diabetic ketoacidosis. *N Engl J Med* 1983;309(3):159-169.
134. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Murphy MB, Kreisberg RA. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes: a consensus statement from the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2006;29(12):2739-2748.
135. Cope JU, Morrison AE, Samuels-Reid J. Adolescent use of insulin and patient-controlled analgesia pump technology: a 10-year Food and Drug Administration retrospective study of adverse events. *Pediatrics* 2008;121(5):e1133-1138.
136. Kelly SD, Howe CJ, Hendler JP, Lipman TH. Disordered eating behaviors in youth with type 1 diabetes. *Diabetes Educ* 2005;31(4):572-583.
137. Berghaeuser MA, Kapellen T, Heidtmann B, Haberland H, Klinkert C, Holl RW. Continuous subcutaneous insulin infusion in toddlers starting at diagnosis of type 1 diabetes mellitus. A multicenter analysis of 104 patients from 63 centres in Germany and Austria. *Pediatr Diabetes* 2008;9(6):590-595.
138. Weissberg-Benchell J, Antisdel-Lomaglio J, Seshadri R. Insulin pump therapy: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2003;26(4):1079-1087.
139. Cengiz E, Xing D, Wong JC, Wolfsdorf JI, Haymond MW, Rewers A *et al.* Severe hypoglycemia and diabetic ketoacidosis among youth with type 1 diabetes in the T1D Exchange clinic registry. *Pediatr Diabetes* 2013;14(6):447-454.

140. Ersoy A, Ersoy C, Tekce H, Yavascaoglu I, Dilek K. Diabetic ketoacidosis following development of de novo diabetes in renal transplant recipient associated with tacrolimus. *Transplant Proc* 2004;36(5):1407-1410.
141. Jin H, Meyer JM, Jeste DV. Phenomenology of and risk factors for new-onset diabetes mellitus and diabetic ketoacidosis associated with atypical antipsychotics: an analysis of 45 published cases. *Ann Clin Psychiatry* 2002;14(1):59-64.
142. Keshavarz R, Mousavi MA, Hassani C. Diabetic ketoacidosis in a child on FK506 immunosuppression after a liver transplant. *Pediatr Emerg Care* 2002;18(1):22-24.
143. Wilson DR, D'Souza L, Sarkar N, Newton M, Hammond C. New-onset diabetes and ketoacidosis with atypical antipsychotics. *Schizophr Res* 2003;59(1):1-6.
144. Yood MU, DeLorenze G, Quesenberry CP, Jr., Oliveria SA, Tsai AL, Willey VJ *et al.* The incidence of diabetes in atypical antipsychotic users differs according to agent--results from a multisite epidemiologic study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2009;18(9):791-799.
145. Dahlquist G, Kallen B. Mortality in childhood-onset type 1 diabetes: a population-based study. *Diabetes Care* 2005;28(10):2384-2387.
146. Laing SP, Swerdlow AJ, Slater SD, Botha JL, Burden AC, Waugh NR *et al.* The British Diabetic Association Cohort Study, II: cause-specific mortality in patients with insulin-treated diabetes mellitus. *Diabet Med* 1999;16(6):466-471.
147. Patterson CC, Dahlquist G, Harjutsalo V, Joner G, Feltbower RG, Svensson J *et al.* Early mortality in EURODIAB population-based cohorts of type 1 diabetes diagnosed in childhood since 1989. *Diabetologia* 2007;50(12):2439-2442.
148. Curtis JR, To T, Muirhead S, Cummings E, Daneman D. Recent trends in hospitalization for diabetic ketoacidosis in ontario children. *Diabetes Care* 2002;25(9):1591-1596.
149. Arieff AI, Kleeman CR. Studies on mechanisms of cerebral edema in diabetic comas. Effects of hyperglycemia and rapid lowering of plasma glucose in normal rabbits. *J Clin Invest* 1973;52(3):571-583.
150. Harris GD, Fiordalisi I, Finberg L. Safe management of diabetic ketoacidemia. *J Pediatr* 1988;113(1 Pt 1):65-68.
151. Glaser N, Yuen N, Anderson SE, Tancredi DJ, O'Donnell ME. Cerebral metabolic alterations in rats with diabetic ketoacidosis: effects of treatment with insulin and intravenous fluids and effects of bumetanide. *Diabetes* 2010;59(3):702-709.
152. Glaser NS, Wootton-Gorges SL, Marcin JP, Buonocore MH, Dicarolo J, Neely EK *et al.* Mechanism of cerebral edema in children with diabetic ketoacidosis. *J Pediatr* 2004;145(2):164-171.
153. Yuen N, Anderson SE, Glaser N, Tancredi DJ, O'Donnell ME. Cerebral blood flow and cerebral edema in rats with diabetic ketoacidosis. *Diabetes* 2008;57(10):2588-2594.
154. Glaser N. Cerebral injury and cerebral edema in children with diabetic ketoacidosis: could cerebral ischemia and reperfusion injury be involved? *Pediatr Diabetes* 2009;10(8):534-541.
155. Glaser N, Barnett P, McCaslin I, Nelson D, Trainor J, Louie J *et al.* Risk factors for cerebral edema in children with diabetic ketoacidosis. The Pediatric Emergency Medicine Collaborative Research Committee of the American Academy of Pediatrics. *N Engl J Med* 2001;344(4):264-269.

156. Rosenbloom AL, Schatz DA, Krischer JP, Skyler JS, Becker DJ, Laporte RE *et al.* Therapeutic controversy: prevention and treatment of diabetes in children. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85(2):494-522.
157. Glaser NS, Wootton-Gorges SL, Buonocore MH, Marcin JP, Rewers A, Strain J *et al.* Frequency of sub-clinical cerebral edema in children with diabetic ketoacidosis. *Pediatr Diabetes* 2006;7(2):75-80.
158. Hoffman WH, Steinhart CM, el Gammal T, Steele S, Cuadrado AR, Morse PK. Cranial CT in children and adolescents with diabetic ketoacidosis. *AJNR Am J Neuroradiol* 1988;9(4):733-739.
159. Krane EJ, Rockoff MA, Wallman JK, Wolfsdorf JI. Subclinical brain swelling in children during treatment of diabetic ketoacidosis. *N Engl J Med* 1985;312(18):1147-1151.
160. Sperling MA. Cerebral edema in diabetic ketoacidosis: an underestimated complication? *Pediatr Diabetes* 2006;7(2):73-74.
161. Shrestha SS, Zhang P, Barker L, Imperatore G. Medical expenditures associated with diabetes acute complications in privately insured U.S. youth. *Diabetes Care* 2010;33(12):2617-2622.
162. Kirchhoff BA, Lugar HM, Smith SE, Meyer EJ, Perantie DC, Kolody BC *et al.* Hypoglycaemia-induced changes in regional brain volume and memory function. *Diabet Med* 2013;30(4):e151-156.
163. Marzelli MJ, Mazaika PK, Barnea-Goraly N, Hershey T, Tsalikian E, Tamborlane W *et al.* Neuroanatomical correlates of dysglycemia in young children with type 1 diabetes. *Diabetes* 2014;63(1):343-353.
164. Barnea-Goraly N, Raman M, Mazaika P, Marzelli M, Hershey T, Weinzimer SA *et al.* Alterations in white matter structure in young children with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2014;37(2):332-340.
165. Antenor-Dorsey JA, Meyer E, Rutlin J, Perantie DC, White NH, Arbelaez AM *et al.* White matter microstructural integrity in youth with type 1 diabetes. *Diabetes* 2013;62(2):581-589.
166. Arbelaez AM, Semenkovich K, Hershey T. Glycemic extremes in youth with T1DM: the structural and functional integrity of the developing brain. *Pediatr Diabetes* 2013;14(8):541-553.
167. Cox DJ, Kovatchev BP, Gonder-Frederick LA, Summers KH, McCall A, Grimm KJ *et al.* Relationships between hyperglycemia and cognitive performance among adults with type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005;28(1):71-77.
168. Jeitler K, Horvath K, Berghold A, Gratzer 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;51(6):941-951.
169. Chiang JL, Kirkman MS, Laffel LM, Peters AL. Type 1 diabetes through the life span: a position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2014;37(7):2034-2054.
170. Nambam B, Hirsch IB, Danne T, Schatz D. Lowering targets for hemoglobin A1c in children with type 1 diabetes: raising the bar. *Pediatr Diabetes* 2015;16(1):16-21.
171. Taboulet P, Haas L, Porcher R, Manamani J, Fontaine JP, Feugeas JP *et al.* Urinary acetoacetate or capillary beta-hydroxybutyrate for the diagnosis of ketoacidosis in the Emergency Department setting. *Eur J Emerg Med* 2004;11(5):251-258.

172. Sacks DB, Bruns DE, Goldstein DE, Maclaren NK, McDonald JM, Parrott M. Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. *Clin Chem* 2002;48(3):436-472.
173. Byrne HA, Tieszen KL, Hollis S, Dornan TL, New JP. Evaluation of an electrochemical sensor for measuring blood ketones. *Diabetes Care* 2000;23(4):500-503.
174. Guerci B, Benichou M, Floriot M, Bohme P, Fougnot S, Franck P *et al.* Accuracy of an electrochemical sensor for measuring capillary blood ketones by fingerstick samples during metabolic deterioration after continuous subcutaneous insulin infusion interruption in type 1 diabetic patients. *Diabetes Care* 2003;26(4):1137-1141.
175. Meas T, Taboulet P, Sobngwi E, Gautier JF. Is capillary ketone determination useful in clinical practice? In which circumstances? *Diabetes Metab* 2005;31(3 Pt 1):299-303.
176. Lertwattanarak R, Plainkum P. Efficacy of quantitative capillary beta-hydroxybutyrate measurement in the diagnosis of diabetic ketoacidosis: a comparison to quantitative serum ketone measurement by nitroprusside reaction. *J Med Assoc Thai* 2014;97 Suppl 3:S78-85.
177. Ly TT, Maahs DM, Rewers A, Dunger D, Oduwole A, Jones TW. Assessment and management of hypoglycemia in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes* 2014;15 Suppl 20:180-192.
178. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale Versorgungsleitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes – Langfassung, 1. Auflage. Version 4/2014. Stand: 09/2014. [Zuletzt geprüft am 16.02.2015]. URL: http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/diabetes2/dm2_therapie/pdf/NVL-DM2-Ther-lang-2.pdf.
179. European Medicines Agency (EMA). Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment or prevention of diabetes mellitus. Stand: 14.04.2012. [Zuletzt geprüft am 16.02.2015]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500129256.pdf.
180. Clarke W, Jones T, Rewers A, Dunger D, Klingensmith GJ. Assessment and management of hypoglycemia in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes* 2009;10 Suppl 12:134-145.
181. Maltoni G, Zucchini S, Scipione M, Rollo A, Balsamo C, Bertolini C *et al.* Severe hypoglycemic episodes: a persistent threat for children with Type 1 diabetes mellitus and their families. *J Endocrinol Invest* 2013;36(8):617-621.
182. 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.
183. Jones TW, Borg WP, Borg MA, Boulware SD, McCarthy G, Silver D *et al.* Resistance to neuroglycopenia: an adaptive response during intensive insulin treatment of diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82(6):1713-1718.
184. Jones TW, Boulware SD, Kraemer DT, Caprio S, Sherwin RS, Tamborlane WV. Independent effects of youth and poor diabetes control on responses to hypoglycemia in children. *Diabetes* 1991;40(3):358-363.

185. Cranston I, Lomas J, Maran A, Macdonald I, Amiel SA. Restoration of hypoglycaemia awareness in patients with long-duration insulin-dependent diabetes. *Lancet* 1994;344(8918):283-287.
186. Holl RW, Heinze E. [The dawn or Somogyi phenomenon? High morning fasting blood sugar values in young type-1 diabetics]. *Dtsch Med Wochenschr* 1992;117(40):1503-1507.
187. ADA Workgroup on Hypoglycemia. Defining and reporting hypoglycemia in diabetes: a report from the American Diabetes Association Workgroup on Hypoglycemia. *Diabetes Care* 2005;28(5):1245-1249.
188. International Diabetes Federation (IDF). Global IDF/ISPAD guideline for diabetes in childhood and adolescence. Version: Version 1.0. Stand: 2011. [Zuletzt geprüft am 15.02.2015]. URL: https://http://www.ispad.org/sites/default/files/resources/files/idf-ispad_diabetes_in_childhood_and_adolescence_guidelines_2011_0.pdf.
189. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Langwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Abschlussbericht A5-03. Version: Version 1.1. Stand: 26.2.2009. [Zuletzt geprüft am: 16.02.2015]. URL: https://http://www.iqwig.de/download/A05-03_Abschlussbericht_Langwirksame_Insulinanaloga_bei_Diabetes_mellitus_Typ_2_V1.1.pdf.
190. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Linagliptin – Erneute Nutzenbewertung gemäß § 35a Absatz 5b SGB V. Dossierbewertung A12-11. Version: Version 1.0. Stand: 29.11.2012. [Zuletzt geprüft am 16.02.2015]. URL: http://www.g-ba.de/downloads/92-975-136/2012-11-29_A12-11_Linagliptin_Erneute_Nutzenbewertung_%C2%A7_35a_Absatz_5b_SGB_V.pdf.
191. 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;52(1):38-41.
192. Graveling AJ, Frier BM. Hypoglycaemia: an overview. *Primary Care Diabetes [Review]* 2009;3(3):131-139.
193. Geddes J, Schopman JE, Zammit NN, Frier BM. Prevalence of impaired awareness of hypoglycaemia in adults with Type 1 diabetes. *Diabetic Medicine* 2008;25(4):501-504.
194. Cryer PE. Hypoglycaemia: the limiting factor in the glycaemic management of Type I and Type II diabetes. *Diabetologia* 2002;45(7):937-948.
195. Cryer PE. Preventing hypoglycaemia: what is the appropriate glucose alert value? *Diabetologia* 2009;52(1):35-37.
196. Cryer PE, Davis SN, Shamoon H. Hypoglycemia in diabetes. *Diabetes Care* 2003;26(6):1902-1912.
197. Frier BM. Defining hypoglycaemia: what level has clinical relevance? *Diabetologia* 2009;52(1):31-34.
198. 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;134(9 Pt 1):729-736.
199. 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;19(3):232-240.

200. 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;53(6):1535-1542.
201. 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;47(11):1940-1947.
202. Robinson RT, Harris ND, Ireland RH, Lee S, Newman C, Heller SR. Mechanisms of abnormal cardiac repolarization during insulin-induced hypoglycemia. *Diabetes* 2003;52(6):1469-1474.
203. Sundberg F, Forsander G. Detection and treatment efficacy of hypoglycemic events in the everyday life of children younger than 7 yr. *Pediatr Diabetes* 2014;15(1):34-40.
204. Cooper MN, O'Connell SM, Davis EA, Jones TW. A population-based study of risk factors for severe hypoglycaemia in a contemporary cohort of childhood-onset type 1 diabetes. *Diabetologia* 2013;56(10):2164-2170.
205. O'Connell SM, Cooper MN, Bulsara MK, Davis EA, Jones TW. Reducing rates of severe hypoglycemia in a population-based cohort of children and adolescents with type 1 diabetes over the decade 2000-2009. *Diabetes Care* 2011;34(11):2379-2380.
206. Holl RW, Swift PG, Mortensen HB, Lynggaard H, Hougaard P, Aanstoot HJ *et al.* Insulin injection regimens and metabolic control in an international survey of adolescents with type 1 diabetes over 3 years: results from the Hvidovre study group. *Eur J Pediatr* 2003;162(1):22-29.
207. Wood JR, Miller KM, Maahs DM, Beck RW, DiMeglio LA, Libman IM *et al.* Most youth with type 1 diabetes in the T1D Exchange Clinic Registry do not meet American Diabetes Association or International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes clinical guidelines. *Diabetes Care* 2013;36(7):2035-2037.
208. Allen KV, Frier BM. Nocturnal hypoglycemia: clinical manifestations and therapeutic strategies toward prevention. *Endocrine Practice* 2003;9(6):530-543.
209. 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
210. Lindstrom T, Jorfeldt L, Tegler L, Arnqvist HJ. Hypoglycaemia and cardiac arrhythmias in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetic Medicine* 1992;9(6):536-541.
211. Landstedt-Hallin L, Englund A, Adamson U, Lins PE. Increased QT dispersion during hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Intern Med* 1999;246(3):299-307.
212. Cryer PE. The barrier of hypoglycemia in diabetes. *Diabetes* 2008;57(12):3169-3176.
213. Bendtsen I. Nocturnal hypoglycaemia in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Danish Medical Bulletin* 1995;42(3):269-284.
214. Vervoort G, Goldschmidt HM, van Doorn LG. Nocturnal blood glucose profiles in patients with type 1 diabetes mellitus on multiple (> or = 4) daily insulin injection regimens. *Diabetic Medicine* 1996;13(9):794-799.
215. Brod M, Kongso JH, Lessard S, Christensen TL. Psychological insulin resistance: patient beliefs and implications for diabetes management. *Quality of Life Research* 2009;18(1):23-32.
216. 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;24(11):3097-3104.
217. 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. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2007;115(8):491-494.
218. Schoenle EJ, Schoenle D, Molinari L, Largo RH. Impaired intellectual development in children with Type I diabetes: association with HbA(1c), age at diagnosis and sex. *Diabetologia* 2002;45(1):108-114.
219. 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):186-192.
220. Nordfeldt S, Ludvigsson J. Fear and other disturbances of severe hypoglycaemia in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2005;18(1):83-91.
221. Frier BM. How hypoglycaemia can affect the life of a person with diabetes. *Diabetes/metabolism Research and Reviews* 2008;24(2):87-92.
222. 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;26(4):1176-1180.
223. 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;301(15):1565-1572.
224. 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;34(1):198-203.
225. Snell-Bergeon JK, Wadwa RP. Hypoglycemia, diabetes, and cardiovascular disease. *Diabetes Technology and Therapeutics* 2012;14 Suppl 1:S51-58.
226. Bolognesi R, Tsialtas 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;25(5):349-351.
227. Gill GV, Woodward A, Casson IF, Weston PJ. Cardiac arrhythmia and nocturnal hypoglycaemia in type 1 diabetes--the 'dead in bed' syndrome revisited. *Diabetologia* 2009;52(1):42-45.
228. Frier BM, Schernthaner G, Heller SR. Hypoglycemia and cardiovascular risks. *Diabetes Care* 2011;34 Suppl 2:S132-137.
229. 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* 2008;25(12):1483-1485.
230. Jonassen I, Havelund S, Hoeg-Jensen T, Steensgaard DB, Wahlund PO, Ribell U. Design of the novel protraction mechanism of insulin degludec, an ultra-long-acting basal insulin. *Pharmaceutical Research* 2012;29(8):2104-2114.
231. Klein O, Lynge J, Endahl L, Damholt B, Nosek L, Heise T. Albumin-bound basal insulin analogues (insulin detemir and NN344): comparable time-action profiles but less variability than insulin glargine in type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2007;9(3):290-299.
232. Danne T, Datz N, Endahl L, Haahr H, Nestoris C, Westergaard L *et al.* Insulin detemir is characterized by a more reproducible pharmacokinetic profile than insulin glargine

- in children and adolescents with type 1 diabetes: results from a randomized, double-blind, controlled trial. *Pediatr Diabetes* 2008;9(6):554-560.
233. Patton SR, Midyett LK, Dolan LM, Powers SW. A comparison of average daily risk range scores for young children with type 1 diabetes mellitus using continuous glucose monitoring and self-monitoring data. *Diabetes Technol Ther* 2012;14(3):239-243.
234. Patton SR, Williams LB, Eder SJ, Crawford MJ, Dolan L, Powers SW. Use of continuous glucose monitoring in young children with type 1 diabetes: implications for behavioral research. *Pediatr Diabetes* 2011;12(1):18-24.
235. Mathieu C, Hollander P, Miranda-Palma B, Cooper J, Franek E, Russell-Jones D *et al.* Efficacy and safety of insulin degludec in a flexible dosing regimen vs insulin glargine in patients with type 1 diabetes (BEGIN: Flex T1): a 26-week randomized, treat-to-target trial with a 26-week extension. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2013;98(3):1154-1162.
236. Meneghini L, Atkin SL, Gough SC, Raz I, Blonde L, Shestakova M *et al.* The efficacy and safety of insulin degludec given in variable once-daily dosing intervals compared with insulin glargine and insulin degludec dosed at the same time daily: a 26-week, randomized, open-label, parallel-group, treat-to-target trial in individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2013;36(4):858-864.
237. 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.
238. 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;379(9825):1489-1497.
239. Philis-Tsimikas A, Del Prato S, Satman I, Bhargava A, Dharmalingam M, Skjoth TV *et al.* Effect of insulin degludec versus sitagliptin in patients with type 2 diabetes uncontrolled on oral antidiabetic agents. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2013;15(8):760-766.
240. 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;379(9825):1498-1507.
241. 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;35(12):2464-2471.
242. Onishi Y, Ono Y, Rabol R, Endahl L, Nakamura S. Superior glycaemic control with once-daily insulin degludec/insulin aspart versus insulin glargine in Japanese adults with type 2 diabetes inadequately controlled with oral drugs: a randomized, controlled phase 3 trial. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2013;15(9):826-832.
243. Gough SC, Bhargava A, Jain R, Mersebach H, Rasmussen S, Bergenstal RM. Low-volume insulin degludec 200 units/ml once daily improves glycemic control similarly to insulin glargine with a low risk of hypoglycemia in insulin-naive patients with type 2 diabetes: a 26-week, randomized, controlled, multinational, treat-to-target trial: the BEGIN LOW VOLUME trial. *Diabetes Care* 2013;36(9):2536-2542.

244. Davies MJ, Gross JL, Ono Y, Sasaki T, Bantwal G, Gall MA *et al.* Efficacy and safety of insulin degludec given as part of basal–bolus treatment with mealtime insulin aspart in type 1 diabetes: a 26-week randomised, open-label, treat-to-target non-inferiority trial. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2014;in print
245. Abali S, Turan S, Atay Z, Guran T, Haliloglu B, Bereket A. Higher insulin detemir doses are required for the similar glycemic control: comparison of insulin detemir and glargine in children with type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes* 2014
246. Garber AJ. Treat-to-target trials: uses, interpretation and review of concepts. *Diabetes Obes Metab* 2014;16(3):193-205.
247. FDA. Guidance for Industry Diabetes Mellitus: Developing Drugs and Therapeutic Biologics for Treatment and Prevention. Stand: 02.2008. 2008
248. Silverstein J, Klingensmith G, Copeland K, Plotnick L, Kaufman F, Laffel L *et al.* Care of children and adolescents with type 1 diabetes: a statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2005;28(1):186-212.
249. Weintrob N, Benzaquen H, Galatzer A, Shalitin S, Lazar L, Fayman G *et al.* Comparison of continuous subcutaneous insulin infusion and multiple daily injection regimens in children with type 1 diabetes: a randomized open crossover trial. *Pediatrics* 2003;112(3 Pt 1):559-564.
250. McMahon SK, Ferreira LD, Ratnam N, Davey RJ, Youngs LM, Davis EA *et al.* Glucose requirements to maintain euglycemia after moderate-intensity afternoon exercise in adolescents with type 1 diabetes are increased in a biphasic manner. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(3):963-968.
251. Robertson K, Riddell MC, Guinhouya BC, Adolfsson P, Hanas R. Exercise in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes* 2014;15 Suppl 20:203-223.
252. Wallace TM, Meston NM, Gardner SG, Matthews DR. The hospital and home use of a 30-second hand-held blood ketone meter: guidelines for clinical practice. *Diabet Med* 2001;18(8):640-645.
253. Feltbower RG, Bodansky HJ, Patterson CC, Parslow RC, Stephenson CR, Reynolds C *et al.* Acute complications and drug misuse are important causes of death for children and young adults with type 1 diabetes: results from the Yorkshire Register of diabetes in children and young adults. *Diabetes Care* 2008;31(5):922-926.
254. Jacobson AM, Musen G, Ryan CM, Silvers N, Cleary P, Waberski B *et al.* Long-term effect of diabetes and its treatment on cognitive function. *N Engl J Med* 2007;356(18):1842-1852.
255. Clarke W, Jones T, Rewers A, Dunger D, Klingensmith GJ. Assessment and management of hypoglycemia in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes* 2009;10 Suppl 12:134-145.
256. Graveling AJ, Warren RE, Frier BM. Blunted Counterregulatory hormone responses to hypoglycemia in young children and adolescents with well-controlled type 1 diabetes: response to the Diabetes Research in Children Network (DirecNet) Study Group. *Diabetes Care* 2010;33(5):e67; author reply e68.
257. Matyka KA, Crowne EC, Havel PJ, Macdonald IA, Matthews D, Dunger DB. Counterregulation during spontaneous nocturnal hypoglycemia in prepubertal children with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 1999;22(7):1144-1150.
258. Ross LA, Warren RE, Kelnar CJ, Frier BM. Pubertal stage and hypoglycaemia counterregulation in type 1 diabetes. *Arch Dis Child* 2005;90(2):190-194.

259. Gonder-Frederick L, Zrebiec J, Bauchowitz A, Lee J, Cox D, Ritterband L *et al.* Detection of hypoglycemia by children with type 1 diabetes 6 to 11 years of age and their parents: a field study. *Pediatrics* 2008;121(3):e489-495.
260. Cox DJ, Gonder-Frederick L, Ritterband L, Clarke W, Kovatchev BP. Prediction of severe hypoglycemia. *Diabetes Care* 2007;30(6):1370-1373.
261. Kovatchev BP, Cox DJ, Farhy LS, Straume M, Gonder-Frederick L, Clarke WL. Episodes of severe hypoglycemia in type 1 diabetes are preceded and followed within 48 hours by measurable disturbances in blood glucose. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85(11):4287-4292.
262. Gonder-Frederick LA, Zrebiec JF, Bauchowitz AU, Ritterband LM, Magee JC, Cox DJ *et al.* Cognitive function is disrupted by both hypo- and hyperglycemia in school-aged children with type 1 diabetes: a field study. *Diabetes Care* 2009;32(6):1001-1006.
263. Ryan CM, Atchison J, Puczynski S, Puczynski M, Arslanian S, Becker D. Mild hypoglycemia associated with deterioration of mental efficiency in children with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Pediatr* 1990;117(1 Pt 1):32-38.
264. du Prel JB, Icks A, Grabert M, Holl RW, Giani G, Rosenbauer J. Socioeconomic conditions and type 1 diabetes in childhood in North Rhine-Westphalia, Germany. *Diabetologia* 2007;50(4):720-728.
265. Rosenbauer J, Bächle C, Stahl A. Prevalence of type 1 diabetes mellitus in children and adolescents in Germany. *Pediatr Diabetes* 2009;10 (Suppl. 11):76-77 (Abstract).
266. Rosenbauer J, Stahl A, Bächle C, Holl RW, Hoffmeister U, Giani G. Die Neuerkrankungsrate des Typ 1-Diabetes mellitus steigt bei Vorschulkindern weiterhin bundesweit an. *Diabetol Stoffw* 2009;4(S!):S27 (Abstract).
267. Eehalt 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;33(2):338-340.
268. Neu A, Feldhahn L, Eehalt S, Hub R, Ranke MB. Type 2 diabetes mellitus in children and adolescents is still a rare disease in Germany: a population-based assessment of the prevalence of type 2 diabetes and MODY in patients aged 0-20 years. *Pediatr Diabetes* 2009;10(7):468-473.
269. Neu A, Eehalt S, Feldhahn L. Diabeteshäufigkeit bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland - 20 Jahre Diabetes-Inzidenzregister Baden-Württemberg. *Diabetologie* 2008;3:309-313.
270. Galler A, Rothe U, Stange T, Kunath H, Näke A, Vogel C *et al.* Häufigkeit und klinische Charakteristika des Diabetes mellitus 1 im Kindesalter in Sachsen. *Monatsschr Kinderheilkd* 2004;152:163-168.
271. 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. *Horm Res Paediatr* 2010;74(4):285-291.
272. Strube K. Epidemiologie und Versorgungsstrukturen des Diabetes mellitus Typ 1 bei Kindern und Jugendlichen in Bremen. Dissertation. Universität Gießen. Stand: 2004. [Zuletzt geprüft am 20.02.2015] URL: <http://geb.uni-giessen.de/geb/volltexte/2004/1520/pdf/StrubeKatinka-2004-03-09.pdf>.

273. Shunga N, Danne T, Hartmann R, Haberland H, Kordonouri O. Inzidenz des Typ 1-Diabetes bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 0-14 Jahren in Berlin. *Diabetologie* 2008;3:301-308.
274. 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 and Metabolism* 2002;15(9):1497-1504.
275. Kamtsiuris P, Atzpodien K, Ellert U, Schlack R, Schlaud M. [Prevalence of somatic diseases in German children and adolescents. Results of the German Health Interview and Examination Survey for Children and Adolescents (KiGGS)]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2007;50(5-6):686-700.
276. Destatis. Statistisches Jahrbuch 2009. Statistisches Bundesamt. [Zuletzt geprüft am 16.02.2015]. URL: https://http://www.destatis.de/DE/Publikationen/StatistischesJahrbuch/StatistischesJahrbuch_AeltereAusgaben.html.
277. Neuhauser H, Poethko-Muller C. [Chronic and vaccine-preventable diseases in children and adolescents in Germany: results of the KiGGS study: first follow up (KiGGS wave 1)]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2014;57(7):779-788.
278. diabetesDE – Deutsche Diabetes-Hilfe. Deutscher Gesundheitsbericht - Diabetes 2015. Stand: 2015. [Zuletzt geprüft am 16.02.2015]. URL: http://www.diabetesde.org/fileadmin/users/Patientenseite/PDFs_und_TEXTE/Infomaterial/Gesundheitsbericht_2015.pdf
279. 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;13(1):15-20.
280. Eehalt S, Blumenstock G, Willasch AM, Hub R, Ranke MB, Neu A *et al.* Continuous rise in incidence of childhood Type 1 diabetes in Germany. *Diabet Med* 2008;25(6):755-757.
281. Rosenbauer J, Stahl A. Häufigkeit des Diabetes mellitus im Kindes- und Jugendalter in Deutschland. *Diabetologie* 2010;6:177-189.
282. diabetesDE – Deutsche Diabetes-Hilfe. Deutscher Gesundheitsbericht - Diabetes 2015: Die Bestandsaufnahme2014: Available from: http://www.diabetesde.org/fileadmin/users/Patientenseite/PDFs_und_TEXTE/Infomaterial/Gesundheitsbericht_2015.pdf.
283. Eehalt 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;120(8):441-444.
284. Michaelis D, Jutzi E, Heinke P. 30jähriger Inzidenz- und Prävalenztrend des juvenilen Typ 1 Diabetes in der ostdeutschen Bevölkerung. *Diabetologie und Stoffwechsel* 1993;2:245-250.
285. 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;20(4):530-533.

286. 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.
287. 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;42(9):1055-1059.
288. 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;373(9680):2027-2033.
289. Rosenbauer J, Giani G. Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2. In: ESPED-Jahresbericht 2013. [Zuletzt geprüft am 16.02.2015]. URL: <http://www.esped.uni-duesseldorf.de> (Berichte - Jahresberichte - Jahresbericht 2013).
290. Chillarón JJ, Flores Le-Roux JA, Benaiges D, Pedro-Botet J. Type 1 diabetes, metabolic syndrome and cardiovascular risk. *Metabolism* 2013
291. International Diabetes Federation (IDF). IDF Diabetes Atlas 6th Edition. [Zuletzt geprüft am 16.02.2015]. URL: <http://www.idf.org/diabetesatlas>.
292. Dahlquist GG, Nystrom L, Patterson CC. Incidence of type 1 diabetes in Sweden among individuals aged 0-34 years, 1983-2007: an analysis of time trends. *Diabetes Care* 2011;34(8):1754-1759.
293. Moss A, Klenk J, Simon K, Thaiss H, Reinehr T, Wabitsch M. Declining prevalence rates for overweight and obesity in German children starting school. *Eur J Pediatr* 2012;171(2):289-299.
294. Lipman TH, Ratcliffe SJ, Cooper R, Levitt Katz LE. Population-based survey of the prevalence of type 1 and type 2 diabetes in school children in Philadelphia. *J Diabetes* 2013;5(4):456-461.
295. 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)
Zu bewertende Therapie: Insulin degludec (Tresiba [®])+Bolusinsulin				
Insulin degludec	gesamte Zielpopulation	kontinuierlich: 1x täglich	365 Injektionen	1
Bolusinsulin	gesamte Zielpopulation	kontinuierlich: 3x täglich	1095 Injektionen	0,33
Vergleichstherapie: Insulin detemir (Levemir [®])+Bolusinsulin				
Insulin detemir	gesamte Zielpopulation	kontinuierlich: 1-2x täglich	365-730 Injektionen	0,5-1
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 den Fachinformationen des Arzneimittels – Tresiba[®] (Insulin degludec) (1; 2) und an der S3-Leitlinie der DDG (3) sowie der ISPAD-Leitlinie (4) zur Behandlung des Diabetes mellitus bei Kindern und Jugendlichen.

Für den Kostenvergleich wird Insulin detemir als zweckmäßige Vergleichstherapie herangezogen, welches Novo Nordisk als zweckmäßige Vergleichstherapie ansieht. Eine Einschränkung der Erstattungsfähigkeit langwirksamer Insulinanaloga zur Behandlung von Kinder und Jugendlichen mit Diabetes mellitus besteht zum Zeitpunkt der Einreichung des vorliegenden Nutzendossiers nicht.

Im vorliegenden Anwendungsgebiet E setzt sich die Insulintherapie aus zwei Komponenten zusammen: dem Basalinsulin und dem Bolusinsulin. Da bei beiden zu vergleichenden Therapien (Insulin degludec [Tresiba[®]] bzw. Insulin detemir [Levemir[®]]) Basal- und Bolusinsulin jeweils unterschiedliche Kosten pro Einheit verursachen, werden die Kosten jeweils getrennt berechnet. Zur Kostenberechnung der Bolustherapie wird Humaninsulin herangezogen.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-4 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-3). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-4: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertende Therapie: Insulin degludec (Tresiba®)+Bolusinsulin:			
Insulin degludec	gesamte Zielpopulation	kontinuierlich: 1x täglich	365
Bolusinsulin	gesamte Zielpopulation	kontinuierlich: 3x täglich	365
Vergleichstherapie: Insulin detemir (Levemir®)+Bolusinsulin			
Insulin detemir	gesamte Zielpopulation	kontinuierlich: 1-2x täglich	365
Bolusinsulin	gesamte Zielpopulation	kontinuierlich: 3x 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 ¹	DDD: 40 E. x 365=14.600 E.
Vergleichstherapie: Insulin detemir (Levemir®)				
Insulin detemir	gesamte Zielpopulation	365	40 Einheiten ¹	DDD: 40 E. x 365=14.600 E.
DDD=Defined Daily Dose, E.=Einheiten 1 Eine Einheit Insulin degludec bzw. Insulin detemir 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 (5). Der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient ergibt sich aufgrund der täglichen Einnahme bzw. Anwendung der Arzneimittel durch Multiplikation mit 365.

Das Verhältnis der Basal- und Bolus-Komponenten wurde aufgrund der Ergebnisse der im vorliegenden Dossier berichteten Studie NN1250-3561 wie folgt festgelegt:

- Insulin degludec: 40 % Basal-, 60 % Bolusinsulin
- Insulin detemir: 50 % Basal-, 50 % Bolusinsulin

Grundsätzlich entspricht der Insulinbedarf des Patienten mit Typ 1 Diabetes der Insulinsekretion bei Gesunden; diese ist pulsatil, d. h. diskontinuierlich, wobei sich ein basaler und ein von der Nahrungszufuhr abhängiger Anteil unterscheiden lassen (6). Der konkrete Bedarf eines Patienten richtet sich in jedem Fall nach folgenden Kriterien (7; 8):

1. Ausmaß des Insulindefizits 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 Kohlenhydrate

Bei gesunden Erwachsenen macht die basale Insulinsekretion von ca. 1 E/h etwa 50-60 % des Tagesbedarfs aus, und zusätzlich werden prandial ca. 1,5 E pro 10 g in der aufgenommenen Nahrung sezerniert (9); 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 können (7; 8). Wie hoch diese ausfallen, ist von individuellen Faktoren wie Alter, Geschlecht und BMI sowie Begleiterkrankungen (v. a. Niereninsuffizienz) und Pharmakotherapien (Thiaziddiuretika, Kalziumantagonisten, Kortikosteroide) abhängig (7; 10).

In einer Untersuchung an 19.482 Kindern und Jugendlichen mit Typ 1 Diabetes und ICT (11) fand sich in der ältesten Subgruppe (15- bis 20-Jährige) ein Gesamtbedarf von 0,9 E/kg und ein mit dem Alter zunehmender Insulinbedarf, der mit ca. 20 Jahren ein Plateau in der Größenordnung von 1 E/kg Körpergewicht erreicht (12).

Neben dem Körpergewicht haben bei Kindern und Jugendlichen auch noch andere Faktoren einen erheblichen Einfluss auf den Insulin-Gesamttagesbedarf; insbesondere sind hier die hormonellen Schwankungen während der Pubertät zu nennen, die in dieser Zeit einen erhöhten Bedarf verursachen (4; 13).

Eine valide Schätzung des Tagesbedarfs ist bei einer im Lauf der Entwicklung variierenden Dosis, die auf ein ebenfalls inkonstantes Körpergewicht zu beziehen ist, kaum möglich, sodass für die Berechnung der Behandlungskosten die DDD von 40 Einheiten verwendet wurde (5). Zum einen bieten die vorliegenden Daten keine bessere Basis für eine Schätzung, und zum anderen ist die DDD aufgrund der verfügbaren Angaben zum Insulinbedarf (siehe Seite 28, (4)) und auf der Basis einer vereinfacht als linear angenommenen Gewichtsentwicklung während der Kindheit und Jugend hinreichend realitätsnah, um die Kostenberechnungen auf dieser Basis anzustellen.

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® PenFill, 100 Einheiten/ml, 10x3 ml, insgesamt 3.000 E.	€ 243,66	€ 229,01
Insulin detemir, Levemir® PenFill, 100 Einheiten/ml, 10x3 ml, insgesamt 3.000 E.	€ 144,80	€ 135,62

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

Insulin degludec wird vertrieben als Tresiba® 100 Einheiten/ml „Injektionslösung in einem FertigPen“ (FlexTouch®), Tresiba® 200 Einheiten/ml in einem FertigPen (FlexTouch®) und Tresiba® 100 Einheiten/ml „Injektionslösung in einer Patrone“ (Penfill®). Von letzterem sind 2 verschiedene Packungsgrößen verfügbar (5x 3ml und 10x 3ml). Bezogen auf die GKV-Kosten/Wirkstoffeinheit (E) stellt Tresiba® 100 Einheiten/ml „Injektionslösung in einer Patrone“ 10x3 ml die kostengünstigste Packung dar.

Insulin detemir wird vertrieben als Levemir® 100 Einheiten/ml „Injektionslösung in einem FertigPen“ (FlexPen®) und Levemir® 100 Einheiten/ml „Injektionslösung in einer Patrone“ (Penfill®). Von beiden Formen sind 2 verschiedene Packungsgrößen verfügbar (jeweils 5x

3ml und 10x 3ml). Bezogen auf die GKV-Kosten/Wirkstoffeinheit (E) stellt Levemir® 100 Einheiten/ml „Injektionslösung in einer Patrone“ 10x 3ml die kostengünstigste Packung dar.

Der Apothekenverkaufspreis (AVP) von Insulin degludec (Tresiba®) 100 Einheiten/ml Injektionslösung in einer Packung (10x3ml) beträgt 243,66 € (14) und der der entsprechenden Packung (10x3ml) von Insulin detemir (Levemir®) 144,80 €. Die gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte umfassen den fixen Apothekenabschlag in Höhe von 1,77 € (§ 130 SGB V, Abs. 1) und den Rabatt des pharmazeutischen Unternehmers (pU) (§ 130a SGB V, Abs. 1a). Dieser beträgt für Insulin degludec (Tresiba®) und Insulin detemir (Levemir®) 7% des Abgabepreises des pU ohne Mehrwertsteuer, somit 12,88 € bzw. 7,41 € (§ 130a SGB V, Abs. 1a). Daraus resultieren GKV-Kosten in Höhe von 229,01 € für Insulin degludec (Tresiba®) bzw. 135,62 € für Insulin detemir (Levemir®).

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“ (15; 16). In der Tabelle 3-3 ist der Behandlungsmodus für Insulin detemir (Levemir®) als „kontinuierlich, 1-2 x täglich“ dargestellt, auch wenn die Applikationshäufigkeit bei den einzelnen Patienten abweichen kann. (15).

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 3.2.5). 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	5-8x tägl.	1825-2920
		HbA _{1c} -Bestimmung	vierteljährlich	4
		Einmalnadeln	1x täglich	365
Insulin detemir (Levemir®)	gesamte Zielpopulation	Blutzuckerselbstmessung	5-9x tägl.	1825-3285
		HbA _{1c} -Bestimmung	vierteljährlich	4
		Einmalnadeln	1-2x täglich	365-730
Bolusinsulin	gesamte Zielpopulation	Einmalnadeln	3x täglich	1095

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.

Die Fachinformationen des Arzneimittels – Tresiba® (Insulin degludec) und die Fachinformation Insulin detemir (Levemir®) fordern eine engmaschige Überwachung des Blutzuckers (1; 2; 17). Diese wird durch tägliche Blutzuckerselbstmessung des Patienten und regelmäßige (vierteljährliche) HbA_{1c}-Bestimmung gewährleistet (18). Die S3-Leitlinie zur Behandlung des Diabetes mellitus bei Kindern und Jugendlichen sieht 5-8 Blutzucker-Selbstmessungen pro Tag und eine (mindestens) vierteljährliche HbA_{1c}-Bestimmung vor (3).

Zusätzlich werden für die einmal tägliche Injektion von Insulin degludec (1; 2) und die 3-mal täglichen Injektionen von Bolusinsulin insgesamt 4 Einmalnadeln/Tag gebraucht; Insulin detemir wird ein- bis zweimal täglich verabreicht (17), sodass insgesamt 4-5 Einmalnadeln/Tag verbraucht werden. Wegen der ein- bis zweimaligen Verabreichung wird bei der Kostenberechnung auch von einer höheren Frequenz der Selbstmessung (5- bis 9mal täglich) ausgegangen.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-7 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so

zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-8: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Blutzuckerselbstmessung	1 Lanzette 0,019 € 1 Blutzuckerteststreifen 0,24 € gesamt: 0,259 €
HbA _{1c} - Bestimmung	EBM 32094 4,00 €
Einmalnadeln	1 Einmalnadel 0,228 €
Überprüfung der Nierenfunktion	EBM 32066 0,25 €
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: 5,25 €
Blutbild	Leukozyten EBM 32036 0,25 € Thrombozyten EBM 32037 0,25 € gesamt: 0,50 €

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 (18). 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 (19).

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.

Die Zielpopulation von 20.136 Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen wurde für alle Kostenberechnungen auf ganze Hunderter gerundet, d. h. für die Rechnungen wurde eine Population von **20.100 Patienten** angenommen. Aufgrund der Rundung von Cent-Bruchteilen ergibt die Multiplikation der Zusatzkosten pro Patient mit 20.100 nicht in allen Fällen exakt die Zusatzkosten für die Population.

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 [®])+Bolusinsulin:				
Insulin degludec +Bolusinsulin	gesamte Zielpopulation	Blutzuckerselbstmessung HbA _{1c} -Bestimmung Einmalnadeln	822,56 – 1.106,16	16.533.355,50 – 22.233.816,00
Vergleichstherapie: Insulin detemir (Levemir [®])+Bolusinsulin:				
Insulin detemir +Bolusinsulin	gesamte Zielpopulation	Blutzuckerselbstmessung HbA _{1c} -Bestimmung Einmalnadeln	822,56 – 1.283,92	16.533.355,50 – 25.806.691,50

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[®]) bzw. Insulin detemir (Levemir[®]) folgende Werte:

1. Insulin degludec (Tresiba[®]):

- Minimal: 1825 Blutzuckerselbstmessungen (472,68 €) + 1460 Einmalnadeln (332,88 €) + 4 HbA_{1c}-Wert Bestimmungen (16,00 €) + 4 Nierenfunktionsprüfungen (1,00 €)=**822,56 €**

- Maximal: 2920 Blutzuckerselbstmessungen (756,28 €) + 1460 Einmalnadeln (332,88 €) + 4 HbA_{1c}-Wert Bestimmungen (16,00 €) + 4 Nierenfunktionsprüfungen (1,00 €)=**1.106,16 €**

2. Insulin detemir (Levemir[®]):

- Minimal: 1825 Blutzuckerselbstmessungen (472,68 €) + 1460 Einmalnadeln (332,88 €) + 4 HbA_{1c}-Wert Bestimmungen (16,00 €) + 4 Nierenfunktionsprüfungen (1,00 €)=**822,56 €**
- Maximal: 3285 Blutzuckerselbstmessungen (850,82 €) + 1825 Einmalnadeln (416,10 €) + 4 HbA_{1c}-Wert Bestimmungen (16,00 €) + 4 Nierenfunktionsprüfungen (1,00 €)=**1.283,92 €**

Diese Werte wurden auf volle Cent-Beträge gerundet und 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 3.2.4, Tabelle 3-1, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-2) aus. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern soll in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-10: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
Zu bewertende Therapie: Insulin degludec (Tresiba [®])+Bolusinsulin:			
Insulin degludec+Bolusinsulin unter Berücksichtigung einer Insulineinsparung von 30% (Basal)	gesamte Zielpopulation	1.373,02 – 1.665,63	27.597.746,22 – 33.298.206,72
Vergleichstherapie: Insulin detemir (Levemir [®])+Bolusinsulin:			
Insulin detemir+Bolusinsulin	gesamte Zielpopulation	1.351,29 – 1.812,65	27.161.009,40 – 36.434.345,40
Weitere Vergleichstherapien: Insulin glargin (Lantus [®])+Bolusinsulin; NPH-Insulin+Bolusinsulin:			
Insulin glargin+Bolusinsulin	gesamte Zielpopulation	1.345,89 – 1.712,72	27.052.429,20 – 34.425.611,70
NPH-Insulin+Bolusinsulin	gesamte Zielpopulation	1.224,49 – 1.685,85	24.612.309,30 – 33.885.645,30
a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.4, Tabelle 3-1 , sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-2 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.			

Zur Berechnung der Jahrestherapiekosten wurden die Jahrestherapiekosten (Jahresarzneimittelkosten Insulin + Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen) für einen Patienten bestimmt. Im Interesse der Vollständigkeit wurden bei der Gegenüberstellung der Jahrestherapiekosten in diesem Abschnitt neben der zweckmäßigen Vergleichstherapie Insulin detemir (Levemir[®]) zusätzlich auch die anderen in Frage kommenden Vergleichstherapien (Insulin glargin [Lantus[®]] sowie NPH-Insulin) jeweils auf Basis der kostengünstigsten Packung berücksichtigt.

Beispielhaft ergeben sich für einen Patienten, der mit Insulin degludec (Tresiba[®]) und Bolusinsulin behandelt wurde, unter Berücksichtigung einer 30 %igen Reduzierung des Basalinsulin-Bedarfs folgende Behandlungskosten (Diskrepanzen gegenüber der Tabelle 3-10 im Bereich von ±1 Cent beruhen auf Rundungsfehlern durch Auf- bzw. Abrundung auf volle Centbeträge):

1. Minimal:

- Insulinbedarf Basalinsulin: Annahme 11,2 E/Tag (Grundbedarf 16 E/Tag bei einer DDD von 40 E und einem Basal/Bolus-Verhältnis von 40/60%, 30% Reduktion des Basalinsulinbedarfs, damit 11,2 E Insulin degludec an 365 Tagen pro Jahr) =4.088 E/Jahr=1,36 Packungen=**312,02 €**
- Insulinbedarf Bolusinsulin: Annahme 24 E/Tag (Gesamtbedarf 40 E/Tag, Basal/Bolus-Verhältnis 40/60%, damit 24 E Bolusinsulin an 365 Tagen pro Jahr) =8.760 E/Jahr=**238,45 €**
- Zusätzliche notwendige GKV-Leistungen: **822,56 €**
- Summe: **1.373,02 €**

2. Maximal:

- Insulinbedarf Basalinsulin: Annahme 11,2 E/Tag (Grundbedarf 16 E/Tag bei einer DDD von 40 E und einem Basal/Bolus-Verhältnis von 40/60 %, 30% Reduktion des Basalinsulinbedarfs, damit 11,2 E Insulin degludec an 365 Tagen pro Jahr) =4.088 E/Jahr=1,36 Packungen=**312,02 €**
- Insulinbedarf Bolusinsulin: Annahme 24 E/Tag (Gesamtbedarf 40 E/Tag, Basal/Bolus-Verhältnis 40/60 %, damit 24 E Bolusinsulin an 365 Tagen pro Jahr) =8.760 E/Jahr=**238,45 €**
- Zusätzliche notwendige GKV-Leistungen: **1.106,16 €**
- Summe: **1.656,63 €**

Alternativ kommen bei einem Patienten, der mit Insulin detemir (Levemir®) behandelt wird, folgende Annahmen zur Anwendung:

1. Minimal:

- Insulinbedarf Basalinsulin: Annahme 20 E/Tag (Gesamtbedarf 40 E/Tag, Basal/Bolus-Verhältnis 50/50 %, damit 20 E Insulin detemir an 365 Tagen pro Jahr)=7300 E/Jahr=**330,03 €**
- Insulinbedarf Bolusinsulin: Annahme 20 E/Tag (Gesamtbedarf 40 E/Tag, Basal/Bolus-Verhältnis 50/50 %, damit 20 E Bolusinsulin an 365 Tagen pro Jahr)=7.300 E/Jahr=**198,71 €**
- Zusätzliche notwendige GKV-Leistungen: **822,56 €**
- Summe: **1.351,29 €**

2. Maximal:

- Insulinbedarf Basalinsulin: Annahme 20 E/Tag (Gesamtbedarf 40 E/Tag, Basal/Bolus-Verhältnis 50/50 %, damit 20 E Insulin detemir an 365 Tagen pro Jahr)=7300 E/Jahr=**330,03 €**
- Insulinbedarf Bolusinsulin: Annahme 20 E/Tag (Gesamtbedarf 40 E/Tag, Basal/Bolus-Verhältnis 50/50 %, damit 20 E Bolusinsulin an 365 Tagen pro Jahr)=7.300 E/Jahr=**198,71 €**
- Zusätzliche notwendige GKV-Leistungen: **1283,92 €**
- Summe: **1.812,65 €**

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 den Fachinformationen des Arzneimittels Tresiba® wird Insulin degludec angewendet zur Behandlung des Diabetes mellitus bei Jugendlichen und Kindern ab einem Jahr (1; 2).

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 2,7 % (20). 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 bei Kindern und Jugendlichen keine Kontraindikationen gegen Insulin degludec; das Präparat kann auch bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen angewendet werden, wobei die Überwachung des Blutzuckers intensiviert und die Insulindosis individuell angepasst werden muss.

Im klinischen Entwicklungsprogramm brachen keine Patienten die Behandlung mit Insulin degludec aufgrund unerwünschter Ereignisse ab (siehe Modul 4E Abschnitt 4.3.1.3).

Insulin degludec (Tresiba®) 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 2015 eine Versorgung von ca. 2.100 in der GKV versicherten Jugendlichen und Kindern ab einem Jahr mit Insulin degludec (Tresiba®). In den kommenden Jahren werden sich diese Zahlen voraussichtlich schrittweise auf rund 6.200 GKV-Patienten im Kindes- und Jugendalter im Jahr 2017 erhöhen (Tabelle 3-M) (21).

Tabelle 3-M: Entwicklung der Zahl der mit Insulin degludec behandelten GKV-Patienten insgesamt und im Anwendungsgebiet E (21)

Jahr	Mit Insulin degludec behandelte Patienten (Schätzung)	
	gesamt	AWG E
2015	26.703	2.068
2016	54.571	4.226
2017	79.864	6.185

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Insulin degludec wird im Anwendungsgebiet E 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. 6.200 mit Insulin degludec behandelte Patienten im Anwendungsgebiet E (21). Dies sind weniger als 30% 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 dar.

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 den Fachinformationen des Arzneimittels – Tresiba® (Insulin degludec) entnommen.

Abschnitt 3.3.2

Die DDDs wurden dem ATC-Index des DIMDI entnommen.

Der Jahresdurchschnittsverbrauch nach den Fachinformationen des Arzneimittels beziehungsweise der 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

Dieser Abschnitt wurde aus einer internen Informationssammlung und Studienberichten zusammengestellt. Angaben zu Patientenzahlen beruhen auf 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 Pharma GmbH. Fachinformation Tresiba® - 100 Einheiten/ml Injektionslösung in einem Fertigpen. 200 Einheiten/ml Injektionslösung in einem Fertigpen. *Data on file.*
2. Novo Nordisk Pharma GmbH. Fachinformation Tresiba® - 100 Einheiten/ml Injektionslösung in einer Patrone. *Data on file.*
3. diabetesDE und Deutsche Diabetes-Gesellschaft (DDG). Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Kindes- und Jugendalter. Hrsg.: Haak T, Kellerer M. Stand: 2010. [Zuletzt geprüft am 16.02.2015]. URL: http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Leitlinien/Evidenzbasierte_Leitlinien/EBL_Kinder_salter_2010.pdf.
4. Danne T, Bangstad HJ, Deeb L, Jarosz-Chobot P, Mungaie L, Saboo B *et al.* Insulin treatment in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes* 2014;15 Suppl 20:115-134.
5. 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 2015. Stand: 1/2015. [Zuletzt geprüft am 16.02.2015]: URL: <http://www.dimdi.de/dynamic/de/klasi/downloadcenter/atcddd/version2015/>.
6. Böhm BO, Dreyer M, Fritsche A, Füchenbusch M, Götz S, Martin S. S3-Leitlinie Therapie des Typ-1-Diabetes - Version 1.0. Deutsche Diabetes Gesellschaft. Stand: 09.2011. [Zuletzt geprüft am 16.02.2015]. URL: http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Leitlinien/Evidenzbasierte_Leitlinien/AktualisierungTherapieTyp1Diabetes_1_20120319_TL.pdf.

7. 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;20(6):356-360.
8. 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;55(6):1025-1032.
9. 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;17:221-227.
10. 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;132(47):2500-2504.
11. 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* 2007;24(12):1478-1481.
12. 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* 1998;15(9):752-759.
13. Amiel SA, Sherwin RS, Simonson DC, Lauritano AA, Tamborlane WV. Impaired insulin action in puberty. A contributing factor to poor glycemic control in adolescents with diabetes. *N Engl J Med* 1986;315(4):215-219.
14. IFA. Meldung Tresiba[®] für Lauer-Taxe Eintrag - Stand: 01.05.2014.
15. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Lixisenatid. Stand: 05.09.2013. [Zuletzt geprüft am 16.02.2015]. URL: http://www.g-ba.de/downloads/40-268-2479/2013-09-05_AM-RL-XII_Lixisenatid_TrG.pdf.
16. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Lixisenatid. Stand: 05.09.2013. [Zuletzt geprüft am 16.02.2015]. URL: http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1806/2013-09-05_AM-RL-XII_Lixisenatid.pdf.
17. Novo Nordisk Pharma GmbH. Fachinformation Levemir[®]. Stand: Januar 2014. [Zuletzt geprüft am 16.02.2015] URL: <http://www.fachinfo.de>.
18. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Sitagliptin vom 23. Januar 2014. [Zuletzt geprüft am 16.02.2015]. URL: http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1906/2014-01-23_AM-RL-XII_Sitagliptin_2013-04-01-D-054_TK.pdf.
19. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). Version: Version 7.1. Stand: 1/2015. [Zuletzt geprüft am 16.02.2015]. URL: <http://applications.kbv.de/ebm/EBMGesamt.htm>.

20. Bundesversicherungsamt (BVA). Anhörung des GKV-Spitzenverbandes zur Auswahl der im Risikostrukturausgleich (RSA) zu berücksichtigenden Krankheiten für das Ausgleichsjahr 2014 - Anhang 3: Zusammenfassung der Berechnungsergebnisse. Stand: 18.12.2012. Version: Version 1.0. [Zuletzt geprüft am 16.02.2015] URL: http://www.bundesversicherungsamt.de/fileadmin/redaktion/Risikostrukturausgleich/Festlegungen/AJ_2014/Anhoerungsschreiben_18122012.zip.
21. Novo Nordisk Deutschland GmbH. Tresiba[®] patients forecast until 2017. 2014

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

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

Insulin degludec (Tresiba®) ist zugelassen zur Behandlung des Diabetes mellitus bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab dem Alter von einem Jahr. (1; 2)

Die Fachinformationen des Arzneimittels führen aus:

„Dosierung

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

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

Bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 kann Tresiba® allein oder in Kombination mit oralen Antidiabetika, GLP-1-Rezeptorantagonisten und Bolusinsulin angewendet werden.

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

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

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

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

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

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

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

Flexibilität beim Zeitpunkt der Anwendung

Wenn die Anwendung zur gleichen Tageszeit nicht möglich ist, ermöglicht Tresiba[®] eine flexible Anpassung des Zeitpunkts der Anwendung (siehe Abschnitt 5.1). Es müssen immer mindestens 8 Stunden zwischen den Injektionen liegen.

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

Anfangsphase

Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2

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

Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1

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

Umstellung von anderen Insulinarzneimitteln

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

Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2

Für Patienten mit Typ 2 Diabetes, die mit Basal-, Basis-Bolus-, Misch- oder selbst gemischtem Insulin behandelt werden, kann die Umstellung von Basalinsulin zu Tresiba[®]

basierend auf der vorherigen Basalinsulindosis in Einheiten eins zu eins vorgenommen werden. Anschließend sollte die Dosis individuell angepasst werden.

Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1

Für die meisten Patienten mit Typ 1 Diabetes kann die Umstellung von Basalinsulin zu Tresiba® 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_{1c} < 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.

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

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

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

Spezielle Populationen

...

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 intensiviertere Insulintherapie deutlich verbessert hat, können die Warnsymptome einer Hypoglykämie verändert wahrnehmen und müssen dementsprechend beraten werden. Bei Patienten mit schon lange bestehendem Diabetes mellitus verschwinden möglicherweise die üblichen Warnsymptome.

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

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

Hyperglykämie

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

Eine unzureichende Dosierung und/oder das Unterbrechen der Therapie kann bei Patienten, die Insulin benötigen, zu Hyperglykämie und möglicherweise zu diabetischer Ketoazidose führen. Darüber hinaus können auch Begleiterkrankungen, insbesondere Infektionen, zu Hyperglykämie führen und dadurch einen erhöhten Insulinbedarf bewirken.

Die ersten Symptome einer Hyperglykämie entwickeln sich gewöhnlich allmählich über Stunden bzw. Tage. Dazu gehören Durstgefühl, verstärkter Harndrang, Übelkeit, Erbrechen, Benommenheit, gerötete trockene Haut, Mundtrockenheit, Appetitlosigkeit sowie nach Aceton riechender Atem. Bei Typ 1 Diabetes können unbehandelte Hyperglykämien zu diabetischer Ketoazidose führen, die tödlich sein kann.

Umstellung von anderen Insulinarzneimitteln

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

Kombination von Pioglitazon und Insulinarzneimitteln

Es gibt Spontanmeldungen von Herzinsuffizienz, wenn Pioglitazon in Kombination mit Insulin insbesondere Patienten mit Risikofaktoren für die Entwicklung von Herzinsuffizienz gegeben wurde. Dies sollte beachtet werden, falls eine Behandlung mit der Kombination von Pioglitazon und Tresiba[®] erwogen wird. Falls die Kombination angewendet wird, müssen die Patienten hinsichtlich Anzeichen und Symptomen von Herzinsuffizienz, Gewichtszunahme und Ödemen beobachtet werden. Pioglitazon muss beim Auftreten jeder Verschlechterung kardialer Symptome abgesetzt werden.

Augenerkrankungen

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

Vermeidung von Medikationsfehlern

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

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

Insulin-Antikörper

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

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

Die folgenden Substanzen können den Insulinbedarf senken:

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

Die folgenden Substanzen können den Insulinbedarf erhöhen:

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

Betarezeptorenblocker können die Symptome einer Hypoglykämie verschleiern.

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

Alkohol kann die Blutzucker senkende Wirkung von Insulin verstärken oder verringern.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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

Tierexperimentelle Reproduktionsstudien haben hinsichtlich der Embryotoxizität und Teratogenität keinen Unterschied zwischen Tresiba® und Humaninsulin gezeigt.

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

Stillzeit

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

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

Fertilität

Tierexperimentelle Reproduktionsstudien haben bei Tresiba® keine Auswirkungen auf die Fertilität gezeigt.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Eine Hypoglykämie kann die Konzentrations- und Reaktionsfähigkeit eines Patienten herabsetzen. Dies kann in Situationen, in denen diese Fähigkeiten von besonderer Bedeutung sind (z. B. beim Fahren eines Autos oder beim Bedienen von Maschinen) ein Risiko darstellen.

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

Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die während der Behandlung am häufigsten gemeldete Nebenwirkung ist Hypoglykämie.

Tabellarisch aufgelistete Nebenwirkungen

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

Systemorganklasse	Häufigkeit
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, Angstgefühle, ungewöhnliche Müdigkeit oder Schwäche, Verwirrung, Konzentrationsschwierigkeiten, Benommenheit, Heißhunger, Sehstörungen, Kopfschmerzen, Übelkeit und Herzklopfen.

Lipodystrophie

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

Reaktionen an der Injektionsstelle

Bei Patienten, die mit Tresiba[®] 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. Die Sicherheit und Wirksamkeit bei Kindern und Jugendlichen wurden in einer Langzeitstudie bei Kindern im Alter von 1 bis unter 18 Jahren gezeigt. Die Häufigkeit, Art und Schwere der Nebenwirkungen bei Kindern und Jugendlichen weisen nicht auf Unterschiede zu den Erfahrungen in der Gesamtbevölkerung mit Diabetes hin.

Andere spezielle Populationen

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

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

Wirkmechanismus

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

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 Tresiba[®] 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[®] steigt bei höheren Dosen linear an.

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

Bei der Pharmakodynamik von Tresiba[®] besteht kein klinisch relevanter Unterschied zwischen älteren und jüngeren erwachsenen Patienten.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Tresiba[®] eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in den folgenden pädiatrischen Altersklassen gewährt:

- Neugeborene und Säuglinge von der Geburt bis zu einem Alter von unter 12 Monaten mit Diabetes mellitus Typ 1 und Kinder von der Geburt bis zum Alter von unter 10 Jahren mit Diabetes mellitus Typ 2, da die Erkrankung oder Störung, zu deren Behandlung das spezifische Arzneimittel dient, nicht in der angegebenen pädiatrischen Untergruppe auftritt.

Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

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

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

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

Verteilung

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

Biotransformation

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

Elimination

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

Linearität

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

Geschlecht

Bei den pharmakokinetischen Eigenschaften von Tresiba[®] gibt es keinen Unterschied zwischen den Geschlechtern.

Ältere Patienten, verschiedene ethnische Herkunft, Nieren- und Leberfunktionsstörungen

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

Kinder und Jugendliche

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Tresiba[®] 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[®] 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) (3):

IIB:

Insulin degludec ist ein Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

IIC:

Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte (PSUR)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte für dieses Arzneimittel gemäß den Anforderungen der - nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten - Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) vor.

IID:

Risikomanagement-Plan (RMP)

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

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

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

Fallen die Vorlage eines PSUR und die Aktualisierung eines RMP zeitlich zusammen, können beide gleichzeitig vorgelegt werden.

Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung

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

Ziel des Schulungspaketes ist es, das Bewusstsein über die Einführung einer neuen Insulinstärke in den europäischen Markt zu erhöhen und die wesentlichen Unterschiede im

Aussehen der Packungen sowie der 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 beschrieben
- die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels sowie die Packungsbeilage
- Poster, die in Apotheken/diabetischen Einrichtungen angebracht werden sollen
- Patientenbroschüren.

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

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

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

Die Patientenbroschüre hat die folgenden Schlüsselemente zu enthalten:

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

- Hinweis, dass die eingestellten Einheiten zu überprüfen sind, bevor Insulin injiziert wird
- Die Dosisanzeige zeigt die Zahl der Einheiten unabhängig von der Stärke, daher darf keine Umrechnung der Dosis erfolgen
- Hinweis auf das Melden von Medikationsfehlern und jeglichen Nebenwirkungen.

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

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

Es 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 (4) wird der *EU-Risk-Management-Plan* zusammengefasst und unter 2.7. *Pharmacovigilance* die in Tabelle 3-N beschriebenen Risiken und risikominimierende Aktivitäten dargestellt.

Tabelle 3-N: Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans (4)

Sicherheitsthema	Beschlossene Pharmakovigilanzaktivitäten	Beschlossene Maßnahmen zur Risikominimierung
Wichtige bekannte Risiken		
Hypoglykämie	Routinepharmakovigilanz	<p>Fachinformation, Etikettierung, Packungsbeilage</p> <p>Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Das Auslassen einer Mahlzeit oder ungeplante, anstrengende körperliche Aktivität kann zu einer Hypoglykämie führen. • Eine Hypoglykämie kann auftreten, wenn die Insulindosis im Verhältnis zum Insulinbedarf zu hoch ist (siehe Abschnitte 4.5, 4.8 und 4.9). • Patienten, deren Blutzuckereinstellung sich beispielsweise durch eine intensiviertere Insulintherapie deutlich verbessert hat, können die Warnsymptome einer Hypoglykämie verändert wahrnehmen und müssen dementsprechend beraten werden. Bei Patienten mit schon lange bestehendem Diabetes mellitus verschwinden möglicherweise die üblichen Warnsymptome. • Begleiterkrankungen, insbesondere Infektionen und Fieber, erhöhen in der Regel den Insulinbedarf des Patienten. Begleiterkrankungen der Nieren, Leber oder Erkrankungen mit Einfluss auf Nebennieren, Hirnanhangs- oder Schilddrüse können eine Anpassung der Insulindosis erforderlich machen. • Wie bei anderen Basalinsulinarzneimitteln kann die länger anhaltende Wirkung von Tresiba die Erholung von einer Hypoglykämie verzögern. <p>Abschnitt 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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.

		<ul style="list-style-type: none"> • Alkohol kann die Blutzucker senkende Wirkung von Insulin verstärken oder verringern. <p>Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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. <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"> • 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.
Nebenwirkungen im Zusammenhang mit Immunreaktionen (allergische Reaktionen)	Routinepharmakovigilanz	<p>Fachinformation, Etikettierung, Packungsbeilage</p> <p>Abschnitt 4.3 Gegenanzeigen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. <p>Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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.

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"> • Die Patienten müssen angewiesen werden, vor jeder Injektion immer das Insulin-Etikett zu überprüfen, um versehentliche Verwechslungen zwischen Tresiba und anderen Insulinarzneimitteln zu vermeiden. • Die Patienten müssen die eingestellten Einheiten auf der Dosisanzeige des Pens visuell überprüfen. Voraussetzung für eine Selbstinjektion durch den Patienten ist daher, dass dieser die Dosisanzeige auf dem Pen ablesen kann. Blinde oder sehbehinderte Patienten müssen aufgefordert werden, sich immer von einer gut sehenden Person helfen zu lassen, die im Umgang mit dem Insulininjektionsgerät geschult wurde. <p>Abschnitt 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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. • Die Patrone (Penfill) darf nur von einer Person verwendet werden. Die Patrone darf nicht wieder aufgefüllt werden. <p>Packungsbeilage</p> <ul style="list-style-type: none"> • Verwenden Sie den Pen nicht, ohne eine gründliche Schulung von Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal erhalten zu haben. • 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. • 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.
<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</p> <p>Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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"> • 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. <p>Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung:</p> <p>Vermeidung von Medikationsfehlern</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Patienten müssen angewiesen werden, vor jeder Injektion immer das Insulin-Etikett zu überprüfen, um versehentliche Verwechslungen zwischen Tresiba und anderen Insulinarzneimitteln zu vermeiden. • Die Patienten müssen die eingestellten Einheiten auf der Dosisanzeige des Pens visuell überprüfen. Voraussetzung für eine Selbstinjektion durch den Patienten ist daher, dass dieser die Dosisanzeige auf dem Pen ablesen kann. Blinde oder sehbehinderte Patienten müssen aufgefordert werden, sich immer von einer gut sehenden Person helfen zu lassen, die im Umgang mit dem Insulininjektionsgerät geschult wurde. <p>Packungsbeilage:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Verwenden Sie den Pen nicht, ohne eine gründliche Schulung von Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal erhalten zu haben. • 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. • 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
------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

		<p>geschult ist.</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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.
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"> • 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.
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"> • Es liegen keine klinischen Erfahrungen über die Anwendung von Tresiba bei Schwangeren vor. • Tierexperimentelle Reproduktionsstudien haben hinsichtlich der Embryotoxizität und Teratogenität keinen Unterschied zwischen Insulin degludec und Humaninsulin gezeigt. • Generell sollten Frauen mit Diabetes, die eine Schwangerschaft planen bzw. bereits schwanger sind, intensiver überwacht und die Blutzuckerkontrolle sollte intensiviert werden. Im ersten Trimenon nimmt gewöhnlich der Insulinbedarf ab, steigt aber anschließend im Verlauf des zweiten und dritten Trimenon wieder an. Nach der Entbindung kehrt der Insulinbedarf gewöhnlich schnell wieder auf das Niveau vor der Schwangerschaft zurück. <p>Stillzeit</p> <ul style="list-style-type: none"> • Es liegen keine klinischen Erfahrungen über die Anwendung von Tresiba während der Stillzeit vor. Bei Ratten ging Insulin degludec in die Milch über; die Konzentration in der Milch war jedoch geringer als im Plasma. • Es ist nicht bekannt, ob Insulin degludec beim Menschen in die Muttermilch übergeht. Es wird angenommen, dass keine Auswirkungen auf den Stoffwechsel des gestillten Neugeborenen/Säuglings bestehen. <p>Fertilität</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tierexperimentelle Reproduktionsstudien haben bei Insulin degludec keine Auswirkungen auf die Fertilität gezeigt.
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"> 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. <p>Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> 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. <p>Abschnitt 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften:</p> <ul style="list-style-type: none"> 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.
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"> 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). <p>Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> 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. <p>Abschnitt 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften:</p> <ul style="list-style-type: none"> 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.
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"> Tresiba kann bei älteren Patienten angewendet werden. Die Überwachung des Blutzuckers muss intensiviert und die Insulindosis individuell angepasst werden (siehe Abschnitt 5.2). <p>Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen:</p>

		<ul style="list-style-type: none"> • 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. <p>Abschnitt 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bei der Pharmakodynamik von Tresiba besteht kein klinisch relevanter Unterschied zwischen älteren und jüngeren erwachsenen Patienten.
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"> • 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.
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 Fachinformationen des Arzneimittels, der Etikettierungsvorschriften, der Patienteninformation (Packungsbeilage), des EU-Risk-Management-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 Pharma GmbH. Fachinformation Tresiba® - 100 Einheiten/ml Injektionslösung in einem Fertigpen. 200 Einheiten/ml Injektionslösung in einem Fertigpen. *Data on file.*
2. Novo Nordisk Pharma GmbH. Fachinformation Tresiba® - 100 Einheiten/ml Injektionslösung in einer Patrone. *Data on file.*
3. Novo Nordisk Pharma GmbH. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Tresiba® (Insulin degludec) - 100 Einheiten/ml Injektionslösung in einem Fertigpen, 200 Einheiten/ml Injektionslösung in einem Fertigpen, 100 Einheiten/ml Injektionslösung in einer Patrone. Dokumentennummer: Insulin. 2015. *Data on file.*
4. European Medicines Agency (EMA). Committee for Medicinal Products Assessment Report Tresiba. EMA/CHMP/557821/2012. Version: Version 1.0. Stand: 20.09.2012. [Zuletzt geprüft am 16.02.2015]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002498/WC500139010.pdf