Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Insulin degludec/Liraglutid (Xultophy®)

Novo Nordisk Pharma GmbH

Modul 3 A

Zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 in Kombination mit oralen Antidiabetika

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

Stand: 24.04.2015

Inhaltsverzeichnis

Seite

Inhaltsverzeichnis ... 1
Tabellenverzeichnis ... 3
Tabellenverzeichnis des pharmazeutischen Unternehmers ... 4
Abbildungsverzeichnis ... 5
Abkürzungsverzeichnis ... 6
3 Modul 3 – allgemeine Informationen ... 9
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ... 10
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ... 11
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie ... 12
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1 ... 18
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1 ... 18
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen ... 22
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation ... 22
3.2.1.1 Klassifikation des Diabetes mellitus ... 23
3.2.1.2 Symptomatik und assoziierte Folgeerkrankungen ... 24
3.2.1.3 Diagnostik des Diabetes mellitus Typ 2 ... 26
3.2.1.4 Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 ... 27
3.2.1.5 Charakterisierung der Zielpopulation ... 32
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung ... 32
3.2.2.1 Zu wenige Menschen mit Diabetes mellitus Typ 2 erreichen eine adäquate Blutzuckerkontrolle ... 33
3.2.2.2 Hypoglykämien verhindern eine adäquate Blutzuckereinstellung ... 34
3.2.2.3 Die Angst vor einer Gewichtszunahme erschwert die Erreichung des HbA_{1c}-Zielwertes ... 36
3.2.2.4 Die antidiabetische Therapie hat Einfluss auf die Lebensqualität ... 38
3.2.2.5 Aufwändige Therapien gefährden die Therapieadhärenz und damit das Erreichen des Behandlungsziels ... 39
3.2.2.6 Insulin degludec/Liraglutid erfüllt den therapeutischen Bedarf in der Behandlung von Diabetes mellitus Typ 2 ... 40
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland ... 41
3.2.3.1 Prävalenz des Diabetes mellitus Typ 2 in Deutschland ... 41
3.2.3.2 Unerkannter Diabetes mellitus in Deutschland ... 47
3.2.3.3 Inzidenz des Diabetes mellitus in Deutschland ... 47
3.2.3.4 Entwicklung der Prävalenz ... 49
3.2.3.5 Entwicklung der Inzidenz ... 51
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation ... 51
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen ... 58

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2 59
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2 60
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung 79
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer 79
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie 84
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie 89
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen 91
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten 96
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen 100
3.3.6.1 Zu erwartende Versorgungsanteile 100
3.3.6.2 Kontraindikationen 101
3.3.6.3 Therapieabbrüche 102
3.3.6.4 Patientenpräferenzen 102
3.3.6.5 Ambulanter und stationärer Versorgungsbereich 103
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3 104
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3 105
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung 109
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation 109
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen 124
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels 124
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan 126
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung 130
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4 130
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4 130

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 3-1: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation 52
Tabelle 3-2: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel) 59
Tabelle 3-3: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) 80
Tabelle 3-4: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) 83
Tabelle 3-5: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) 85
Tabelle 3-6: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie 90
Tabelle 3-7: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) 92
Tabelle 3-8: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit 93
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) 98

Tabellenverzeichnis des pharmazeutischen Unternehmers

Seite

Tabelle 3-A: Zugelassene Teilanwendungsgebiete und zweckmäßige Vergleichstherapien ... 12
Tabelle 3-B: Manifestationsfördernde Faktoren des Diabetes mellitus Typ 2 ... 24
Tabelle 3-C: Odds Ratios/relative Risiken für Komplikationen von Patienten mit Diabetes mellitus (Typ 1 und Typ 2) im Vergleich zu Patienten ohne Diabetes mellitus bzw. zur Normalbevölkerung ... 25
Tabelle 3-D: Anamnese und klinische Untersuchungen bei Menschen mit Typ 2 Diabetes ... 26
Tabelle 3-E: Prävalenz des Diabetes mellitus in Deutschland im Jahr 2013 nach der IDF ... 41
Tabelle 3-F: Epidemiologische Studien zur Prävalenz des Diabetes mellitus in Deutschland ... 42
Tabelle 3-G: Inzidenz des Diabetes mellitus in Deutschland ... 48
Tabelle 3-H: Prävalenz des Diabetes mellitus in Deutschland im Jahr 2013 und 2035 nach der IDF ... 49
Tabelle 3-I: Mittelfristige Entwicklung der Prävalenz des Diabetes mellitus in Deutschland nach der IDF ... 50
Tabelle 3-J: Vergleich der Anwendungsgebiete von Insulin degludec/Liraglutid, Canagliflozin und Lixisenatid bezüglich Teilanwendungsgebiet A1 ... 53
Tabelle 3-K: Vergleich der vom G-BA festgelegten Anwendungsgebiete von Canagliflozin und Lixisenatid bezüglich Teilanwendungsgebiet A1 von Insulin degludec/Liraglutid ... 54
Tabelle 3-L: Vergleich der Anwendungsgebiete von Insulin degludec/Liraglutid, Canagliflozin und Lixisenatid bezüglich Teilanwendungsgebiet A2 ... 55
Tabelle 3-M: Vergleich der vom G-BA festgelegten Anwendungsgebiete von Canagliflozin und Lixisenatid bezüglich Teilanwendungsgebiet A2 von Insulin degludec/Liraglutid ... 56
Tabelle 3-N: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) nach Fachinformationen ... 87
Tabelle 3-O: Übersicht zur Berechnung der jährlichen Arzneimittelkosten für die GKV ... 97
Tabelle 3-P: Geschätzte Anzahl Patienten, die Insulin degludec/Liraglutid in den nächsten 5 Jahren erhalten ... 101
Tabelle 3-Q: Zu erwartende Jahrestherapiekosten für Insulin degludec/Liraglutid in den nächsten 5 Jahren ... 104
Tabelle 3-R: Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans ... 127

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Algorithmus zur Diagnose eines Diabetes mellitus Typ 2 27
Abbildung 2: Medikamentöse Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 31

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AHEAD	Action for Health in Diabetes
AkdÄ	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
AMPreisV	Arzneimittelpreisverordnung
AOK	Allgemeine Ortskrankenkasse
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemisch
BGS	Bundes-Gesundheitssurvey
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
BMI	Body Mass Index
CHMP	Ausschuss für Humanarzneimittel
CrCl	Kreatinin-Clearance
CT	Konventionelle Insulintherapie
CVD	Kardiovaskuläre Erkrankung
DAWN	Diabetes-Ansichten, Wünsche und Nöte
DDD	Defined Daily Dose
DDG	Deutsche Diabetes Gesellschaft
DDR	Deutsche Demokratische Republik
DEGAM	Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Familienmedizin
DEGS	Erste Welle der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland
DETECT	Diabetes Cardiovascular Risk Evaluation: Targets and Essential Data for Commitment of Treatment
DGIM	Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin
Diab-Core	Diabetes – Collaborative Research of Epidemiologic Studies
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DMP	Disease Management Programm
DPP-IV	Dipeptidylpeptidase-IV
DUAL	DUal Action of Liraglutide and insulin degludec in type 2 diabetes
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
FDA	Food and Drug Administration

Abkürzung	Bedeutung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEDA	Gesundheit in Deutschland aktuell
GEMCAS	German Metabolic and Cardiovascular Risk Project
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GLP-1	Glucagon-like Peptide 1
GSTel03	Telefonischer Gesundheitssurvey 2002/2003
HbA_{1c}	Glykiertes Hämoglobin
HYDRA	Hypertension and Diabetes Risk Screening and Awareness Study
I.E.	Internationale Einheiten
ICT	Intensivierte konventionelle Therapie
IDegLira	Insulin degludec/Liraglutid
IDF	International Diabetes Federation
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IU	International Unit
k. A.	keine Angabe
KHK	Koronare Herzkrankheit
KORA	Kooperative Gesundheitsforschung in der Region Augsburg
Mio.	Millionen
MONICA	MONItoring CArdiovascular disease
NICE	The National Institute for Health and Care Excellence
NPH	Neutral Protamin Hagedorn
NVL	Nationale Versorgungsleitlinie
OAD	Orale Antidiabetika
oGTT	Oraler Glucosetoleranz-Test
ORIGIN	Outcome reduction with initial glargine intervention
ORIGINALE	Outcome reduction with an initial glargine intervention and legacy effects
PSUR	Periodic Safety Update Report
RKI	Robert Koch Institut
RMP	Risk-Management-Plan
SESAM	Sächsische epidemiologische Studie in der Allgemeinmedizin
SGB	Sozialgesetzbuch

Abkürzung	**Bedeutung**
SGLT	Sodium dependent glucose transporter
SIT	Supplementäre Insulintherapie
TAWG	Teilanwendungsgebiet
UKPD	UK Prospective Diabetes
WHO	World Health Organization
WTP	Willlingness to pay
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

– Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)

– Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)

– Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)

– Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

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

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.

4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.

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

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Die Fachinformation zu Insulin degludec/Liraglutid legt in Abschnitt 4.1 die folgenden Anwendungsgebiete fest:

„Xultophy® wird zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen angewendet, um in Kombination mit oralen blutzuckersenkenden Arzneimitteln die Blutzuckerkontrolle zu verbessern, wenn diese Mittel allein oder in Kombination mit Basalinsulin den Blutzuckerspiegel nicht ausreichend regulieren“ [1].

Durch den G-BA wurden folgende Teilanwendungsgebiete festgelegt [2]: Insulin degludec/Liraglutid in Kombination mit oralen Antidiabetika zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2,

- wenn eine orale antidiabetische Kombinationstherapie zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreicht (Teilanwendungsgebiet A1)
- wenn diese oralen Antidiabetika in Kombination mit Basalinsulin zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen (Teilanwendungsgebiet A2).

Hinsichtlich des Teilanwendungsgebiets A1 sieht Novo Nordisk das Indikationsgebiet laut Zulassung jedoch nicht vollständig abgebildet: Insulin degludec/Liraglutid kann laut erteilter Zulassung ebenfalls nach Versagen einer Monotherapie mit oralen Antidiabetika (OAD) eingesetzt werden. Der Einsatz von Insulin degludec/Liraglutid bei Patienten nach Versagen einer OAD-Monotherapie wurde durch die EMA bestätigt [3]. Weiterhin zeigten die für diese Nutzenbewertung durchgeführten post-hoc Subgruppenanalysen bezüglich des Subgruppenmerkmals „Vorangegangene antidiabetische Medikation“ keine Belege für eine Effektmodifikation (siehe Modul 4, Abschnitt 4.3.1.3.2).

Die therapeutische Option, Insulin degludec/Liraglutid nach Versagen einer OAD-Monotherapie einzusetzen, ist mit der Auslegung der Indikation durch den G-BA nicht abgedeckt und die Auslegung der Indikation durch den G-BA ist somit nicht im Einklang mit der Zulassung durch die EMA. Der G-BA hält fest, dass in der antidiabetischen Therapiesituation, für die die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt wird, eine alleinige orale antidiabetische Therapie nicht in Frage kommt. Dieser Einschätzung folgt Novo Nordisk: Insulin degludec/Liraglutid kann zur Therapie von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 eingesetzt werden, die nach Versagen einer OAD-Monotherapie oder OAD-Kombinationstherapie mehr als ein Basalinsulin allein für eine normnahe Blutzuckereinstellung benötigen. Somit umfasst die Indikationsbeschreibung für das Teilanwendungsgebiet A1 die folgende Patientengruppe, die in diesem Dossier für eine Nutzenbewertung betrachtet wird:

- wenn eine orale antidiabetische Therapie zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreicht (Teilanwendungsgebiet A1)

Für diese Population wird die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie herangezogen, die der G-BA bereits nach Versagen einer oralen antidiabetischen Kombinationstherapie bestimmt hat.

Die zweckmäßigen Vergleichstherapien für die im vorliegenden Dossier betrachteten Teilanwendungsgebiete von Insulin degludec/Liraglutid sind in Tabelle 3-A zusammengefasst:

Tabelle 3-A: Zugelassene Teilanwendungsgebiete und zweckmäßige Vergleichstherapien

Anwendungsgebiet, Kodierung im Dossier	**Anwendungsgebiet**	**Zweckmäßige Vergleichstherapie**
	Insulin degludec/Liraglutid in Kombination mit oralen Antidiabetika zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2, …	
A1	… wenn eine orale antidiabetische Therapie zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreicht	Humaninsulin plus Metformin (Hinweis: Wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet ist, ist Humaninsulin als Therapieoption einzusetzen)
A2	… wenn diese oralen Antidiabetika in Kombination mit Basalinsulin zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen	Humaninsulin plus ggf. Metformin (Im Rahmen einer ICT ist eine zusätzliche Metformin-Gabe nicht regelhaft indiziert).
ICT: Intensivierte konventionelle Therapie; OAD: Orale Antidiabetika Quelle: [1, 2]		

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), u. a. zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“, hat am 13.10.2014 stattgefunden (Vorgangsnummer

2014-B-075). Das Ergebnis des Beratungsgespräches wurde seitens des G-BA in der Niederschrift vom 11.12.2014 festgehalten [2]. Der G-BA hat folgende zweckmäßige Vergleichstherapien für Insulin degludec/Liraglutid bestimmt:

Insulin degludec/Liraglutid in Kombination mit oralen Antidiabetika zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2,

- wenn eine orale antidiabetische Kombinationstherapie zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreicht („Teilanwendungsgebiet A1“)
    - Humaninsulin plus Metformin (Hinweis: Wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet ist, ist Humaninsulin als Therapieoption einzusetzen)
- wenn diese oralen Antidiabetika in Kombination mit Basalinsulin zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen („Teilanwendungsgebiet A2“)
    - Humaninsulin plus ggf. Metformin (Im Rahmen einer intensivierten konventionellen Therapie (ICT) ist eine zusätzliche Metformin-Gabe nicht regelhaft indiziert) [2].

Durch diese Festlegung sieht Novo Nordisk die Zulassung für das Teilanwendungsgebiet A1 jedoch nicht vollständig abgebildet (siehe Abschnitt 3.1.1).

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 13.10.2014 kann für die Nutzenbewertung für Insulin degludec/Liraglutid „ebenfalls Evidenz aus Studien berücksichtigt [werden], in denen Insulinanaloga eingesetzt wurden, sofern die Übertragbarkeit der Ergebnisse aus Studien mit Insulinanaloga auf Humaninsulin gegeben ist. Diese Übertragbarkeit ist im Dossier darzulegen. Studienergebnisse sind auf mögliche Effektmodifikationen durch die Art der eingesetzten Insuline zu untersuchen, sofern die Studien sowohl mit Humaninsulin als auch mit Insulinanaloga durchgeführt wurden“ [2]. Für den Kostenvergleich ist vom G-BA Humaninsulin (in Kombination mit Metformin) als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt worden [2].

Für den Nutzennachweis von Insulin degludec/Liraglutid zieht Novo Nordisk Insulinanaloga als zweckmäßige Vergleichstherapie heran. Dies wird wie folgt begründet:

Evidenz zur Übertragbarkeit der Ergebnisse zu Insulinanaloga auf Humaninsulin

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

- Die Langzeitstudien „Outcome reduction with initial glargine intervention“ (ORIGIN) und „Outcome reduction with an initial glargine intervention and legacy effects“ (ORIGINALE), die Folgestudie von ORIGIN, zeigten, dass das lang wirksame Insulin glargin bei Patienten mit kardiovaskulärem Risiko bezüglich kardiovaskulärer Morbiditäts- und Mortalitätsendpunkte sowie bezüglich des Krebsrisikos mit der Standardtherapie vergleichbar ist [4, 5]. Mit den Ergebnissen dieser Studien liegen nun zum ersten Mal Langzeitdaten für das Insulinanalogon Insulin glargin u. a. zu kardiovaskulären Endpunkten vor.

- Die Ergebnisse für die Insulinanaloga Insulin glargin und Insulin detemir sind auf Humaninsulin übertragbar, da in einer systematischen Übersichtsarbeit der Cochrane Collaboration [6] keine klinisch relevanten Unterschiede bezüglich der Senkung des glykierten Hämoglobins (HbA_{1c}) und schweren Hypoglykämien zwischen lang wirksamen Insulinanaloga und lang wirksamem Humaninsulin gefunden wurden. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass aus den verfügbaren Daten keine Unterschiede zwischen lang wirksamen Insulinanaloga und Humaninsulin (NPH) bezüglich Mortalität, Morbidität und Lebensqualität abgeleitet werden können [6].

- Eine Gleichwertigkeit der lang wirksamen Insulinanaloga (Insulin glargin/Insulin detemir) gegenüber den lang wirksamen Humaninsulinen für die Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 im Rahmen der Nutzenbewertungen des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) aus dem Jahr 2009 wurde festgestellt [7].

- Bereits in früheren Verfahren erkennt der G-BA den vergleichbaren Nutzen zwischen Humaninsulin und Insulinanaloga an [8]. Es wird festgestellt, „dass die miteinander verglichenen Arzneimittelgruppen über einen vergleichbaren therapeutischen Nutzen zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 verfügen, sie also vergleichbar therapeutisch wirksam sind. Mit anderen Worten: Es handelt sich um zwei gleichermaßen zur Behandlung einer Erkrankung geeignete Arzneimittelgruppen“ [9].

- Auch der G-BA und das Bundesministerium für Gesundheit (BMG) erkennen an, dass es sich bei Insulinanaloga und Humaninsulin um pharmakologisch-therapeutisch vergleichbare Wirkstoffe handelt [10, 11].

- Entsprechend der Fachinformation bindet Insulin degludec spezifisch an den humanen Insulinrezeptor und führt zu denselben pharmakologischen Effekten wie Humaninsulin [12].

- Des Weiteren wurde von Seiten der amerikanischen Zulassungsbehörde (Food and Drug Administration (FDA)) im Zulassungsverfahren zu Insulin degludec keine Studie mit Humaninsulin (neutrales Protamin Hagedorn (NPH)-Insulin) als Vergleichstherapie verlangt [13].

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

Evidenz zur Übertragbarkeit der Ergebnisse zu Insulinanaloga untereinander

In der Nutzenbewertung des IQWiG aus dem Jahr 2009 wurde kein Unterschied zwischen den untersuchten lang wirksamen Insulinanaloga (Insulin glargin/Insulin detemir) festgestellt [7]. Das Vorhaben des G-BA, Humaninsulin und Insulinanaloga (hier Insulin detemir und Insulin glargin) in einer Festbetragsgruppe zusammen zu fassen, spricht ebenfalls für die Vergleichbarkeit der entsprechenden Insulinanaloga untereinander [10].

Die Vergleichbarkeit bezüglich Wirksamkeit und Sicherheit von Insulin degludec und Insulin glargin wurde in mehreren Studien und Meta-Analysen mit weit über 4.000 Patienten bestätigt [14-18].

Insulin degludec bindet spezifisch an den humanen Insulinrezeptor und führt zu denselben pharmakologischen Effekten wie Humaninsulin [12]. Es hat zudem den gleichen Wirkmechanismus am Insulinrezeptor wie Humaninsulin und andere Insulinanaloga [19]. Auch bezüglich des Sicherheitsprofils (z.B. unerwünschte Ereignisse) ist Insulin degludec mit anderen Insulinanaloga vergleichbar [19]. Es zeigten sich komparative Vorteile von Insulin degludec gegenüber Insulin glargin bezüglich einer bedeutsamen, klinisch relevanten Reduktion von Hypoglykämien [18, 20] sowie einer verbesserten Lebensqualität [14].

Zusammenfassend ist von einer entsprechenden Übertragbarkeit der Ergebnisse auszugehen.

Versorgungssituation mit Insulinanaloga

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

In Deutschland ergibt sich die Zweckmäßigkeit der Insulinanaloga für die Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 unter anderem aus deren Verordnungsfähigkeit. So haben die Hersteller von Insulinanaloga kurz nach Bekanntwerden des G-BA-Beschlusses zu lang wirksamen Insulinanaloga Verträge mit dem Großteil der gesetzlichen Krankenkassen abgeschlossen [21-23].

Gleichermaßen zeigt die aktuelle Verordnungssituation der Insuline in Deutschland die Bedeutung und Zweckmäßigkeit der Insulinanaloga. So ist seit 2004 die Verordnungshäufigkeit der Insulinanaloga kontinuierlich angestiegen und hat sich bis 2013 mehr als verdoppelt [24]. Im Jahr 2013 lagen die Verordnungen von Insulinanaloga bereits über denen von Humaninsulin und erreichten einen Anteil von 53 % am Gesamtvolumen der Insulinverordnungen [24].

Fazit zur Relevanz von Insulinanaloga als zweckmäßige Vergleichstherapie

Neben der Tatsache, dass Insulinanaloga weltweit in der Versorgung etablierte Wirkstoffe sind und Langzeitergebnisse ein vergleichbares Wirksamkeits- und Risikoprofil für Insulinanaloga zeigen, ist insbesondere aus dem vom G-BA festgestellten therapeutisch vergleichbaren Nutzen [8, 10] die Vergleichbarkeit von Humaninsulin und Insulinanaloga gegeben. Es liegen hierzu u. a. Nachweise der höchstmöglichen Evidenzstufe vor (Evidenzstufe 1a „Systematische Übersichtsarbeiten von Studien der Evidenzstufe Ib“ [25]), die die Angemessenheit der Übertragbarkeit von Studienergebnissen zu derzeit verfügbaren Insulinanaloga auf Humaninsulin belegen. Zudem weist Insulin degludec dieselbe pharmakologische Wirkung im Vergleich zu Humaninsulin und anderen Insulinanaloga auf [19] und es zeigen sich komparative Vorteile für Insulin degludec gegenüber Insulin glargin.

Aktuelle Spruchpraxis des G-BA

Aus Sicht des G-BA besteht für Insulinanaloga „nach derzeitigem allgemein anerkanntem Stand der medizinischen Erkenntnisse weder ein Vorteil, noch ein Nachteil gegenüber Humaninsulin, es liegen jedoch keine Langzeitdaten mit Vorteilen hinsichtlich patientenrelevanter, insbesondere hinsichtlich mikro- und makrovaskulärer Folgekomplikationen, zu Insulin-Analoga vor. […] Aufgrund fehlender Langzeitdaten zu mikro- und makrovaskulären Endpunkten für Insulinanaloga kann jedoch nicht von einer generellen Übertragbarkeit der Ergebnisse von Studien mit Insulinanaloga auf Humaninsulin ausgegangen werden. **Für andere Endpunkte einer kurzfristigen Behandlung kann eine Übertragbarkeit der Ergebnisse von Studien mit Insulinanaloga auf Humaninsulin angenommen werden**“ [26].

Da in dieser Nutzenbewertung ausschließlich Ergebnisse für einen Zeitraum von 26 bzw. 52 Wochen herangezogen werden, können Insulinanaloga als Komparatoren für den Nachweis des Zusatznutzens von Insulin degludec/Liraglutid gegenüber Humaninsulin verwendet werden. Diese Vorgehensweise entspricht somit der Spruchpraxis des G-BA, die u. a. in der Niederschrift zum Beratungsgespräch festgehalten wurde [2, 26].

Konsequenzen für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Insulin degludec/Liraglutid

Die frühe Nutzenbewertung von Insulin degludec/Liraglutid basiert auf einem umfangreichen Zulassungsprogramm (DUAL-Studien). Die durchgeführten Studien zu Wirksamkeit und Sicherheit von Insulin degludec/Liraglutid schlossen insgesamt über 3.500 Patienten ein und hatten eine Studiendauer von 26 bis zu 52 Wochen. Als Vergleichstherapie wurde u. a. ein Insulinanalogon (Insulin degludec) eingesetzt. Es wurden keine Vergleiche vs. Humaninsulin angestellt.

Langzeitdaten, u. a. zu makro- und mikrovaskulären Endpunkten, liegen nachvollziehbarerweise für Insulin degludec/Liraglutid wie für andere Antidiabetika zum Zeitpunkt der Zulassung noch nicht vor. Daher kann die frühe Nutzenbewertung nur aufgrund der Daten der Zulassungsstudien durchgeführt werden.

Da der G-BA bei den Endpunkten einer kurzfristigen Behandlung eine Übertragbarkeit der Studienergebnisse mit Insulinanaloga auf Humaninsulin bestätigte [26] und in den Zulassungsstudien von Insulin degludec/Liraglutid keine Vergleiche vs. Humaninsulin durchgeführt wurden, werden im Rahmen der frühen Nutzenbewertung von Insulin degludec/Liraglutid für den Nutzennachweis Insulinanaloga als zweckmäßige Vergleichstherapie herangezogen. In den DUAL-Studien wurde Insulin degludec/Liraglutid u. a. mit Insulin degludec sowie Insulin glargin verglichen. Vor dem Hintergrund der vorhandenen direkten Head-to-Head Vergleiche mit Insulin degludec und Insulin glargin sowie der Vergleichbarkeit der Insulinanaloga untereinander (s. o.), werden für die Nutzenbewertung von Insulin degludec/Liraglutid lang wirksame Insulinanaloga als zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) herangezogen.

Die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie „Humaninsulin plus ggf. Metformin (im Rahmen einer ICT ist eine zusätzliche Metformin-Gabe nicht regelhaft indiziert)“ [2] schließt mehrere mögliche Insulintherapieregime ein, wie z. B. eine konventionelle Therapie (CT), intensivierte konventionelle Therapie (ICT) oder basalunterstütze orale Therapie (BOT). Nach Versagen einer BOT wird aufgrund der Heterogenität des Diabetes mellitus Typ 2 patientenindividuell entschieden, welche Therapieform anzuwenden ist [27, 28]. Alle genannten Insulintherapieregime werden gleichermaßen von der aktuellen Leitlinie empfohlen [27, 28].

In seiner Recherche zur Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie von Insulin degludec/Liraglutid fasst der G-BA die Evidenz zum Thema „Kombinationstherapie von Insulin und oralen (bzw. parenteralen) Antidiabetika“ anhand der NVL wie folgt zusammen: „Die Wahl der Therapiekombinationen oder der verschiedenen Insulintherapiemöglichkeiten ist nicht mit klinischen Endpunkten belegt. Daher richtet sich die Auswahl von Kombinationstherapie oder Insulinmonotherapie nach Patientenpräferenzen, individueller Verträglichkeit und Kontraindikationen, Hypoglykämierisiko, Körpergewicht, und der Heterogenität der Erkrankung“ [29].

Für die in dieser Nutzenbewertung betrachteten Teilanwendungsgebiete liegen drei direkt vergleichende randomisierte kontrollierte Studien zu Insulin degludec/Liraglutid vs. Insulin degludec bzw. Insulin glargin in Kombination mit OAD (BOT-Regime) vor (siehe Modul 4). Um einen Vergleich vs. anderen Insulintherapieregimen zu ermöglichen, müssten indirekte Vergleiche durchgeführt werden. Die Evidenz aus den direkten Vergleichen ist jedoch höher einzustufen als die aus indirekten Vergleichen.

Die bisherigen Nutzenbewertungen in der Indikation Diabetes mellitus Typ 2 zeigten, dass bei den durchgeführten indirekten Vergleichen die Voraussetzungen bezüglich Vergleichbarkeit der Patientenpopulationen sowie weitere methodische Anforderungen nicht ausreichend erfüllt werden konnten.

Aufgrund der vergleichbaren therapeutischen Bedeutung verschiedener Insulintherapieregime [29] und entsprechend der Verfahrensordnung des G-BA erfolgt daher die Nutzenbewertung von Insulin degludec/Liraglutid auf Grundlage der best verfügbaren Evidenz [25] im Sinne

der direkten Vergleiche vs. Insulin degludec bzw. Insulin glargin in Kombination mit OAD (BOT-Regime) aus den DUAL-Studien.

Für den Kostenvergleich wurde vom G-BA Humaninsulin (ggf. in Kombination mit Metformin) festgelegt. Dieser Entscheidung des G-BA wird im vorliegenden Dossier gefolgt.

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/Liraglutid basieren auf der aktuellen Fachinformation.

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

Des Weiteren wurden Fachpublikationen sowie öffentlich zugängliche Berichte/Beschlüsse des IQWiG/G-BA herangezogen.

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 A/S. Fachinformation Xultophy® (Stand: September 2014). 2014.

2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2014-B-075. Insulin degludec/Liraglutid zur Behandlung des Diabetes mellitus. 2014.

3. European Medicines Agency (EMA), Novo Nordisk. Korrespondenz mit der European Medicines Agency bezüglich Teilanwendungsgebiet A1 von Xultophy®. Data on file. 2015.

4. Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, Diaz R, Jung H, Maggioni AP, et al. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. The New England journal of medicine. 2012;367(4):319-28.

5. Punthakee Z, et al. Outcome reduction with an initial glargine intervention and legacy effects (ORIGINALE). European Association for the Study of Diabetes 2014 Meeting; September 18, 2014; Vienna, Austria. Abstract 1270. 2014.

6. Horvath K, Jeitler K, Berghold A, Ebrahim SH, Gratzer TW, Plank J, et al. Long-acting insulin analogues versus NPH insulin (human isophane insulin) for type 2 diabetes mellitus. The Cochrane database of systematic reviews. 2007(2):CD005613.

7. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Langwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. 2009. Adresse: https://www.iqwig.de/download/A05-03_Abschlussbericht_Langwirksame_Insulinanaloga_bei_Diabetes_mellitus_Typ_2_V1.1.pdf. Aufgerufen am: 15.10.2013.

8. Gemeinsamer Bundesausschuss. Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage III – Übersicht der Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse. Lang wirkende Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Vom 18. März 2010. 2010. Adresse: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1109/2010-03-18-AMR3_Insulinanaloga_Typ2_BAnz.pdf. Aufgerufen am: 07.05.2014.

9. Gemeinsamer Bundesausschuss. Zusammenfassende Dokumentation über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage III – Übersicht der Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse. Lang wirkende Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Vom 18. März 2010. 2010. Adresse: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1280/2010-03-18-AMR3_Insulinanaloga_Typ2_ZD.pdf. Aufgerufen am: 18.06.2014.

10. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage IX – Festbetragsgruppenbildung und Anlage X – Aktualisierung von Vergleichsgrößen Humaninsulin und Analoga, Gruppe 1,2 und 3 in Stufe 2 nach § 35 Absatz 1 SGB V. Anlage III – Übersicht der Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse Nummer 33 und 33a. Vom 21. Februar 2013. 2013. Adresse: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2209/2013-02-21_AM-RL-IX-X_Humaninsulin-Analoga_TrG.pdf. Aufgerufen am: 07.05.2014.

11. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Beanstandung des Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses vom 21. Februar 2013 über eine Änderung der Arznei-mittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage IX – Festbetragsgruppenbildung und Anlage X – Aktualisierung von Vergleichsgrößen Humaninsulin und Analoga, Gruppe 1, 2 und 3 in Stufe 2 nach § 35 Absatz 1 SGB V Anlage III – Übersicht der Verordnungseinschränkungen und –ausschlüsse Nummer 33 und 33a. 2013. Adresse: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2262/2013-02-21_AM-RL-IX-X_Humaninsulin-Analoga_BMG.pdf. Aufgerufen am: 09.05.2014.

12. Novo Nordisk A/S. Fachinformation Tresiba® - 100 Einheiten/ml Injektionslösung in einer Patrone (Stand: Mai 2014). 2014.

13. Food and Drug Administration (FDA). MEMORANDUM OF MEETING MINUTES, End-of-Phase 2 Meeting FDA und Novo Nordisk A/S. Data on file. 2009.

14. Freemantle N, Meneghini L, Christensen T, Wolden ML, Jendle J, Ratner R. Insulin degludec improves health-related quality of life (SF-36(R)) compared with insulin glargine in people with Type 2 diabetes starting on basal insulin: a meta-analysis of phase 3a trials. Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association. 2013;30(2):226-32.

15. Rodbard HW, Gough S, Lane W, Korsholm L, Bretler DM, Handelsman Y. Reduced risk of hypoglycemia with insulin degludec versus insulin glargine in patients with type 2 diabetes requiring high doses of Basal insulin: a meta-analysis of 5 randomized begin trials. Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists. 2014;20(4):285-92.

16. Freemantle N, Evans M, Christensen T, Wolden ML, Bjorner JB. A comparison of health-related quality of life (health utility) between insulin degludec and insulin glargine: a meta-analysis of phase 3 trials. Diabetes, obesity & metabolism. 2013;15(6):564-71.

17. Monami M, Mannucci E. Efficacy and safety of degludec insulin: a meta-analysis of randomised trials. Current medical research and opinion. 2013;29(4):339-42.

18. Ratner RE, Gough SC, Mathieu C, Del Prato S, Bode B, Mersebach H, et al. Hypoglycaemia risk with insulin degludec compared with insulin glargine in type 2 and type 1 diabetes: a pre-planned meta-analysis of phase 3 trials. Diabetes, obesity & metabolism. 2013;15(2):175-84.

19. European Medicines Agency (EMA). CHMP Assessment Report. Tresiba. International non-proprietary name: insulin degludec. Procedure No. EMEA/H/C/002498. 2012. Adresse: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002498/WC500139010.pdf. Aufgerufen am: 12.08.2014.

20. European Medicines Agency (EMA). Tresiba - Summary of opinion (initial authorisation). 2012. Adresse:

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/002498/WC500134060.pdf. Aufgerufen am: 09.05.2014.

21. Novo Nordisk Pharma GmbH. Vertragsabschlüsse mit Krankenkassen zu Insulin detemir (Levemir®) bei Diabetes mellitus Typ 2. 2013. Adresse: http://www.novonordisk.de/media/Presse/KK/Vertraege_Novo_Nordisk_Krankenkassen_Insulin_detemir.pdf. Aufgerufen am: 18.06.2014.

22. Novo Nordisk Pharma GmbH. Presse-Information. Lang wirksames Insulinanalogon von Novo Nordisk weiterhin verordnungsfähig. Diabetes-Spezialist schließt Versorgungswahlverträge mit Krankenkassen ab. 2010. Adresse: http://www.novonordisk.de/media/Presse/PM_langwirksame_Insuline_Vertraege_Pat.pdf. Aufgerufen am: 18.06.2014.

23. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. Pressemitteilung sanofi-aventis. Bereits 75 Prozent der Krankenkassen sichern die künftige Versorgung ihrer Diabetiker mit Lantus® (Insulin glargin). 2010. Adresse: http://www.sanofi.de/l/de/de/download.jsp?file=E96258F4-A1CE-4366-BFBD-3808E7D8CA74.pdf. Aufgerufen am: 18.06.2014.

24. Freichel M, Mengel K. Antidiabetika. In: Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.). Arzneiverordnungs-Report 2014. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag; 2014. S. 393-418.

25. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008 veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009 in Kraft getreten am 1. April 2009 zuletzt geändert am 19. Juni 2014 veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 18.11.2014 B1 in Kraft getreten am 19. November 2014. 2014. Adresse: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-938/VerfO_2014-06-19_iK-2014-11-19.pdf. Aufgerufen am: 31.03.2015.

26. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Insulin degludec. Vom 16. Oktober 2014. 2014. Adresse: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2976/2014-10-16_AM-RL-XII_Insulin%20degludec_2014-05-01-D-109_TrG.pdf. Aufgerufen am: 05.11.2014.

27. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes. Langfassung.

1. Auflage. Version 4. August 2013. Zuletzt geändert: November 2014. 2014. Adresse: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/nvl-001gl_S3_Typ-2-Diabetes-Therapie_2014-11.pdf. Aufgerufen am: 16.01.2015.

28. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Lixisenatid – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2013. Adresse: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-245/2013-06-13_D-061_Lixisenatid_IQWiG-Nutzenbewertung.pdf. Aufgerufen am: 06.11.2014.

29. Gemeinsamer Bundesausschuss. Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGBV. Vorgang:2014-B-075 Insulin degludec/Liraglutid. 2015.

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.

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 [1].

Wichtige Faktoren für die Entstehung des Diabetes mellitus Typ 2 sind genetische Prädisposition und Insulinresistenz. Im Regelfall geht die Insulinresistenz mit einer zentralen

Adipositas, arterieller Hypertonie, Dyslipidämie und weiteren kardiovaskulären Risikofaktoren einher. Dies wird als „metabolisches Syndrom“ bezeichnet [1, 2].

Eine weitere entscheidende Rolle bei der Pathogenese des Diabetes mellitus Typ 2 spielt die Störung der Betazellfunktion, die zu einem Insulinmangel führt. Der im Krankheitsverlauf fortschreitende Verlust der Betazellfunktion wird als wichtigster Faktor für die Progredienz der Erkrankung angesehen. Im klinischen Verlauf zeigt sich dies daran, dass nach einer gewissen Krankheitsdauer eine Monotherapie mit OAD nicht mehr für die Blutzuckerkontrolle ausreicht und weitere Antidiabetika erforderlich werden [2].

3.2.1.1 Klassifikation des Diabetes mellitus

Es werden folgende ätiopathologische Untergruppen unterschieden [1, 3]:

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

Beim **Diabetes mellitus Typ 1** kommt es aufgrund einer Zerstörung der Betazellen der Langerhans-Inseln und der daraufhin versiegenden Insulinsekretion zu einem absoluten Insulinmangel. Diabetes mellitus Typ 1 macht ca. 5-10 % aller Diabetes-mellitus-Fälle aus. Die Erkrankung tritt am häufigsten im Kindes- und Jugendalter auf [1].

Die viel häufigere Form ist der **Diabetes mellitus** Typ 2, bei dem zunächst die Insulinresistenz dominiert und wegen des schwächeren Ansprechens auf Insulin ein relativer Insulinmangel vorliegt. Im weiteren Krankheitsverlauf kommt es dann aufgrund des Funktionsverlustes der Betazellen zum absoluten Insulinmangel. Etwa 90-95 % aller Diabetes mellitus-Fälle sind dem Typ 2 zuzurechnen. Der Diabetes mellitus Typ 2 ist eine der häufigsten Krankheiten weltweit. Eine klinische Manifestation der Erkrankung tritt seltener vor dem 40. Lebensjahr auf, wobei eine deutliche Zunahme der Inzidenz nach dem 50. Lebensjahr besteht [1, 2].

Durch hyperkalorische Ernährung, mangelhafte körperliche Bewegung und der daraus resultierenden Adipositas wird die Entwicklung einer Insulinresistenz und nachfolgend eines Diabetes mellitus Typ 2 begünstigt [2, 4]. Weitere Risikofaktoren für einen Diabetes mellitus Typ 2 sind u. a. höheres Lebensalter, familiäre Vorbelastung und ungünstige Lebensstilfaktoren (Tabelle 3-B).

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

familiäre Belastung
höheres Lebensalter
Lebenstilfaktoren sozialer Status, Bewegungsmangel, ballaststoffarme und fettreiche Kost, Rauchen
Metabolisches Syndrom Hauptmerkmale: abdominale Adipositas (Taillenumfang: Männer > 94 cm, Frauen > 80 cm), Insulinresistenz, Hyperinsulinämie, gestörte Glucosetoleranz, Dyslipoproteinämie, Albuminurie*, Hypertonie
Medikamente, die den Glucosestoffwechsel verschlechtern
Gestationsdiabetes
Polyzystisches Ovarsyndrom und andere endokrine Erkrankungen
* Merkmal nur in Definition der WHO (World Health Organization) Quelle: [5]

Andere **spezifische Formen des Diabetes mellitus** können durch weitere verschiedene ätiologische Faktoren bedingt sein, z. B. durch genetische Defekte der Betazellfunktion, Erkrankungen des exokrinen Pankreas, Endokrinopathien, Medikamenteneinnahme oder Chemikalien, Infektionen, im Rahmen seltener immunvermittelter Formen oder als Begleiterkrankung im Zusammenhang mit genetischen Syndromen [1].

Als Sonderform wird der **Schwangerschaftsdiabetes** eigenständig klassifiziert [1].

Die Entstehung des Diabetes mellitus wird als multifaktorielles Geschehen aufgefasst, wobei eine Reihe von genetischen Faktoren (bekannte Gene sowie Genloci) sowohl bei Typ 1 als auch bei Typ 2 bekannt sind. Genetische Faktoren beeinflussen gemeinsam mit Umweltfaktoren die Prädisposition für die Entwicklung eines Diabetes mellitus. Der Anteil von hereditären monogenen Formen des Diabetes mellitus Typ 1 oder Typ 2 ist gering [1].

3.2.1.2 Symptomatik und assoziierte Folgeerkrankungen

Erhöhte Blutzuckerwerte können bei Diabetes mellitus Typ 2 über längere Zeit bestehen, ohne dass diese zu klinischen Symptomen führen. Während dieser asymptomatischen Phase können sie jedoch bereits in verschiedenen Organen pathologische Veränderungen hervorrufen, die Folgekomplikationen verursachen. So wird bei vielen Patienten erst bei Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse ein Diabetes diagnostiziert. Bei 17-22 % der Patienten mit kardiovaskulären Symptomen wird ein manifester unentdeckter Diabetes mellitus und bei 32-40 % eine prädiabetische Stoffwechsellage festgestellt [6, 7].

Die im Zusammenhang mit der Hyperglykämie bestehenden Hauptsymptome bei Diabetes mellitus Typ 2 sind oft uncharakteristisch und umfassen u. a. Polyurie, Polydipsie, Gewichtsabnahme, Leistungsschwäche, depressive Verstimmungen, Konzentrationsstörungen, erhöhte

Infektanfälligkeit, Polyphagie, Pruritus, Übelkeit, Muskelkrämpfe und Bewusstseinsstörungen.

Begleit- bzw. Folgeerkrankungen liegen bereits bei Diagnose eines Diabetes mellitus Typ 2 in großem Ausmaß vor. Zu den am häufigsten auftretenden Begleiterkrankungen gehören arterielle Hypertonie, Fettstoffwechselstörungen, koronare Herzkrankheit (KHK), arterielle Verschlusskrankheit, chronische Herzinsuffizienz, Herzinfarkt, Schlaganfall sowie die diabetischen Folgeerkrankungen diabetische Neuropathie, Retinopathie und Nephropathie [5]. Literaturdaten zeigen, dass bereits bei der Erstdiagnose eines Diabetes mellitus Typ 2 bei 20-30 % der Patienten mit angiopathischen und nephrologischen Folgeschäden zu rechnen ist [8]. Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 haben zudem deutlich erhöhte Risiken für weitere Erkrankungen wie KHK, Herzinfarkt und Schlaganfall. Einen Überblick über die relativen Risiken gibt Tabelle 3-C.

Tabelle 3-C: Odds Ratios/relative Risiken für Komplikationen von Patienten mit Diabetes mellitus (Typ 1 und Typ 2) im Vergleich zu Patienten ohne Diabetes mellitus bzw. zur Normalbevölkerung

Komplikation	**Odds Ratio bzw. relatives Risiko**	**95 %-iges Konfidenzintervall**
Myokardinfarkt	Männer: 3,7* Frauen: 5,9*	Männer: 3,5 - 5,9 Frauen: 5,5 - 6,4
Herz-Kreislauf-Tod	Diagnose vor dem 30. Lebensjahr 9,1*	6,6 - 12.2
	Diagnose nach dem 30. Lebensjahr 2,3*	2,1 - 2,5
Schlaganfall	2 bis 4*	nicht bekannt
Erblindung	5,2**	3,8 - 7,1
Niereninsuffizienz bei Männern	12,7*	10,5 - 15,4
Amputation der unteren Extremitäten	22,2*	13,6 - 36,2
Fußulzera	vielfach 45*	nicht bekannt

*: Bezugspopulation: Patienten ohne Diabetes
**: Bezugspopulation: Allgemeinbevölkerung
Quelle: [9]

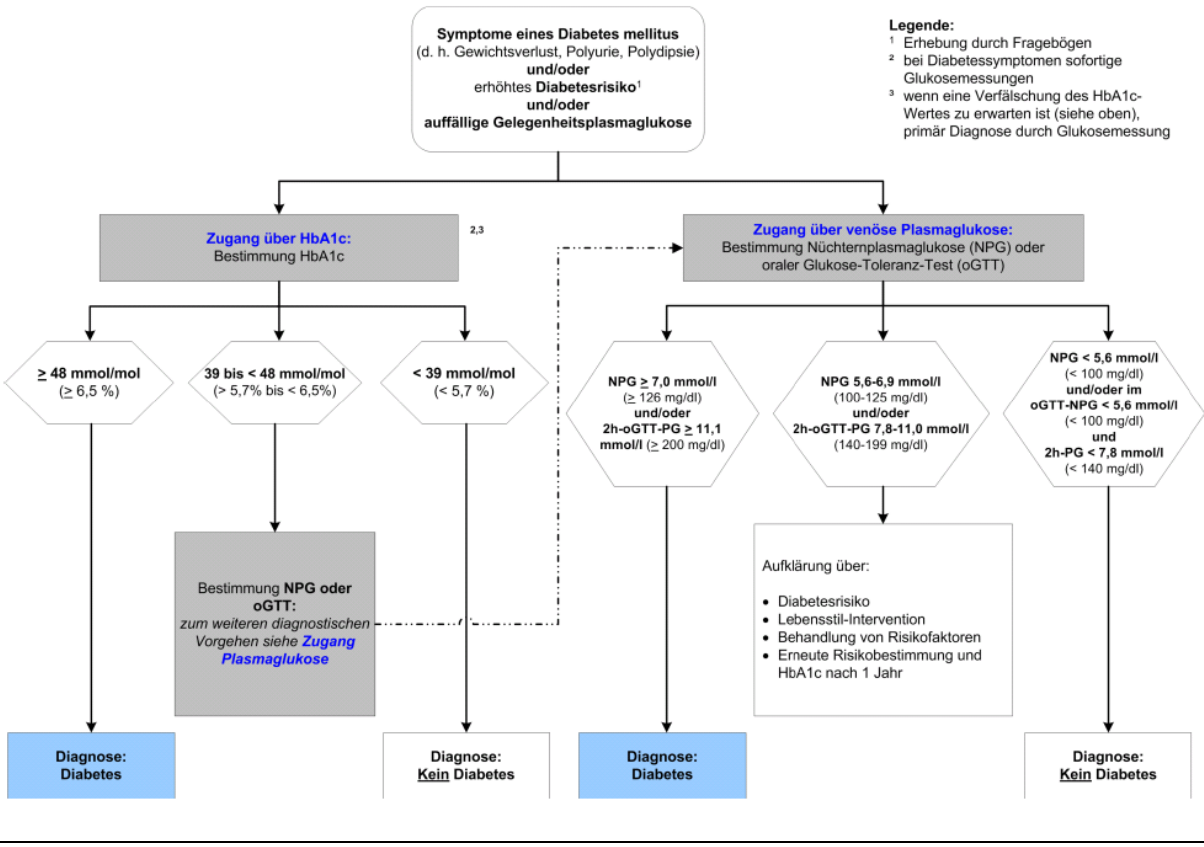
So haben z. B. Patienten mit Diabetes mellitus gegenüber Patienten ohne Diabetes mellitus ein 2- bis 4-fach erhöhtes Risiko, einen Schlaganfall zu erleiden.

3.2.1.3 Diagnostik des Diabetes mellitus Typ 2

Diabetes mellitus Typ 2 kann laut nationaler Versorgungsleitlinie (NVL) anhand einer Anamnese und klinischer Untersuchungen diagnostiziert werden (Tabelle 3-D). Weiterhin kann die Diagnose anhand einer Stufendiagnostik mittels Messung des HbA_{1c} bzw. der venösen Plasmaglucose erfolgen (Abbildung 1) [5].

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

Anamnese: Übergewicht, hoher Blutdruck, Fettstoffwechselstörungen, Durst, häufiges Wasserlassen, ungewollte Gewichtsabnahme, Infektneigung – insbesondere Entzündungen der Haut, Abgeschlagenheit, Müdigkeit, Schwäche, körperliche Aktivität, Medikamenteneinnahme (z. B. Glucocorticoide), Rauchen, Depression, Merk- und Konzentrationsfähigkeit, Sehstörungen, erektile Dysfunktion, Geburt von Kindern > 4.000 g Zu beachten ist, dass der Diabetes mellitus Typ 2 initial symptomarm ist bzw. dass die Symptome häufig verkannt werden.
Familienanamnese: Diabetes, Übergewicht, Bluthochdruck, Fettstoffwechselstörungen, Herzinfarkt, Schlaganfall, frühe Sterblichkeit, Amputation
Körperliche Untersuchung: Größe, Gewicht (BMI), Taillen-/Hüftumfang, kardiovaskuläres System, Blutdruck, periphere Arterien, peripheres Nervensystem, Haut, Augenuntersuchungen, Fußuntersuchung, Hinweise auf sekundäre Formen der Glucosetoleranz (z. B. bei Glucocorticoid-therapie oder bei einigen endokrinologischen Erkrankungen)
Laborwerte: Plasmaglucose, HbA_{1c}, Kreatinin, Kalium, Lipidprofil, Urinanalysen, Ketonkörper im Urin (nur bei hohen Glucosewerten)
Technische Untersuchungen: EKG, augenärztliche Untersuchung, Belastungs-EKG bei Verdacht auf Myokardischämie und normalem Ruhe-EKG, Knöchel-Arm-Index bei nicht oder nur schwach tastbaren Fußpulsen (Cave: Mediasklerose)
BMI: Body Mass Index; EKG: Elektrokardiogramm; HbA_{1c}: Glykiertes Hämoglobin Quelle: [5]



HbA_{1c}: Glykiertes Hämoglobin; NPG: Nüchternplasmaglucose; oGTT: oraler Glucosetoleranz-Test
Quelle: [5]

Abbildung 1: Algorithmus zur Diagnose eines Diabetes mellitus Typ 2

3.2.1.4 Therapie des Diabetes mellitus Typ 2

Wurde die Diagnose eines Diabetes mellitus Typ 2 gestellt, sind für die Wahl der Therapieoptionen Symptome und das individuelle Risiko für die Entwicklung von Komplikationen, (Ko-)Morbidität, Alter und Lebenserwartung, Lebensqualität, Patientenpräferenz und soziales Umfeld des Patienten zu berücksichtigen [5].

Grundlage jeder Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 sind nichtmedikamentöse Maßnahmen wie die Schulung der Patienten, Ernährungstherapie, Steigerung der körperlichen Aktivität und eine Raucherentwöhnung. Diese sogenannte Basistherapie (1. Stufe) soll auch für alle weiteren Therapiestufen von Bedeutung bleiben. Wird das individuelle HbA_{1c}-Ziel[1] des Patienten nicht erreicht, ist eine medikamentöse antihyperglykämische Therapie (2. bis 4. Stufe) indiziert (Abbildung 2) [5].

Allgemeine Ziele der Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 umfassen die: [5]

[1] als Zielkorridor wird dabei ein HbA_{1c}-Wert zwischen 6,5 % und 7,5 % angesehen, der jedoch von patientenindividuellen Faktoren (z. B. Alter, Komorbidität etc.) abhängig ist.

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

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

Nach der aktuell in Deutschland gültigen NVL zur Therapie des Diabetes mellitus Typ 2, umfasst die Basistherapie alle lebensstilmodifizierenden, nichtmedikamentösen Maßnahmen, zu denen eine Schulung des Patienten, Ernährungstherapie, Steigerung der körperlichen Aktivität und Raucherentwöhnung gehören. Wichtiges Ziel ist die Stärkung des Willens zu einer gesunden Lebensweise (Rauchverzicht, diabetesgerechte Ernährung, Bewegung, Einschränkung des Alkoholkonsums) [5].

Sind ausreichende Erfolge durch nichtmedikamentöse Therapiemaßnahmen allein nicht abzusehen (Adhärenzprobleme, Schweregrad, Multimorbidität), kann die Basistherapie sofort ein Medikament (in der Regel Metformin) einschließen [5].

Wird das individuelle HbA_{1c}-Ziel nach 3 bis 6 Monaten nicht erreicht, kann eine medikamentöse antihyperglykämische Therapie eingeleitet werden [5].

Medikamentöse antihyperglykämische Therapie

Je nach Fachgesellschaft[2] ergeben sich an dieser Stelle unterschiedliche Therapiealgorithmen, die nachfolgend aufgezeigt werden:

2. Stufe: Basistherapie + medikamentöse Monotherapie

Für alle an der NVL beteiligten Fachgesellschaften stellt Metformin die erste Wahl in der Monotherapie aufgrund seines positiven Effektes auf vaskuläre Komplikationen und die Mortalität, dar. Alternativ kann bei Unverträglichkeit von bzw. Kontraindikation gegen Metformin eine Therapie mit einem Sulfonylharnstoff , Alpha-Glucosidase Hemmer, Glinid, Dipeptidylpeptidase (DPP)-IV Hemmer, Sodium dependent glucose transporter (SGLT)-2 Hemmer (nur laut DDG/DGIM), Pioglitazon (nur laut DDG/DGIM) oder Insulin (konventionelle Insulintherapie (CT)) oder präprandial kurz wirksames Insulin laut DEGAM/AkdÄ bzw. häufig Verzögerungsinsulin (laut DDG/DGIM), initiiert werden [5].

Wird das individuelle HbA_{1c}-Ziel mit einer der zuvor genannten Monotherapien nach 3 bis 6 Monaten nicht erreicht, ist eine Insulin-Monotherapie oder eine Zweifach-Kombinationstherapie angezeigt [5]:

3. Stufe: Insulin-Monotherapie/Zweifach-Kombinationstherapie

Bei unzureichendem Therapieerfolg auf der vorherigen Therapiestufe soll laut DDG/DGIM eine Zweifach-Kombinationstherapie mit einem DPP-IV Inhibitor, Glucagon-like Peptide-1 (GLP-1) Rezeptor-Agonisten, Alpha-Glucosidase Hemmer, Insulin (häufig Verzögerungsinsulin), SGLT-2 Hemmer, Sulfonylharnstoff, Glinid oder Pioglitazon durchgeführt werden. Aufgrund der unterschiedlichen Vor- und Nachteile der einzelnen Therapien soll die Wahl der Medikation auch hier mit dem Patienten individuell abgesprochen werden [5].

Laut DEGAM/AkdÄ soll an dieser Stelle zunächst verstärkt eine Veränderung des Lebensstils mit dem Patienten besprochen werden. Sollte dann dennoch ein zweites antihyperglykämisches Medikament erforderlich sein, wird vorrangig die zusätzliche Gabe von Insulin empfohlen. Die Kombination von zwei OAD ist nur nach Aufklärung des Patienten über deren möglichen Schaden zu akzeptieren, wenn der Patient zwar seinen HbA_{1c}-Wert senken will, hierfür aber kein Insulin zum aktuellen Zeitpunkt akzeptiert [5].

Laut DEGAM/AkdÄ kann auf dieser Therapiestufe Metformin entweder mit Insulin, Glibenclamid oder einem DPP-IV Hemmer kombiniert werden. Aufgrund unterschiedlicher Vor- und Nachteile der einzelnen Optionen muss für jeden Patienten individuell entschieden werden, welches der drei Schemata angemessen ist [5].

[2] die am Therapiealgorithmus in der Nationalen Versorgungsleitlinie beteiligten Fachgesellschaften umfassen die Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Familienmedizin (DEGAM), die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), die Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG) und die Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM).

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

Dreifachkombinationen werden hingegen von DEGAM/AkdÄ aufgrund der zuvor genannten Sicherheitsbedenken und mangelnder Evidenz nicht empfohlen [5].

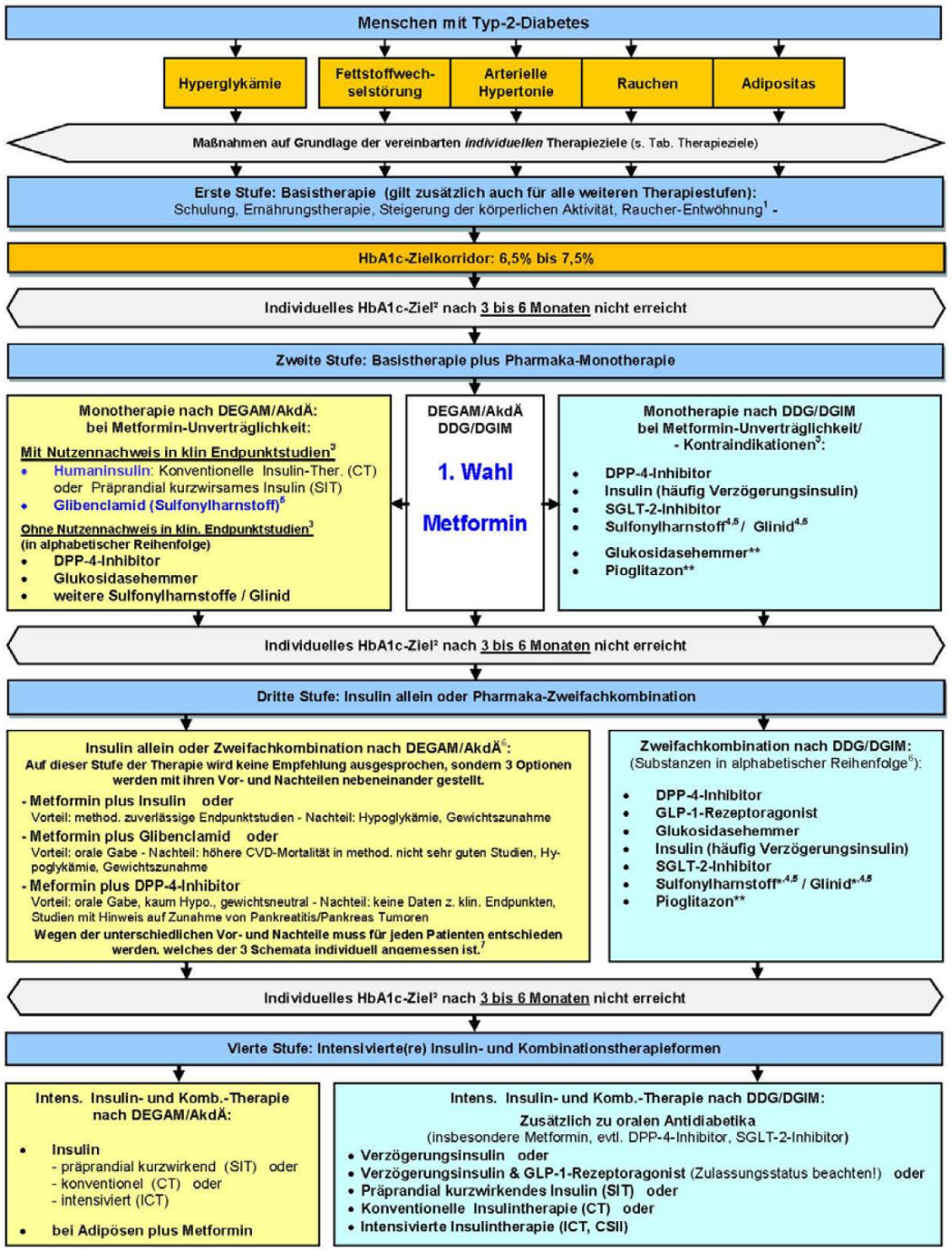
Wird das individuelle HbA_{1c}-Ziel auf dieser Therapiestufe nach 3 bis 6 Monaten nicht erreicht, sind intensivierte Insulin- und Kombinationstherapieformen angezeigt [5]:

4. Stufe: Intensivierte Insulin- und Kombinationstherapieformen

Die DDG/DGIM empfehlen zusätzlich zu OAD (insbesondere Metformin, evtl. DPP-IV Hemmer oder SGLT-2 Hemmer) die Gabe von Verzögerungsinsulin, die Kombination von Verzögerungsinsulin und GLP-1 Rezeptor-Agonisten, die präprandiale Gabe eines kurzwirksamen Insulins, eine konventionelle (CT) oder eine intensivierte Insulintherapie (ICT) [5].

Laut DEGAM/AkdÄ kommen in dieser Therapiestufe präprandial kurz wirksames Insulin, eine konventionelle oder eine intensivierte konventionelle Insulintherapie in Betracht. Bei adipösen Patienten kann zusätzlich Metformin verabreicht werden [5].

Der vollständige Therapiealgorithmus der NVL kann Abbildung 2 entnommen werden.



AkdÄ: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft; CSII: Kontinuierliche subkutane Insulininfusion; CT: Konventionelle Insulintherapie; CVD: kardiovaskuläre Erkrankung; DDG: Deutsche Diabetes Gesellschaft; DEGAM: Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin; DGIM: Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin; DPP-IV: Dipeptidylpeptidase-IV; GLP-1: Glucagon-like Peptide-1; HbA_{1c}: Glykiertes Hämoglobin; ICT: Intensivierte konventionelle Insulintherapie; SIT: Supplementäre Insulintherapie; SGLT: Sodium dependent glucose transporter
Quelle: [5]

Abbildung 2: Medikamentöse Therapie des Diabetes mellitus Typ 2

Insulin degludec/Liraglutid ist zugelassen in Kombination mit oralen blutzuckersenkenden Arzneimitteln zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei Menschen mit Diabetes mellitus Typ 2, wenn diese Mittel allein oder in Kombination mit Basalinsulin den Blutzuckerspiegel nicht ausreichend regulieren [10].

Nach Ansicht von Novo Nordisk eignet sich Insulin degludec/Liraglutid daher für Patienten, die nach Versagen einer OAD-Monotherapie oder OAD-Kombinationstherapie mehr als ein Basalinsulin allein für eine normnahe Blutzuckereinstellung benötigen sowie insbesondere für Patienten nach Basalinsulinversagen (in Kombination mit OAD). Bisher können diese Patienten z. B. mit einem Basal-Bolus Regime oder anderen Insulintherapieformen behandelt werden. Eine moderne Alternative stellt die Kombination aus einer Therapie mit GLP-1 Rezeptor-Agonisten und einem Basalinsulin dar, da sich die Wirkmechanismen der beiden Komponenten gegenseitig ergänzen. Mit Insulin degludec/Liraglutid kann zum einen eine adäquate Blutzuckerkontrolle erreicht und zum anderen das Risiko für das Auftreten von Hypoglykämien und einer Gewichtszunahme reduziert werden. Gleichzeitig ist eine Verbesserung der Therapieadhärenz durch die nur 1-mal tägliche Applikation zu erwarten.

3.2.1.5 Charakterisierung der Zielpopulation

Die Zielpopulation gemäß Zulassung ergibt sich aus der Fachinformation von Insulin degludec/Liraglutid: „Xultophy® wird zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen angewendet, um in Kombination mit oralen blutzuckersenkenden Arzneimitteln die Blutzuckerkontrolle zu verbessern, wenn diese Mittel allein oder in Kombination mit Basalinsulin den Blutzuckerspiegel nicht ausreichend regulieren“ [10].

Daraus ergeben sich für die vorliegende Nutzenbewertung die folgenden Teilanwendungsgebiete für die Therapie mit Insulin degludec/Liraglutid bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 (siehe hierzu Abschnitt 3.1.1):

Insulin degludec/Liraglutid in Kombination mit oralen Antidiabetika zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2,

- wenn eine orale antidiabetische Therapie zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreicht (Teilanwendungsgebiet A1).

- wenn diese oralen Antidiabetika in Kombination mit Basalinsulin zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen (Teilanwendungsgebiet A2).

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.

Wurde die Diagnose eines Diabetes mellitus Typ 2 gestellt, sind für die Wahl der Therapieoptionen Symptome und das individuelle Risiko für die Entwicklung von Komplikationen, (Ko-)Morbidität, Alter und Lebenserwartung, Lebensqualität, Patientenpräferenz und soziales Umfeld des Patienten zu berücksichtigen [5].

3.2.2.1 Zu wenige Menschen mit Diabetes mellitus Typ 2 erreichen eine adäquate Blutzuckerkontrolle

Zentrales Ziel eines erfolgreichen Diabetesmanagements ist eine gute Blutzuckerkontrolle. Trotz vorhandener effektiver Therapieoptionen erreichen in Deutschland nur rund zwei Drittel der 6,7 Millionen Menschen mit diagnostiziertem Diabetes mellitus Typ 2 das Stoffwechselziel eines HbA_{1c}-Wertes ≤ 7,5 %, nur ein Drittel erreicht einen HbA_{1c}-Wert von < 6,5 % [11]. Wegweisende Studien wie die UK Prospective Diabetes (UKPD)-Studie haben die Langzeitvorteile einer Blutzuckerkontrolle zeigen können: Eine Reduktion des HbA_{1c}-Wertes um 1 %-Punkt führt zu einer Reduktion von mikrovaskulären Komplikationen um 37 %, von Myokardinfarkten um 14 % und der Gesamtmortalität um 21 % [12]. Zudem kann eine gute Blutzuckereinstellung die Gesundheitsausgaben senken: Bei Patienten mit einem HbA_{1c}-Wert unter 7 % fallen insgesamt 25 % weniger diabetesbedingte Behandlungskosten an. Diese setzen sich aus 22 % geringeren diabetesbedingten Arztkosten und 28 % geringeren diabetesbedingten Arzneimittelkosten zusammen [13].

Die einschlägigen Leitlinien zur Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 empfehlen die Reduktion des Langzeit-Blutzuckerwertes HbA_{1c} auf einen bestimmten Zielwert [5, 14-16]. Als Zielkorridor wird dabei ein HbA_{1c}-Wert zwischen 6,5 % und 7,5 % angesehen [5]. Die Ziele sollen patientenindividuell unter Berücksichtigung von Alter, (Ko-)Morbiditäten, Art der eingesetzten Therapie sowie des Patientenwillens nach Aufklärung festgelegt werden [5].

Barrieren für das Ausbleiben einer Therapieintensivierung und damit für das Erreichen einer adäquaten Blutzuckerkontrolle sind aus Patientenperspektive wie auch aus Arztperspektive das Auftreten von Hypoglykämien, die Sorge einer (weiteren) Gewichtszunahme und komplexe Therapieregime sowie mehrfache Injektionen täglich [17-31]. Diese therapiebedingten Effekte, die insbesondere mit einer Insulintherapie assoziiert sind, können eine hohe (gesundheitliche) Belastung für Patienten darstellen und führen zu einer erheblichen Verminderung der Lebensqualität.

Mit Insulin degludec/Liraglutid steht eine wirksame Therapiealternative für Patienten zur Verfügung, die eine Intensivierung ihrer bisherigen antidiabetischen Therapie benötigen. Mit Insulin degludec/Liraglutid kann sowohl für Patienten nach Versagen einer OAD-Therapie, als auch für Patienten mit unzureichender Blutzuckerkontrolle unter Basalinsulin eine adäquate individuelle Blutzuckersenkung erzielt werden. In klinischen Studien senkte Insulin degludec/Liraglutid den HbA_{1c}-Wert signifikant stärker im Vergleich zu Insulin degludec und Insulin glargin und erzielte eine Verbesserung hinsichtlich des Therapieziels einer adäquaten Blutzuckersenkung (siehe Modul 4). Zugleich

werden durch Insulin degludec/Liraglutid die Barrieren für das Ausbleiben einer Therapieintensivierung und damit für das Erreichen einer adäquaten Blutzuckerkontrolle aus Patienten- und Arztperspektive abgebaut.

3.2.2.2 Hypoglykämien verhindern eine adäquate Blutzuckereinstellung

Eine adäquate Blutzuckereinstellung zu erreichen, ohne dabei Hypoglykämien zu verursachen, ist eine der größten Herausforderungen bei der Behandlung von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 [32], da die meisten Antidiabetika das Hypoglykämierisiko erhöhen. Insbesondere eine Therapie mit Sulfonylharnstoffen und Insulin ist mit einer erhöhten Prävalenz von Hypoglykämien assoziiert [30]. Hypoglykämien selbst sowie die Sorge der Ärzte und die Angst der Patienten vor dem Auftreten von Hypoglykämien können dazu führen, dass eine Insulinintensivierung mitunter verzögert oder eine Veränderung der Behandlung vorgenommen wird, wodurch es zu einer unzureichenden Blutzuckerkontrolle kommen kann [17, 18].

Hypoglykämien beeinträchtigen den Patienten ungeachtet ihrer Schwere beträchtlich in Bezug auf seine Gesundheit, seine Lebensführung und -qualität. Grundsätzlich wird zwischen schweren und nicht schweren Hypoglykämien unterschieden: Schwere Hypoglykämien gehen meist mit einer Bewusstlosigkeit einher. Zum Teil kommt es zum Auftreten von Krampfanfällen. In jedem Fall benötigt ein Patient mit Diabetes in diesem Zustand die Hilfe anderer Menschen [33]. Nicht schwere Hypoglykämien können von folgender Symptomatik begleitet sein, die von den Betroffenen in der Regel als sehr unangenehm bis beängstigend oder sogar bedrohlich empfunden wird: Zittern, Unruhe, Aggressivität, Konzentrationsstörungen, Verlangsamung, Apathie, Sehen von Doppelbildern [34]. Nicht schwere Hypoglykämien ohne deutliche Symptomatik sind für Patienten vor allem im Zusammenhang mit dem klinischen Bild einer Hyoglykämiewahrnehmungsstörung als relevant anzusehen: Die Wahrnehmung von Hypoglykämien und die physiologische Gegenregulation werden mit fortlaufender Krankheitsdauer und Anzahl der Hypoglykämien defizient [35] und es erhöht sich das Risiko für schwere Hypoglykämien um das 3- bis 6-fache [36]. Einer der wichtigsten Risikofaktoren für das Entwickeln von schweren Hypoglykämien ist das wiederholte Auftreten von nicht schweren Hypoglykämien [37]. Ebenfalls begünstigen wiederholt auftretende Hypoglykämien das Risiko für kognitive Störungen bis hin zur Entwicklung einer Demenz [38]. Hypoglykämien tragen maßgeblich zum langfristig erhöhten kardiovaskulären Risiko bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 bei [39]. Nächtlich auftretende Hypoglykämien können zu Krämpfen und Koma bis hin zum Tod, ausgelöst durch Herzrhythmusstörungen („dead-in-bed"-Syndrom), führen [37, 40-45].

Im Rahmen einer internationalen Studie in „Routine Clinical Care" berichteten 51 % der Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 im retrospektiven Teil der Studie (4 Wochen) und 47 % im prospektiven Teil (4 Wochen) mindestens ein hypoglykämisches Ereignis [46].

In der deutschen Subpopulation (ca. 2.000 Patienten) einer internationalen Untersuchung bei Insulin behandelten Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2 zeigte sich darüber hinaus, dass Hypoglykämien häufiger auftreten, als durch die Patienten berichtet. Dies ergab ein

Vergleich der dokumentierten Hypoglykämien in der retrospektiven mit denjenigen in der prospektiven Untersuchungsphase [47].

Laut einer Auswertung von Daten aus dem National Electronic Injury Surveillance System-Cooperative Adverse Drug Event Surveillance project ließen sich ein Viertel der Hospitalisierungen (24,6 %) auf die Gabe von Insulin oder oralen Antidiabetika zurückführen. Von allen registrierten endokrinologischen Notfällen stand mit insgesamt 94,7 % das Auftreten von hypoglykämischen Episoden unterschiedlicher Ausprägung klar im Vordergrund [48].

Neben den physiologischen Aspekten einer Hypoglykämie sind auch psychologische, psychosoziale und sozio-ökonomische Gesichtspunkte zu betrachten: Das subjektive Erleben von Hypoglykämien ruft Entscheidungen (Essverhalten, Dosisentscheidungen, Festlegung individueller Zielwerte) hervor, die einen erheblichen Einfluss auf das Gesamtbefinden des Patienten haben. Die Angst vor Hypoglykämien kann neben einer Verschlechterung der Stoffwechselsituation auch zu persönlichen Einschränkungen und Spannungen im Umfeld des Patienten führen [49]. Diese psychosozialen Aspekte von Diabetes wurden in der Diabetes-Ansichten, Wünsche und Nöte (DAWN)-Studie untersucht, der größten Studie weltweit zu diesem Thema. Im Rahmen dieser Studie wurden die Ansichten und Bedürfnisse von mehr als 5.000 Menschen mit Diabetes und von knapp 4.000 Ärzten und Diabetes-BeraterInnen in insgesamt 13 Ländern untersucht [34]. Die Studie zeigte, dass 50 % der Patienten Angst vor Unterzuckerungen haben [50]. Die Angst vor Hypoglykämien rangiert dabei auf gleichem Niveau wie die Angst vor schweren Folgen ihrer Erkrankung [34]. Vergleichbare Ergebnisse zeigten sich in der DAWN2-Studie, bei der 38 % der in Deutschland befragten Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 eine stark ausgeprägte Sorge bezüglich möglicher Hypoglykämien beschrieben [51]. Ängste vor Folgekomplikationen und Hypoglykämien können zu Angststörungen und sogar Depressionen führen [52]. Den Betroffenen fällt es oft schwer, sich an ihre Diabetestherapie zu halten [53]. Dies kann zu einer unzureichenden Blutzuckereinstellung führen, wodurch das Risiko für einen schlechteren Krankheitsverlauf des Diabetes deutlich erhöht wird [54]. Die Furcht vor Hypoglykämien kann sich auf andere Familienmitglieder übertragen. Als Folge der Angst vor Hypoglykämien können Schlafstörungen, zwischenmenschliche und Partnerschaftsprobleme entstehen [20].

Im Rahmen einer multinationalen Befragung von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 berichteten diese, dass sie sich nach einem nicht schweren hypoglykämischen Ereignis in ihrer körperlichen Funktionsfähigkeit und Fahrtüchtigkeit beeinträchtigt fühlten und sich darüber hinaus am Folgetag in einer emotionalen Tiefstimmung befanden [55]. Des Weiteren können hypoglykämische Episoden den Patienten selbst und Dritte (z. B. im Straßenverkehr) gefährden. Daher können Hypoglykämien und eine instabile Stoffwechsellage zur Fahruntauglichkeit führen. Dies schränkt die Mobilität der betroffenen Patienten ein und kann in bestimmten Fällen auch den Arbeitsplatz gefährden, etwa bei einem Bus- bzw. LKW-Fahrer oder einem Außendienstmitarbeiter [51, 56].

Nicht schwere Hypoglykämien verursachen erhöhte direkte und indirekte Kosten aufgrund von Arbeitsunfähigkeit, vermehrten Krankheitstagen, Fehlzeiten und eines erhöhten Verbrauchs an Blutzuckerteststreifen [31, 57-59]. Eine schwere Hypoglykämie mit stationärer

Therapie bei einem Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus wird mit direkten und indirekten Kosten in Höhe von 3.023 Euro beziffert [28]. Eine ambulant behandelte schwere Hypoglykämie verursacht Kosten in Höhe von 359 Euro [28].

Zusammenfassend stellen Hypoglykämien, unabhängig vom Schweregrad und Vorhandensein assoziierter Symptome, für den Patienten sowohl eine akute als auch eine mittelfristige Bedrohung dar im Sinne einer erhöhten Mortalität und Morbidität. Zusätzlich führen hypoglykämische Ereignisse zu einer Beeinträchtigung der Lebensqualität der betroffenen Patienten und zu einer ökonomischen Belastung des Gesundheitssystems.

Unter einer Therapie mit Insulin degludec/Liraglutid sind, bei gleichzeitig verbesserter Blutzuckerkontrolle, sowohl im Vergleich zu Insulin glargin als auch im Vergleich zu Insulin degludec weniger Hypoglykämien aufgetreten (siehe Modul 4). Durch die glucoseabhängige Wirkung von Liraglutid und den gleichzeitig reduzierten Insulinbedarf sind weniger hypoglykämische Ereignisse bei einer besseren Blutzuckerkontrolle zu erwarten als unter einer Basalinsulintherapie ohne Kombination mit einem GLP-1 Rezeptor-Agonisten. Eine Therapie mit Insulin degludec/Liraglutid bietet damit auch die Möglichkeit einer finanziellen Entlastung des Gesundheitssystems.

3.2.2.3 Die Angst vor einer Gewichtszunahme erschwert die Erreichung des HbA_{1c}-Zielwertes

Menschen mit Diabetes mellitus Typ 2 neigen häufig zu Übergewicht (BMI 25-30 kg/m²) oder Adipositas (BMI > 30 kg/m²) [60]. Die Sorge der Ärzte und die Angst der Patienten vor einer (weiteren) Gewichtszunahme können dazu führen, dass eine Insulinintensivierung mitunter hinausgezögert wird, wodurch es zu einer unzureichenden Blutzuckerkontrolle kommen kann [22, 23, 61]. Viele Antidiabetika, insbesondere Insulin, bergen das Risiko einer Gewichtszunahme. Demgegenüber wirkt sich eine Behandlung mit GLP-1 Rezeptor-Agonisten im Allgemeinen positiv auf die Entwicklung des Körpergewichts aus [62, 63].

Übergewicht und Fettleibigkeit sind als gesundheitliches Problemfeld mit rasch wachsender Bedeutung anzusehen: Übergewicht ist nachweislich als bedeutsamer Risikofaktor für Folge- und Begleiterkrankungen einzustufen [64]. Es ist der wichtigste Promotor des metabolischen Syndroms, welches wiederum mit einem hohen Arterioskleroserisiko verbunden ist [65], und für kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität, da es u. a. mit einem erhöhten Blutdruck sowie pathologischen Fettstoffwechsel- und Blutzuckerwerten assoziiert ist [66-69]. Diese Zusammenhänge zeigen sich zum Teil bereits bei nur marginal erhöhten Gewichts- (+ 1 kg) oder BMI-Werten (+ 1 kg/m²) [70, 71]. Im Gegenzug dazu hat eine Gewichtsreduktion in Höhe von lediglich 1 kg zur Folge, dass das kardiovaskuläre Risikoprofil von übergewichtigen Patienten mit Diabetes signifikant positiv beeinflusst wird [70].

Der Zusammenhang zwischen dem Körpergewicht und der Mortalität wurde in den letzten Jahren kontrovers diskutiert. Es wurde vom „Übergewichtigkeits-Paradoxon“ gesprochen, das die abnehmende Mortalität bei zunehmend Übergewichtigen im Vergleich zu Normalge-

wichtigen bezeichnete [72]. Eine neue Studie mit insgesamt 11.427 Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 untersuchte dieses Thema über einen Zeitraum von 15,8 Jahren genauer [73]. Es hat sich herausgestellt, dass Übergewicht oberhalb eines BMI von 25 kg/m² die Lebenserwartung von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 mit dem Grad der BMI-Zunahme verkürzt.

Eine Gewichtsabnahme bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und einer Insulinresistenz wirkt sich in der Regel positiv auf den glykämischen Status aus und zeigt darüber hinaus positive Effekte auf den Blutdruck und den Lipidstatus [60, 74]. Schreitet der Diabetes mellitus Typ 2 fort, so spielt der Insulinmangel eine größere Rolle als die Insulinresistenz. Daher scheint zu diesem Zeitpunkt eine Gewichtsabnahme allein weniger effizient zu sein, um die Plasmaglucosespiegel zu verbessern. Es wird zusätzlich zu der Gewichtsabnahme eine medikamentöse Diabetestherapie notwendig. Diese sollte mit besonderem Fokus auf die Gewichtsproblematik ausgewählt werden. Die Leitlinien des National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2008 empfehlen für übergewichtige Menschen mit Diabetes eine initiale Gewichtsreduktion von 5 bis 10 %. Dabei ist es wichtig, übergewichtige Menschen zu motivieren, dass jede noch so geringe Reduktion des Gewichtes bereits einen Vorteil für die Stoffwechseleinstellung bewirkt [75].

Empfehlungen zur Gewichtsreduktion bzw. zur Reduktion von Übergewicht und deren positiven Auswirkungen auf die Gesundheit der Patienten werden nicht nur in diabetologischen Leitlinien [5, 60], sondern sind auch in Leitlinien zu anderen Erkrankungen thematisiert, z. B. zur Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen, da sich eine Gewichtsreduktion günstig auf Blutdruck und Dyslipidämie auswirkt und so das Risiko kardiovaskulärer Erkrankungen vermindern kann [76]. In der Leitlinie des National Health and Medical Research Council in Australien wurde die medizinische Evidenz zu mit Übergewicht bzw. Adipositas assoziierten Gesundheitsrisiken sowie zu den mit einer Gewichtsreduktion verbundenen Vorteilen, detailliert zusammengetragen [77] (siehe auch in „Patientenrelevanz des Endpunkts “Änderung des Körpergewichts“ in Modul 4 Abschnitt 4.2.5.2). In dieser Leitlinie wurde die aktuelle medizinische Evidenz aufgelistet, die mit Übergewicht bzw. Adipositas assoziierte erhöhte Gesundheitsrisiken z. B. im Bereich kardiovaskulärer Erkrankungen (Schlaganfall, koronare Herzkrankheit, Bluthochdruck), gastrointestinaler Erkrankungen (Erkrankungen der Gallenblase, gastroösophageale Refluxkrankheit, hepatische, biliäre und pankreatische Erkrankungen, Darm- und Ösophagusadenokarzinom, Gallenblasen- und Bauchspeicheldrüsenkrebs) oder auch muskuloskelettaler Erkrankungen (Osteoarthritis, Bandscheibenvorfälle, Kreuzschmerzen, Weichteilkomplikationen, z. B. an Sehnen, Bindegewebe oder Knorpel, Mobilitätseinschränkungen) zusammengeführt.

Eine Gewichtszunahme in Folge der Diabetestherapie ist aber nicht nur bezüglich eines verschlechterten kardiovaskulären Risikoprofils kritisch, sondern auch in Bezug auf die Lebensqualität der Patienten. Menschen mit höherem Gewicht oder Übergewicht sind oft nicht nur in ihrem Wohlbefinden und in ihrer Mobilität eingeschränkt, sondern sehen sich auch einer Stigmatisierung durch die Gesellschaft ausgesetzt [78, 79]. Aktuelle Studien belegen, dass übergewichtige Menschen aufgrund eines schlechten Images schlechtere Chancen auf dem

Arbeitsmarkt haben. Darüber hinaus denken, laut Umfragen der Universitäten Leipzig und Tübingen [80, 81], 95 % der Bevölkerung, dass Übergewichtige selber schuld an ihrer Figur sind. Die DAWN-Studie [50] bildete entsprechend ab, dass sich 50 % der Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 Sorgen um ihr Körpergewicht machen. In der DAWN2-Studie zeigten sich vergleichbare Ergebnisse: Hier äußerten 53 % der in Deutschland befragten Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 diesbezügliche Sorgen [19, 51]. Weiterhin wurde eine beeinträchtigte Lebensqualität bedingt durch einen erhöhten Taillenumfang bzw. BMI nachgewiesen, da sich die betroffenen Menschen in ihren täglichen Aktivitäten eingeschränkt fühlen [82]. Viele Betroffene finden sich in einem Teufelskreis aus Übergewicht und Unbeweglichkeit wieder. Nicht selten mündet diese Situation in Depressionen [83]. Eine antidiabetische Therapie, die keine (weitere) Gewichtszunahme mit sich bringt, hat daher das Potential, diese negative Spirale umzukehren. Entsprechend ist eine Reduktion des Körpergewichts mit einer Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei übergewichtigen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 assoziiert, wie die Ergebnisse der Look AHEAD (Action for Health in Diabetes)-Studie zeigten [84].

Die Angst der Patienten vor einer Gewichtzunahme kann das Erreichen der Therapieziele verhindern und eine Therapiebarriere darstellen [61, 85]. Für (v. a. übergewichtige) Patienten und behandelnde Ärzte ist die Reduktion des Körpergewichts von vergleichbarer Bedeutung wie die Reduktion des HbA_{1c}-Wertes [86].

Die Therapie mit Insulin degludec/Liraglutid führte in klinischen Studien zu einer signifikanten Gewichtsreduktion bzw. mindestens zu einer Gewichtsneutralität bei gleichzeitig verbesserter Blutzuckerkontrolle (siehe Modul 4). Durch den positiven Effekt von Insulin degludec/Liraglutid auf die Entwicklung des Körpergewichts kann das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen und weitere Folgeerkrankungen reduziert werden und damit auch die damit für das Gesundheitssystem verbundenen Kosten.

3.2.2.4 Die antidiabetische Therapie hat Einfluss auf die Lebensqualität

Gesundheit ist entsprechend der WHO-Definition nicht nur als Abwesenheit von Krankheit definiert, sondern auch durch die Gegenwart von physischem, mentalen und sozialen Wohlbefinden. Somit stellt die Lebensqualität einen wichtigen gesundheitlichen Endpunkt dar [87]. Der Umgang mit der Erkrankung Diabetes mellitus und die täglichen Anforderungen des Diabetes Managements sind für die Patienten oft eine tägliche Herausforderung. Dies macht sich in Form einer verringerten Lebensqualität bemerkbar:

Studien haben gezeigt, dass Patienten mit Diabetes mellitus eine beeinträchtigte Lebensqualität haben können. Insbesondere zeigten sich bei der Erhebung der Lebensqualität mit Hilfe des SF-36-Fragebogens Beeinträchtigungen der körperlichen Funktionsfähigkeit und des körperlichen Wohlbefindens. Aber nicht nur die Erkrankung selbst, sondern auch die Art der Therapie kann die Lebensqualität beeinflussen. So wurde in Studien mit Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 gezeigt, dass die Intensivierung der Therapie von der anfänglichen, bloßen Ernährungsumstellung zur Gabe oraler Antidiabetika bis hin zur Therapie mit Insulin mit einer Verringerung der Lebensqualität einher zu gehen scheint. Eine langfristige, stabile

Einstellung des HbA_{1c}-Wertes erweist sich damit nicht nur aus therapeutischer Sicht als sinnvoll und erstrebenswert, sondern hat auch noch einen positiven Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten. Durch die Verwendung krankheitsspezifischer Lebensqualitäts-Fragebögen in klinischen Studien wurde nachgewiesen, dass Patienten mit einer guten glykämischen Langzeitkontrolle eine bessere Lebensqualität aufwiesen, solange der niedrige HbA_{1c}-Wert nicht mit einem signifikanten Anstieg der Belastung durch die Therapie selbst und durch vermehrte Hypoglykämien einherging [88].

Im DUAL-Studienprogramm berichteten Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 unter Behandlung mit Insulin degludec/Liraglutid gegenüber Insulin glargin eine deutlich verbesserte Lebensqualität: Bei verbesserter Blutzuckerkontrolle mit verringertem Hypoglykämierisiko und bei einem Gewichtsverlust bzw. Gewichtsneutralität zeigte sich eine signifikant bessere Lebensqualität in der SF-36 Domäne „Körperliches Wohlbefinden“ und den Subscores „Körperliche Funktionsfähigkeit“, „Körperliche Schmerzen“ und „Allgemeine Gesundheit“. Darüber hinaus bestätigten die Daten aus dem krankheitsspezifischen Lebensqualitäts-Fragebogen TRIM-D eine signifikante Verbesserung im Gesamtscore sowie hinsichtlich der Domänen„Diabetes Management“ und „Belastung der Patienten durch die Therapie“.

3.2.2.5 Aufwändige Therapien gefährden die Therapieadhärenz und damit das Erreichen des Behandlungsziels

Komplexe Therapieschemata bedürfen sowohl aus Arztsicht als auch aus Patientensicht einigen Aufwands (z. B. Schulung zu unterschiedlichen Pens, Injektionszeitpunkten und Blutzuckermessung) und stehen daher einer Entscheidung zur Intensivierung der antidiabetischen Behandlung [18] sowie der Therapieeinhaltung durch den Patienten entgegen. Eine mangelhafte Adhärenz der Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 bezüglich ihrer antidiabetischen Therapie verhindert nicht nur das Erreichen einer adäquaten Blutzuckerkontrolle [89, 90], sondern führt darüber hinaus zu erhöhten Hospitalisierungsraten und Gesundheitskosten [91].

Die Komplexität einer Therapie hat nachweislich einen großen Einfluss auf die Therapietreue des Patienten [18, 92-94]. Mehrere Injektionen pro Tag mit unterschiedlichen Pens sowie häufige Blutzuckermessungen verringern nicht nur die Adhärenz, sondern erhöhen auch die empfundene Belastung durch die Therapie [89, 95-97].

Multinationale Studien haben offengelegt, dass sich ein Drittel der Patienten ihre Insulintherapie mindestens einen Tag im Monat in mangelhafter Weise verabreichen. Der Großteil (87,6 %) der behandelnden Ärzte gibt an, dass viele Patienten, die eine Insulintherapie erhalten, keine ausreichende Blutzuckerkontrolle aufweisen. Die Anzahl der Injektionen und die vorgeschriebenen Zeiten der Verabreichung stellen, aus Sicht der Ärzte und der Patienten, die größten Schwierigkeiten bei der Insulintherapie dar [18]. Eine komplexe Therapie hat unmittelbare Auswirkungen auf die Lebensführung und Lebensqualität des Patienten. Wie groß diese Auswirkungen sein können, hat ein Internetsurvey in den USA ergeben. Demnach gaben 22 % der befragten Patienten an, dass sie ihr Leben um die Injektionen herum planen, 49 % berichteten, dass sie ihr Leben sogar geändert haben, um zusätzliche Injektionen zu

vermeiden. Wiederum ein Fünftel der Patienten sagte aus, dass sie aus demselben Grund ihre physischen und sozialen Aktivitäten geändert haben [96]. Im Umkehrschluss bedeutet dies, dass Behandlungsoptionen, die Patienten leicht umsetzen können, besser eingehalten werden. Die hierdurch gesteigerte Therapieadhärenz wirkt sich wiederum positiv in Hinblick auf eine gute Blutzuckereinstellung aus [98, 99].

Neben der Komplexität des Therapieschemas haben auch Arzneimittelnebenwirkungen einen Einfluss auf die Therapieadhärenz: Gastrointestinale Nebenwirkungen treten unter Therapie mit oralen Antidiabetika [100] und GLP-1 Rezeptor-Agonisten [101] auf und senken in der klinischen Praxis nachweislich die Therapietreue. In einer Studie mit Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 unter oraler antidiabetischer Therapie wurde eine signifikante Assoziation zwischen der Anzahl der aufgetretenen Nebenwirkungen und der Wahrscheinlichkeit der Nonadhärenz und einer reduzierten Behandlungszufriedenheit nachgewiesen. Dabei führte jede zusätzliche Nebenwirkung zu einer um 28 % erhöhten Wahrscheinlichkeit der Nonadhärenz in Bezug auf die Medikation. Insbesondere waren gastrointestinale Probleme zusammen mit Hypoglykämien signifikant mit niedrigeren Scores bzgl. der „gesundheitsbezogenen Lebensqualität“ verbunden [100].

Aus der vorliegenden Literatur lässt sich überzeugend bestätigen, dass ein flexibles Dosierungsschema die Therapieadhärenz und damit die metabolische Kontrolle günstig beeinflusst. Zwar ist das individuelle Spektrum der Ursachen von Compliancefehlern immens, insgesamt aber zeigen die einschlägig publizierten Daten übereinstimmend einen positiven Effekt flexibler Dosierungsschemata [102].

Insulin degludec/Liraglutid stellt durch seine einfache Handhabung bei gleichzeitig verbesserter Blutzuckerkontrolle und verringertem Hypoglykämierisiko eine effektive Therapieoption dar. Insulin degludec/Liraglutid vereint die sich ergänzenden Eigenschaften eines Basalinsulins (Insulin degludec) und eines GLP-1 Analogons (Liraglutid) in einem einzigen Pen zur 1 x täglichen Gabe.

3.2.2.6 Insulin degludec/Liraglutid erfüllt den therapeutischen Bedarf in der Behandlung von Diabetes mellitus Typ 2

Mit Insulin degludec/Liraglutid steht eine wirksame Therapiealternative für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 zur Verfügung, die aufgrund einer inadäquaten Blutzuckereinstellung eine Intensivierung ihrer bisherigen antidiabetischen Therapie benötigen. Eine Therapie mit Insulin degludec/Liraglutid ist für Patienten nach Versagen einer OAD-Therapie sowie Basalinsulin-Therapie geeignet. Durch die Eigenschaften von Insulin degludec/Liraglutid und der einfachen, einmal täglichen Verabreichung können die Barrieren für das Erreichen einer adäquaten Blutzuckerkontrolle, nämlich die Angst vor Hypoglykämien, einer Gewichtszunahme und komplexen Therapieschemata, aus Patienten- und Arztperspektive abgebaut werden:

In klinischen Studien wurde gezeigt, dass Insulin degludec/Liraglutid

- **den HbA_{1c}-Wert signifikant stärker im Vergleich zu Insulin glargin und Insulin degludec senkt,**

- **gleichzeitig ein verringertes Risiko für das Auftreten von Hypoglykämien im Vergleich zu Insulin glargin und Insulin degludec aufweist**
- **sowie zu einer signifikanten Gewichtsreduktion bzw. mindestens zu einer Gewichtsneutralität im Vergleich zu Insulin glargin und Insulin degludec führt**
- **und darüber hinaus signifikant die Lebensqualität der Patienten im Vergleich zu Insulin glargin verbessert.**

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.

3.2.3.1 Prävalenz des Diabetes mellitus Typ 2 in Deutschland

Zur Schätzung der Prävalenz des Diabetes mellitus Typ 2 in Deutschland wurden Publikationen einer internen Datensammlung von Novo Nordisk verwendet. Die Aufbereitung der Ergebnisse ergab, dass zur Prävalenz des Diabetes mellitus Typ 2 in Deutschland unterschiedliche, oftmals heterogene Daten vorhanden sind (siehe Tabelle 3-F). Dabei ist zu beachten, dass es sich bei einem Großteil der epidemiologischen Angaben um Diabetes mellitus im Allgemeinen handelt und nicht um den Typ 2 im Speziellen. Der Diabetes mellitus Typ 2 macht etwa 90 % aller Fälle des Diabetes mellitus aus [51, 103].

Die International Diabetes Federation (IDF) geht für das Jahr 2013 von einer altersstandardisierten Prävalenz des Diabetes mellitus für Deutschland in Höhe von 8,27 % aus. Dies entspricht insgesamt 7.559.780 Erkrankten mit einem Alter zwischen 20 und 79 Jahren. Es zeigen sich kaum geschlechterspezifische Unterschiede. Ältere Patienten sind deutlich häufiger betroffen als jüngere (Tabelle 3-E) [104].

Tabelle 3-E: Prävalenz des Diabetes mellitus in Deutschland im Jahr 2013 nach der IDF

Prävalenz	Gesamt, 20-79 Jahre	Männer, 20-79 Jahre	Frauen, 20-79 Jahre	Gesamt, 20-39 Jahre	Gesamt, 40-59 Jahre	Gesamt, 60-79 Jahre
8,27 %	7.559,78	3.772,12	3.787,65	606,63	2.330,36	4.622,79
Angaben in 1.000; IDF: International Diabetes Federation Quelle: [104]						

In Deutschland werden seit Ende der 1980er Jahre Studien zur Ermittlung der Prävalenz von Diabetes mellitus durchgeführt [105]. Die Ergebnisse dieser Studien sind in Tabelle 3-F zusammengestellt.

Tabelle 3-F: Epidemiologische Studien zur Prävalenz des Diabetes mellitus in Deutschland

Jahr/Zeitraum	Prävalenz nach Geschlecht	Standardisiert auf deutsche Bevölkerung	Altersklasse	Studie	Stichprobengröße	Quelle
1984-1985	2,7 % (Männer) 2,0 % (Frauen)	k. A.	25-64 Jahre	MONICA/KORA S1	k. A.	[106]
1987	3,99 % (Gesamt) 3,06 % (Männer) 4,83 % (Frauen)	nein (landesweite Totalerfassung)	Alle Altersklassen	Nationales Diabetesregister der ehemaligen DDR	landesweite Totalerfassung	[107]
1988	4,82 % (Gesamt) 4,13 % (Männer) 5,45 % (Frauen)	ja	Alle Altersklassen	AOK-Versicherte in Dortmund	n = 6.478	[108]
1997/98	4,7 % (Männer) 5,6 % (Frauen)	Nein, wird als repräsentativ angesehen	18-79 Jahre	BGS 97/98	n = 7.124	[109]
1985-1994	4,2 % (Männer) 2,5 % (Frauen)	k. A.	45-54 Jahre	MONICA	k. A.	[9]
	8,8 % (Männer) 7,5 % (Frauen)	k. A.	55-64 Jahre		k. A.	
1998-2001	6,91 % (Gesamt) 6,45 % (Männer) 7,36 % (Frauen)	ja	Alle Altersklassen	AOK-Versicherte in Hessen	n = 320.000	[110]
1999-2000	9,2 % (Gesamt)	ja	Alle Altersklassen	SESAM-2	n = 8.877	[111]
1999-2001	8,7 % (Gesamt) 9,3 % (Männer) 8,0 % (Frauen)	ja	55-74 Jahre	KORA 2000	n = 1.353	[112]
1999-2001	2,5 % (Männer) 2,7 % (Frauen)	k. A.	25-64 Jahre	MONICA/KORA S4	k. A.	[106]
2001	15,6 % (Gesamt) 18,5 % (Männer) 13,7 % (Frauen)	k. A.	> 16 Jahre	HYDRA	n = 43.549	[113]
2002-2003	5,4 % (Männer) 6,8 % (Frauen)	ja	> 18 Jahre	GSTel03	n = 21.262	[114]
2003	14,6 % (Gesamt) 17,4 % (Männer) 12,7 % (Frauen)	ja	> 18 Jahre	DETECT	n = 55.518	[115]

Jahr/Zeitraum	Prävalenz nach Geschlecht	Standardisiert auf deutsche Bevölkerung	Altersklasse	Studie	Stichprobengröße	Quelle
1998-2004	7,9 % (Gesamt)	ja	k.A.	AOK-Versicherte in Hessen	n = 310.000	[116]
2002-2005	5,34 % (Gesamt) 5,73 % (Männer) 4,95 % (Frauen	ja	25-69 Jahre	Telefonischer Gesundheitssurvey 2002-2005	n = 15.598	[117]
2005	11,1 %	ja	> 18 Jahre	GEMCAS	n = 35.869	[118]
2007	8,9 % (Gesamt)	ja	k.A.	AOK-Versicherte in Hessen	n > 300.000	[119]
2007	2,2 % (Gesamt) 2,2 % (Männer) 2,3 % (Frauen)	ja	35-59 Jahre	KORA F4	n = 6.640	[120]
2007	8,2 % (Gesamt)	ja	45-74 Jahre	Meta-Analyse des Diab-Core	n = 15.071	[121]
2004-2008	6,9 % (Gesamt) 8,0 % (Männer) 5,8 % (Frauen)	ja	18-79 Jahre	Bertelsmann Healthcare Monitor	n = 15.089	[122]
2009	8,8 % (Gesamt) 8,2 % (Männer) 9,3 % (Frauen)	Nein, wird als repräsentativ angesehen	> 18 Jahre	GEDA	n = 21.262	[123]
	1,0 % (Männer) 2,1 % (Frauen)		18-29 Jahre		k.A.	
	2,5 % (Männer) 4,2 % (Frauen)		30-44 Jahre		k.A.	
	9,1 % (Männer) 7,7 % (Frauen)		45-64 Jahre		k.A.	
	20,7 % (Männer) 20,1 % (Frauen)		> 65 Jahre		k.A.	
2010	7,2 % (Gesamt) 7,0 % (Männer) 7,4 % (Frauen)	Nein, wird als repräsentativ angesehen	18-79 Jahre	DEGS1	n = 7.116	[124]
2013	8,3 % (Gesamt)	Nein	k.A.	Experten-Konsens-Verfahren	k.A.	[11]

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

Die am weitesten zurückreichenden Daten gehen auf die MONItoring CArdiovascular disease/KOoperative Gesundheitsforschung in der Region Augsburg (MONICA/KORA)-Studien zurück. Dort wurden für die Jahre 1984/85 in einem regional abgegrenzten Gebiet in Süddeutschland bei Personen zwischen 25 und 64 Jahren Prävalenzraten in Höhe von 2,7 % (Männer) und 2,0 % (Frauen) festgestellt [106].

Auf Basis des nationalen Diabetesregisters der ehemaligen Deutschen Demokratischen Republik (DDR) wurde im Jahr 1987 ein Diabetes mellitus bei 3,99 % der Bevölkerung diagnostiziert. Frauen waren dabei häufiger betroffen (4,83 %) als Männer (3,06 %) [107].

In einer Sekundärdatenanalyse von Versicherten der AOK (Allgemeine Ortskrankenkasse) in Dortmund wurde eine Prävalenz des Diabetes mellitus in Deutschland in Höhe von 4,13 % (Männer) und 5,45 % (Frauen) ermittelt [108].

Im Bundes-Gesundheitssurvey (BGS) 1997/98 betrug in einer repräsentativen Stichprobe von 7.214 Personen zwischen 18 und 79 Jahren die Prävalenz des Diabetes mellitus 4,7 % (bei Männern) und 5,6 % (bei Frauen) [109].

Im Rahmen der MONICA-Studien wurden für Deutschland erhebliche Unterschiede in der Prävalenz des Diabetes mellitus zwischen verschiedenen Altersklassen festgestellt. So steigt die Prävalenz des Diabetes mellitus mit dem Alter bei Frauen (2,5 % für die Altersgruppe 45-54 Jahre; 7,5 % für die Altersgruppe 55-64 Jahre) noch stärker als bei Männern (4,2 % für die Altersgruppe 45-54 Jahre; 8,8 % für die Altersgruppe 55-64 Jahre) an [9].

Eine weitere Stichprobe mit Versicherten der AOK Hessen untersuchte die Entwicklung der Prävalenz zwischen 1998 und 2001. In dieser Studie ergab sich ein Anstieg der Prävalenz von 6,00 % im Jahr 1998 auf 6,91 % im Jahr 2001. Frauen und Versicherte ab 40 Jahren waren auch in dieser Studie häufiger von Diabetes mellitus betroffen als Männer und relativ jüngere Versicherte [110].

In der SESAM (Sächsische epidemiologische Studie in der Allgemeinmedizin)-2 Studie wurden insgesamt 8.877 Patientenbesuche in Allgemeinarztpraxen ausgewertet, wobei sich eine Prävalenz des Diabetes mellitus Typ 2 in Höhe von 14 % bzw. standardisiert auf die gesamte deutsche Bevölkerung in Höhe von 9,2 % ergab. Unter den Patienten mit Diabetes waren

Frauen (59,5 %) und ältere Patienten (62,9 % der Patienten mit Diabetes waren über 64 Jahre alt) besonders betroffen [111].

In den seit über 20 Jahren laufenden KORA-Studien wird unter anderem die Entstehung und der Verlauf des Diabetes mellitus untersucht. So zeigt sich in den Ergebnissen für das Jahr 2000 eine altersstandardisierte Prävalenz des Diabetes mellitus in Höhe von 8,7 % (9,3 % für Männer und 8,0 % für Frauen) [112].

In einem Follow-up Survey der MONICA/KORA-Studien ergab sich für die männliche Studienpopulation im Jahr 2001 eine Prävalenz in Höhe von 2,5 % und für Frauen gleichen Alters ein Wert in Höhe von 2,7 % [106].

Die Prävalenz des Diabetes mellitus wurde auch auf Basis ärztlicher Dokumentationen in Hausarztpraxen ermittelt. In der HYDRA (Hypertension and Diabetes Risk Screening and Awareness Study)-Studie wurden dazu ca. 45.000 Datensätze ausgewertet, die eine Prävalenz in Höhe von 15,6 % ergaben (18,5 % bei Männern, 13,7 % bei Frauen). Solche relativ hohen Werte sind auf das Umfeld des hausärztlichen Bereiches zurückzuführen, der das Vorhandensein eines unerkannten Diabetes mellitus quasi ausschließt (siehe Abschnitt 3.2.3.2) [113].

Im telefonischen Gesundheitssurvey des Robert Koch Instituts (RKI) wurde zwischen 2002 und 2003 die über 18-jährige Bevölkerung nach ihrem Gesundheitszustand befragt. Dabei gaben 6,8 % der Frauen und 5,4 % der Männer an, dass bei ihnen ein Diabetes mellitus vorliegt [114].

Im bundesweit primärärztlichen Studienprogramm DETECT (Diabetes Cardiovascular Risk Evaluation: Targets and Essential Data for Commitment of Treatment) ergab sich eine Prävalenz in Höhe von 14,6 %. Der Diabetes mellitus trat bei Männern (17,4 %) häufiger auf als bei Frauen (12,7 %) [115]. Die relativ hohen Prävalenzen, die in dieser Studie ermittelt worden sind, lassen sich durch das hausärztliche Umfeld erklären, in dem tendenziell mehr Erkrankte zu erwarten sind.

Eine Aktualisierung der Versichertenstichprobe der AOK Hessen wurde für das Jahr 2004 durchgeführt. Darin wurde ein Anstieg der Prävalenz auf 7,9 % festgestellt. Der Anstieg der Prävalenz war am stärksten für Personen ab 60 Jahren und betraf Männer stärker als Frauen [116].

In der Studie von Heidemann et al. wurden die Daten von Teilnehmern aus mehreren bundesweiten Gesundheitsumfragen zwischen 25 und 69 Jahren vergleichend untersucht. Für den damals neuesten Zeitraum zwischen 2002-2005 ergab sich eine standardisierte Prävalenz des Diabetes mellitus für Männer in Höhe von 5,73 % und für Frauen in Höhe von 4,95 %. Die standardisierte Gesamtprävalenz beträgt auf Basis dieser Daten 5,34 % [117].

In einer bundesweiten Untersuchung von allgemeinärztlichen Patienten wurde für Probanden ab 18 Jahren in der GEMCAS (German Metabolic and Cardiovascular Risk Project)-Studie eine altersstandardisierte Prävalenz des bekannten Diabetes mellitus in Höhe von 11,1 % für das Jahr 2005 ermittelt [118].

In einer erneuten Auswertung der AOK-Versicherten in Hessen für das Jahr 2007 ergibt sich ein weiterer Anstieg der standardisierten Prävalenz des Diabetes mellitus, die für Deutschland mit 8,9 % beziffert wird [119].

Eine Follow-up-Studie des KORA-Surveys untersuchte die Prävalenz des Diabetes mellitus für eine jüngere Population im Alter von 35-59 Jahren für das Jahr 2007. Die KORA F4-Studie bestätigt die niedrigeren Prävalenzen bei jüngeren Patienten und ergab für Frauen Prävalenzraten in Höhe von 2,3 % und 2,2 % für Männer [120].

Für das Jahr 2007 wurde eine aktuell publizierte Meta-Analyse durchgeführt, die die regionalen Unterschiede von sechs populationsbasierten Studien in Deutschland zusammenfasst. Der Diab-Core (Diabetes – Collaborative Research of Epidemiologic Studies) Verbund ermittelte eine bundesweite Prävalenz des Diabetes mellitus Typ 2 für Patienten zwischen 45 und 74 Jahren in Höhe von 8,2 % [121].

Zwischen den Jahren 2004 und 2008 wurde die Prävalenz des Diabetes mellitus im Rahmen des Bertelsmann Healthcare Monitors untersucht. Mit den Daten von 15.089 Versicherten verschiedener Krankenkassen zwischen 18 und 79 Jahren ergab sich eine Prävalenz in Höhe von 6,9 %. Bei Männern (8,0 %) trat der Diabetes mellitus häufiger auf als bei Frauen (5,8 %). Ebenso wurden wesentliche Unterschiede zwischen den unterschiedlichen Krankenkassen (11,4 % für AOK vs. 3,9 % für Innungskrankenkassen) sowie eine höhere Prävalenz in Ostdeutschland ermittelt (Odds Ratio 1,26; 95 %-Konfidenzintervall 1,04-1,53). Als Gründe für die Unterschiede werden Faktoren wie gesundheitsbezogene oder sozioökonomische Charakteristika vermutet [122].

Bundesweite Daten zur Prävalenz des Diabetes mellitus entstammen der GEDA (Gesundheit in Deutschland aktuell)-Studie des RKI. Dabei wurden zwischen 2008 und 2009 insgesamt 21.262 Personen ab 18 Jahren telefonisch gefragt, ob jemals sowie in den letzten 12 Monaten ein Diabetes mellitus vorlag. Es ergab sich eine 12-Monats-Prävalenz von insgesamt 7,3 % (7,5 % bei Frauen und 7,2 % bei Männern). Die gewichtete Lebenszeitprävalenz lag bei insgesamt 8,8 % (9,3 % bei Frauen und 8,2 % bei Männern) [123].

Die neueste bundesweite Studie, bei der unter anderem auch die Prävalenz des Diabetes ermittelt wurde, stellt die DEGS1 (Erste Welle der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland) des RKI dar. Die Definition eines bekannten Diabetes beruhte dabei auf der Selbstangabe der Befragten zu einem jemals ärztlich diagnostizierten Diabetes in standardisierten computergestützten ärztlichen Interviews oder der Einnahme von Antidiabetika in den letzten 7 Tagen nach automatisierter Medikamentenerfassung. Dabei wurde bei 7,2 % der Erwachsenen (7,4 % bei Frauen und 7,0 % bei Männern) im Alter zwischen 18 und 79 Jahren ein Diabetes diagnostiziert [124].

Im Rahmen einer Delphi-Befragung wurde basierend auf recherchierten Studienergebnissen eine Prävalenz des bekannten Diabetes mellitus für das Jahr 2013 in Höhe von 8,3 % ermittelt [11].

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

Eine Schätzung der Anzahl der Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 in Deutschland kann somit nur mit einer gewissen Unsicherheit erfolgen (siehe hierzu die Angaben, die Tabelle 3-1 folgen).

3.2.3.2 Unerkannter Diabetes mellitus in Deutschland

Die zuvor gemachten Angaben zum Auftreten des Diabetes mellitus basieren zum größten Teil nicht auf ärztlich dokumentierten Diagnosen, sondern auf Selbstangaben der Befragten. Da der Diabetes mellitus häufig eine symptomarme Krankheitsentwicklung zeigt, ist von einer nicht unerheblichen Dunkelziffer an Diabetes mellitus-Fällen auszugehen [125]. In verschiedenen Studien wurde daher versucht, diesen unerkannten Diabetes mellitus zu quantifizieren.

Im Rahmen der MONICA/KORA S4-Studie wurden an 55 bis 74-jährigen Studienteilnehmern orale Glucosetoleranz-Tests (oGTT) durchgeführt. Somit konnte eine Gesamtprävalenz des Diabetes mellitus für das Jahr 2000 in Höhe von 16,9 % ermittelt werden. Auch hier werden Geschlechterunterschiede und der Anstieg der Diabetesprävalenz im Alter deutlich [112].

In einem Screening-Verfahren, bei dem die Effizienz eines Diabetes-Risikofragebogens auf Populationsebene untersucht wurde, wurden 58.254 Versicherte der Techniker Krankenkasse analysiert. Es ergab sich für das Jahr 2003 eine Prävalenz des unerkannten Diabetes mellitus zwischen 2,8 % (nach Arztangaben) und 3,5 % (nach oGTT) [126].

Meisinger et al. ermittelten im Rahmen der Follow-up Studie KORA F4 eine Prävalenz des bekannten Diabetes mellitus in Höhe von 2,2 %. Auch hier wurde mittels oGTT der unerkannte Diabetes mellitus untersucht, der mit einer Häufigkeit von 2,0 % auftrat [120].

Niedrigere Werte wurden auch im Rahmen der DEGS1 Studie gefunden, bei der der unerkannte Diabetes mellitus durch Messung des HbA_{1c}-Wertes und der Serum-Glucose bestimmt worden ist. Die ersten Einschätzungen gehen von einer Prävalenz des unerkannten Diabetes mellitus in Höhe von 0,7-2,1 % der Erwachsenen aus, je nachdem, ob die labordiagnostischen Kriterien für HbA_{1c}- und Glucosewerte allein oder in Kombination zugrunde gelegt wurden [127].

3.2.3.3 Inzidenz des Diabetes mellitus in Deutschland

Zur Inzidenz des Diabetes mellitus in Deutschland liegen wenige aktuelle Studien vor [105, 128]. Jedoch liefern vereinzelte Publikationen Hinweise auf eine Anzahl an Neuerkrankungen pro Jahr:

Auf Basis des nationalen Diabetesregisters der DDR ergab sich für den Zeitraum von 1960-1978 eine Inzidenzrate in Höhe von 4,5/1.000 Einwohner [107]. In einer Auswertung der MONICA/KORA-Studie ergab sich für einen Zeitraum bis 1995 eine durchschnittliche Inzidenz unter Männern und Frauen in Höhe von 71,4/10.000 Personenjahre [129].

Basierend auf den Ergebnissen der MONICA/KORA-Studien gehen Meisinger et al. zwischen 1984 und 1998 von einer standardisierten Inzidenz für Männer in Höhe von 5,8/1.000 Personenjahre und für Frauen in Höhe von 4,0/1.000 Personenjahre aus [106].

Im Rahmen der SESAM-2 Studie wurde auf Basis von Daten im hausärztlichen Umfeld eine Inzidenz in Höhe von 0,3 % ermittelt [111].

Chantelau/Abholz basieren ihre Schätzungen auf Daten des Diabetes-Registers der ehemaligen DDR und nehmen an, dass die Zahl der Neuerkrankungen für das Jahr 2001 auf etwa 300.000-500.000 pro Jahr gestiegen sein muss [130].

Rathmann et al. gehen bei 55 bis 74-jährigen Männern von einer Inzidenzrate in Höhe von 20,2/1.000 Personenjahre und bei gleichaltrigen Frauen in Höhe von 11,3/1.000 Personenjahre aus. Diese für Europa vergleichsweise hohen Werte stehen für etwa 270.000 Neuerkrankungen pro Jahr in dieser Altersklasse [131].

Die Gesellschaft diabetesDE geht von jährlich ca. 300.000 Neuerkrankungen von Diabetes mellitus Typ 2 aus, wobei die Zahl der Menschen mit Diabetes von 2000 bis 2007 um ca. 37 % gestiegen sein soll [132].

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

Tabelle 3-G: Inzidenz des Diabetes mellitus in Deutschland

Jahr/Zeitraum	Inzidenz	Alter	Quelle
1960-1978	4,5/1.000 Einwohner (Gesamt)	Alle Altersklassen	[107]
1984-1995	71,4/10.000 Personenjahre (Gesamt)	35-74 Jahre	[129]
1984-1998	5,8/1.000 Personenjahre (Männer) 4,0/1.000 Personenjahre (Frauen)	35-74 Jahre	[106]
2000	0,3 % (Gesamt)	Alle Altersklassen	[111]
2001	300.000 - 500.000 Neuerkrankungen pro Jahr (Diabetes mellitus Typ 2)	k. A.	[130]
2006-2008	20,2/1.000 Personenjahre (Männer) 11,3/1.000 Personenjahre (Frauen) 270.000 Neuerkrankungen pro Jahr (Diabetes mellitus Typ 2)	55-74 Jahre	[131]
k. A.	300.000 Neuerkrankungen pro Jahr	k. A.	[132]
k. A.: keine Angabe			

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

3.2.3.4 Entwicklung der Prävalenz

In Ergänzung zu den zu Beginn genannten Angaben der IDF (Tabelle 3-E) sind in Tabelle 3-H die Prognosen für das Jahr 2035 gelistet. Die IDF geht im Jahr 2035 von einem Anstieg der Prävalenz bis auf 8,34 % aus, von dem v. a. die ältere Bevölkerung betroffen sein wird [104].

Tabelle 3-H: Prävalenz des Diabetes mellitus in Deutschland im Jahr 2013 und 2035 nach der IDF

Jahr	Prävalenz	Gesamt, 20-79 Jahre	Männer, 20-79 Jahre	Frauen, 20-79 Jahre	Gesamt, 20-39 Jahre	Gesamt, 40-59 Jahre	Gesamt, 60-79 Jahre
2013	8,27 %	7.559,78	3.772,12	3.787,65	606,63	2.330,36	4.622,79
2035	8,34 %	8.109,48	4.248,98	3.860,50	490,06	1.817,78	5.801,65
Angaben in 1.000; IDF: International Diabetes Federation Quelle: [104]							

Bezogen auf die zugrunde gelegte Anzahl der Erkrankten entspricht dies einer jährlichen Wachstumsrate in Höhe von 0,41 %[3]. Unter der Annahme einer gleichbleibenden Wachstumsrate ergeben sich die in Tabelle 3-I dargestellten Patientenzahlen in den nächsten 5 Jahren, die jedoch aufgrund der vorhandenen Unsicherheit nur als unverbindliche Schätzung dienen können.

[3] Die Wachstumsrate wurde anhand folgender Formel berechnet:

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

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

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

Jahr	Prävalenz	Gesamt, 20-79 Jahre	Männer, 20-79 Jahre	Frauen, 20-79 Jahre	Gesamt, 20-39 Jahre	Gesamt, 40-59 Jahre	Gesamt, 60-79 Jahre
2013	8,27 %	7.559,78	3.772,12	3.787,65	606,63	2.330,36	4.622,79
2014	8,30 %	7.591,06	3.787,73	3.803,32	609,14	2.340,00	4.641,92
2015	8,34 %	7.622,47	3.803,40	3.819,06	611,66	2.349,68	4.661,12
2016	8,37 %	7.654,00	3.819,13	3.834,86	614,19	2.359,41	4.680,41
2017	8,41 %	7.685,67	3.834,94	3.850,73	616,73	2.369,17	4.699,77
2018	8,44 %	7.717,47	3.850,80	3.866,66	619,28	2.378,97	4.719,22
2019	8,48 %	7.749,40	3.866,74	3.882,66	621,85	2.388,81	4.738,74
2020	8,51 %	7.781,46	3.882,73	3.898,72	624,42	2.398,70	4.758,35

Angaben in 1.000; IDF: International Diabetes Federation
Quelle: Eigene Berechnung, basierend auf [104]

Unter Berücksichtigung einer alternden Gesellschaft gehen pessimistische Schätzungen für das Jahr 2030 von einer Prävalenz des bekannten und unerkannten Diabetes mellitus Typ 2 in Deutschland in Höhe von bis zu 40 % aus [133].

Anzeichen für eine steigende Prävalenz geben auch die veröffentlichten Ergebnisse der DEGS1-Studie. Dort wurde eine Diabetesprävalenz in Höhe von 7,2 % (7,4 % für Frauen und 7,0 % für Männer) festgestellt. Im Vergleich zum BGS 98 entspricht dies einer statistisch signifikanten Zunahme von rund 2 % [127].

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

Weiterhin lässt sich feststellen, dass immer häufiger auch Kinder und Jugendliche durch Übergewicht, dem bei weiten wichtigsten Risikofaktor, an Diabetes mellitus Typ 2 erkranken. Somit kann vermutet werden, dass die Anzahl der jüngeren Patienten mit Diabetes auch weiterhin steigen wird [119, 134]. Dem entgegen wirkt die aktive Prävention, die zwar propagiert und empfohlen [135], jedoch hauptsächlich aus Kostengründen derzeit mangelhaft praktiziert wird [119]. Trotz alledem gibt es erste Hinweise dafür, dass Früherkennungsmaßnahmen und eine erhöhte Sensibilisierung für das Gesundheitsproblem Diabetes mellitus ihre Wirkung zeigen [123].

Die Rolle weiterer Einflussfaktoren, wie z. B. eine zunehmende Verbreitung der Risikofaktoren des Diabetes (Fehlernährung, Bewegungsmangel, Adipositas und eine steigende Lebenserwartung [9, 123]) sowie verbesserte Früherkennungsmaßnahmen und Behandlungsmöglichkeiten, muss noch weiter untersucht werden [136].

Sofern Zunahmen in der Prävalenz zu verzeichnen sind, ist zu berücksichtigen, dass sich diese ebenso auf einen Rückgang des unerkannten Diabetes mellitus zurückführen ließen und nicht ausschließlich auf eine tatsächliche Entwicklung der Erkrankung [136].

Die Annahme einer Überschätzung wird gestützt durch eine Studie, die Trends in der Diabetesprävalenz untersuchte. Zwischen den Jahren 1990 und 2005 konnte demnach kein statistisch signifikanter Trend in der Diabetesprävalenz nachgewiesen werden. Jedoch war ein Zusammenhang zwischen dem Anstieg der Prävalenz des Diabetes und einem erhöhten Alter, erhöhtem BMI, geringerer sportlicher Aktivität und geringerer Bildung festzustellen [117].

Eine modellbasierte Schätzung des Deutschen Diabetes-Zentrums berücksichtigt neben einer Zunahme der Anzahl älterer Menschen auch die Zahl der Neuerkrankungen und Daten zur Sterblichkeit. Für die Altersgruppe der 55- bis 74-jährigen Männer sagt diese Modellrechnung bis 2030 einen Zuwachs um fast eine Million Personen mit Diabetes voraus. Bei Frauen der gleichen Altersgruppe wird ein Anstieg um eine halbe Million Betroffene prognostiziert [137].

3.2.3.5 Entwicklung der Inzidenz

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

Laut der Gesellschaft Deutsche Diabetes Hilfe ist eine kontinuierliche Zunahme bei Prävalenz und Inzidenz zu verzeichnen, wobei wegen der extremen Häufigkeit und der Komorbiditäten dem Diabetes mellitus Typ 2 die größte medizinische, psychosoziale und gesundheitsökonomische Bedeutung zukommt [119].

Aufgrund des demographischen Wandels und der Verbesserung in der Versorgung ist mit einer Zunahme der Anzahl älterer Menschen und somit einer Zunahme der Zahl an Diabetes mellitus erkrankter Menschen zu rechnen. Eine Zunahme der Inzidenz des Diabetes mellitus in Deutschland über die demographische Entwicklung hinaus bleibt anhand der vorliegenden Studienergebnisse jedoch fraglich [128].

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/Liraglutid in Kombination mit oralen Antidiabetika zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2,		
A1: … wenn eine orale antidiabetische Therapie zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreicht	683.500 - 860.700	582.000 - 732.900
A2: … wenn diese oralen Antidiabetika in Kombination mit Basalinsulin zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen	199.800 - 763.400	170.100 - 650.000

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.

In der Gesamtsicht zeichnen sich die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten epidemiologischen Angaben durch eine deutliche Heterogenität aus. Dies ist hauptsächlich auf die unterschiedlichen Studienmethoden, u. a. bezüglich der Diagnose des Diabetes mellitus oder auf die Altersstruktur der betrachteten Patienten zurückzuführen. Hinzu kommt ggf. der Einfluss der Region, auf die sich die jeweilige Studie bezieht, der eine Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die Gesamtbevölkerung erschwert.

Die Ermittlung der Anzahl der Patienten der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) in der Zielpopulation erfolgt daher unter Verwendung von bereits in Beschlüssen des G-BA genannten und festgelegten Patientenzahlen und wird nachfolgend getrennt nach den Teilanwendungsgebieten von Insulin degludec/Liraglutid beschrieben.

Teilanwendungsgebiet A1: Unzureichende Blutzuckerkontrolle unter OAD-Therapie

Das Teilanwendungsgebiet A1 umfasst Patienten mit unzureichender Blutzuckerkontrolle unter einer OAD-Therapie. Die dieses Teilanwendungsgebiet von Insulin degludec/Liraglutid umfassende Patientengruppe lässt sich unter Verwendung der Ergebnisse der bisherigen Nutzenbewertungen in der Indikation „Diabetes“ quantifizieren.

Für die Schätzung der Patientenzahl dieses Teilanwendungsgebiets werden die durch den G-BA festgelegten Patientenzahlen für die Wirkstoffe Canagliflozin und Lixisenatid herangezogen. Deren Eignung hierfür ergibt sich aus den sinngemäß identischen Anwendungsgebieten der beiden Wirkstoffe bezüglich dieses Teilanwendungsgebiets von Insulin degludec/Liraglutid (Tabelle 3-J).

Tabelle 3-J: Vergleich der Anwendungsgebiete von Insulin degludec/Liraglutid, Canagliflozin und Lixisenatid bezüglich Teilanwendungsgebiet A1

Wirkstoff	**Insulin degludec/Liraglutid**	**Canagliflozin**	**Lixisenatid**
Anwendungsgebiet laut Fachinformation	(…) um in **Kombination mit oralen blutzuckersenkenden Arzneimitteln** die Blutzuckerkontrolle zu verbessern, **wenn diese Mittel allein** oder in Kombination mit Basalinsulin **den Blutzuckerspiegel nicht ausreichend regulieren**	Als **Kombinationstherapie mit anderen Blutzuckersenkenden Arzneimitteln** einschließlich Insulin, **wenn diese den Blutzucker**, zusammen mit Diät und Bewegung, **nicht ausreichend kontrollieren**	in **Kombination mit oralen blutzuckersenkenden Arzneimitteln** und/oder Basalinsulin, **wenn diese** zusammen mit Diät und Bewegung den **Blutzucker nicht ausreichend senken**
Quelle: [10, 138, 139]			

Zur Berechnung der Zielpopulation des Teilanwendungsgebiets A1 von Insulin degludec/Liraglutid wurden folgende vom G-BA festgelegte Anwendungsgebiete von Canagliflozin und Lixisenatid berücksichtigt:

Tabelle 3-K: Vergleich der vom G-BA festgelegten Anwendungsgebiete von Canagliflozin und Lixisenatid bezüglich Teilanwendungsgebiet A1 von Insulin degludec/Liraglutid

	Insulin degludec/Liraglutid	**Canagliflozin**	**GKV-Patienten-zahl**	**Lixisenatid**	**GKV-Patienten-zahl**
Relevante Anwendungsgebiete laut G-BA bzw. Zulassung	in Kombination mit oralen Antidiabetika zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2, wenn eine orale antidiabetische Therapie zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreicht	In Kombination mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin), wenn dieses den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert (**Kombination mit Metformin**)	468.700	Add-on Kombinationstherapie mit Metformin, wenn **Metformin** zusammen mit einer Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend senkt	634.600
		Kombination mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin), wenn dieses den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert (**Kombination mit einem Sulfonylharnstoff**)	35.900	Add-on Zweifach-Kombination mit einem oralen Antidiabetikum (außer Metformin), wenn dieses zusammen mit einer Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend senkt	35.900
		In Kombination mit mindestens zwei anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln, wenn diese den Blutzucker zusätzlich zu Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrollieren	77.400	Add-on-Dreifach-Kombination mit oralen Antidiabetika, wenn diese zusammen mit einer Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend senken	62.400
Summe			**582.000**		**732.900**
Quelle: Abschnitt 3.1.1 sowie [140, 141]					

Basierend auf den G-BA Beschlüssen in den relevanten Anwendungsgebieten von Canagliflozin und Lixisenatid kann für das Teilanwendungsgebiet A1 von Insulin degludec/Liraglutid von ca. **582.000-732.900** GKV-Patienten ausgegangen werden.

Unter der Annahme eines GKV-Versichertenanteils in Höhe von 85,15 % (gerundet) [142, 143] ergibt sich eine gesamte Zielpopulation für das Teilanwendungsgebiet A1 in Höhe von 683.500-860.700 (gerundet auf volle Hunderter).

Teilanwendungsgebiet A2: Unzureichende Blutzuckerkontrolle unter Therapie mit Basalinsulin + OAD

Das Teilanwendungsgebiet A2 umfasst Patienten mit unzureichender Blutzuckerkontrolle unter einer Therapie mit einem Basalinsulin in Kombination mit mindestens einem OAD. Die dieses Teilanwendungsgebiet von Insulin degludec/Liraglutid umfassende Patientengruppe lässt sich unter Verwendung der Ergebnisse der bisherigen Nutzenbewertungen in der Indikation „Diabetes“ quantifizieren.

Für die Schätzung der Patientenzahl dieses Teilanwendungsgebiets werden ebenso wie für Teilanwendungsgebiet A1 die durch den G-BA festgelegten Patientenzahlen für die Wirkstoffe Canagliflozin und Lixisenatid herangezogen. Deren Eignung hierfür ergibt sich aus den sinngemäß identischen Anwendungsgebieten der beiden Wirkstoffe bezüglich dieses Teilanwendungsgebiets von Insulin degludec/Liraglutid (Tabelle 3-L).

Tabelle 3-L: Vergleich der Anwendungsgebiete von Insulin degludec/Liraglutid, Canagliflozin und Lixisenatid bezüglich Teilanwendungsgebiet A2

Wirkstoff	**Insulin degludec/Liraglutid**	**Canagliflozin**	**Lixisenatid**
Anwendungsgebiet laut Fachinformation	(…) um **in Kombination mit oralen blutzuckersenkenden Arzneimitteln** die Blutzuckerkontrolle zu verbessern, **wenn diese** Mittel allein oder **in Kombination mit Basalinsulin den Blutzuckerspiegel nicht ausreichend regulieren**	Als **Kombinationstherapie mit anderen Blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin**, **wenn diese den Blutzucker**, zusammen mit Diät und Bewegung, **nicht ausreichend kontrollieren**	in **Kombination mit oralen blutzuckersenkenden Arzneimitteln und/oder Basalinsulin**, **wenn diese** zusammen mit Diät und Bewegung **den Blutzucker nicht ausreichend senken**
Quelle: [10, 138, 139]			

Zur Berechnung der Zielpopulation des Teilanwendungsgebiets A2 von Insulin degludec/Liraglutid wurden folgende vom G-BA festgelegte Anwendungsgebiete von Canagliflozin und Lixisenatid berücksichtigt:

Tabelle 3-M: Vergleich der vom G-BA festgelegten Anwendungsgebiete von Canagliflozin und Lixisenatid bezüglich Teilanwendungsgebiet A2 von Insulin degludec/Liraglutid

Wirkstoff	**Insulin degludec/Liraglutid**	**Canagliflozin**	**GKV-Patienten-zahl**	**Lixisenatid**	**GKV-Patienten-zahl**
Relevante Anwendungsgebiete laut G-BA bzw. Zulassung	in Kombination mit oralen Antidiabetika zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2, wenn diese oralen Antidiabetika in Kombination mit Basalinsulin zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen	In Kombination mit Insulin (mit oder ohne orales Antidiabetikum)	ca. 450.000 - 650.000	Add-on Kombination mit einem Basalinsulin (mit oder ohne Metformin), wenn Insulin (mit oder ohne Metformin) zusammen mit einer Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend senkt	170.100
Quelle: Abschnitt 3.1.1 sowie [140, 141]					

Basierend auf den G-BA Beschlüssen in den relevanten Anwendungsgebieten von Canagliflozin und Lixisenatid kann für das Teilanwendungsgebiet A2 von Insulin degludec/Liraglutid von ca. **170.100-650.000** GKV-Patienten ausgegangen werden.

Unter der Annahme eines GKV-Versichertenanteils in Höhe von 85,15 % (gerundet) [142, 143] ergibt sich eine gesamte Zielpopulation für das Teilanwendungsgebiet A2 in Höhe von 199.800-763.400 (gerundet auf volle Hunderter).

Diskussion der Schätzungen für Teilanwendungsgebiete A1 und A2

Obwohl die Operationalisierungen der betrachteten Anwendungsgebiete von Canagliflozin und Lixisenatid im Grunde identisch sind, ergeben sich wesentliche Unterschiede in der Höhe der Patientenzahl. Dies ist vermutlich mit den unterschiedlichen Datensätzen, die den Analysen zugrunde liegen, zu erklären (Canagliflozin: Leistungsdaten eines Kollektivs von Betriebskrankenkassen-Versicherten [144]; Lixisenatid: Verordnungsdaten von Insight Health [145]). Weiterhin existieren marginale Unterschiede bezüglich der Formulierung des Teilanwendungsgebiets A2 von Insulin degludec/Liraglutid und den zur Schätzung herangezogenen Anwendungsgebieten von Canagliflozin und Lixisenatid: In diesem Teilanwendungsgebiet A2 wird Insulin degludec/Liraglutid nach Versagen einer Therapie mit einem Basalinsulin + OAD eingesetzt. Demgegenüber sind die Anwendungsgebiete von Canagliflozin und Lixisenatid laut G-BA Beschluss „Kombination mit Insulin (mit oder ohne OAD)“ [140] bzw. „Kombination mit einem Basalinsulin (mit oder ohne Metformin), wenn Insulin (mit oder

ohne Metformin) […] den Blutzucker nicht ausreichend senkt“ [141]. Hierdurch wäre eine Überschätzung der Patientenzahl im Teilanwendungsgebiet A2 von Insulin degludec/Liraglutid zu vermuten, da die zugrunde gelegten Patientenzahlen von Canagliflozin und Lixisenatid auch Patienten enthalten können, die eine Insulintherapie ohne Kombination mit OAD bzw. Metformin erhalten haben. Tatsächlich ist jedoch, ebenso basierend auf veröffentlichten Patientenzahlen des G-BA, nicht von einer wesentlichen Überschätzung auszugehen. Hierzu sei auf das entsprechende Anwendungsgebiet von Dapagliflozin verwiesen. Dies lautet „Kombinationstherapie mit Insulin, wenn eine Insulintherapie den Blutzucker […] nicht ausreichend kontrolliert“ [146] und enthält damit explizit kein weiteres Metformin bzw. OAD. Jedoch wurde auch für dieses Anwendungsgebiet eine Patientenzahl in Höhe von 170.000 Patienten festgelegt (wie für Lixisenatid). Bei Betrachtung des entsprechenden Anwendungsgebiets von Dapagliflozin bzw. der zugehörigen Patientenzahl wird deutlich, dass sich das Vorhandensein bzw. Fehlen eines OADs zusätzlich zur Insulintherapie nicht wesentlich auf das Ergebnis der geschätzten Patientenzahl auszuwirken scheint.

Zusätzlich soll an dieser Stelle beachtet werden, dass laut NVL Metformin sowohl nach DDG wie auch nach DEGAM (bei Adipösen) zusammen mit Insulin gegeben werden kann [5].

Bei Betrachtung der bisher zur Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 durchgeführten Nutzenbewertungen lässt sich feststellen, dass zwischen den einzelnen Verfahren bezüglich der festgelegten Patientenzahlen in einem Anwendungsgebiet kaum Unterschiede bestehen. Nachfolgend werden die Patientenzahlen für bewertete Arzneimittel in Kombination mit OAD aufgeführt:

- Gliptine/SGLT-2 Hemmer/GLP-1 Rezeptor-Agonist in Kombination mit Metformin: 468.700-634.600 [140, 141, 146-155]

- Gliptine/SGLT-2 Hemmer/GLP-1 Rezeptor-Agonist in Kombination mit Sulfonylharnstoffen bzw. „einem anderen OAD“: 35.900 [140, 141, 146, 151, 152, 154]

- Gliptine/SGLT-2 Hemmer/GLP-1 Rezeptor-Agonist in Kombination mit Metformin und Sulfonylharnstoffen bzw. mit zwei OAD: 62.400-77.400 [140, 141, 147, 149, 151-156]

Die Teilanwendungsgebiete der oben genannten Antidiabetika beziehen sich auf Teilanwendungsgebiet A1 von Insulin degludec/Liraglutid.

Die Patientenzahlen für bewertete Arzneimittel in Kombination mit Insulin wurden durch den G-BA wie folgt festgelegt:

- Gliptine/SGLT-2 Hemmer in Kombination mit Insulin: 113.850-170.100 [146, 150, 153, 155]

- Gliptine/SGLT-2 Hemmer in Kombination mit Insulin (± OAD): 450.000-650.000 [140, 151, 152, 154, 157]

Eine Ausnahme stellt dabei die Patientenzahl für das folgende Anwendungsgebiet von Lixisenatid dar: Lixisenatid + Basalinsulin ± Metformin: 170.100 Patienten [141].

Die Teilanwendungsgebiete der beiden zuletzt genannten Antidiabetika beziehen sich auf Teilanwendungsgebiet A2 von Insulin degludec/Liraglutid.

Es kann davon ausgegangen werden, dass die Zielpopulation für Insulin degludec/Liraglutid im Teilanwendungsgebiet A2 mit der Zielpopulation von Lixisenatid im gleichen Anwendungsgebiet eher übereinstimmt, als mit dem von Canagliflozin, da die Patienten in beiden Fällen nach einem Basalinsulinversagen einen GLP-1 Rezeptor-Agonisten zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle erhalten.

Bestehende Unterschiede, die durch die unterschiedliche Operationalisierung der Patientenzahlen eines vergleichbaren (Teil-)Anwendungsgebiets durch den pU zwischen den Wirkstoffen in den Dossiers bestehen, können vernachlässigt werden. Die herangezogenen Patientenzahlen lassen darauf schließen, dass letztlich die Formulierung der (quasi identischen) (Teil-)Anwendungsgebiete der Wirkstoffe zur im G-BA Beschluss festgelegten Patientenzahl geführt hat und nicht eine pU-individuelle Operationalisierung im Nutzendossier.

In Anbetracht der Beständigkeit der Patientenzahlen über die unterschiedlichen Verfahren hinweg sind die Angaben aus den hier als beispielhaft gewählten Verfahren zu Canagliflozin und Lixisenatid als eine gute Grundlage für die Schätzungen der Zielpopulationen für die Teilanwendungsgebiete A1 und A2 von Insulin degludec/Liraglutid anzusehen.

Da es sich für beide Teilanwendungsgebiete nicht um eigene Schätzungen von Novo Nordisk, sondern bei allen verwendeten Zahlen um G-BA Beschlüsse handelt und diese bereits beträchtliche Spannen ergeben, werden keine weiteren Spannen bzw. potenzielle Abweichungen (z. B. ± 10 oder 20 %) bezüglich der Patientenzahlen aufgrund der bestehenden Unsicherheiten aufgeführt.

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/Liraglutid in Kombination mit oralen Antidiabetika zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2,…			
A1: … wenn eine orale antidiabetische Therapie zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreicht	gesamte Zielpopulation in Teilanwendungsgebiet A1	beträchtlich	582.000 - 732.900
A2: … wenn diese oralen Antidiabetika in Kombination mit Basalinsulin zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen	gesamte Zielpopulation in Teilanwendungsgebiet A2	beträchtlich	170.100 - 650.000

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.

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

Das Ausmaß des Zusatznutzens entstammt den Ausführungen der Abschnitte 4.4.2 von Modul 4A.

Die Anzahl der Patienten in der GKV für die entsprechende Patientengruppe wurde auf Basis veröffentlichter Nutzendossiers bzw. G-BA Beschlüsse geschätzt (siehe Abschnitt 3.2.4).

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Abschnitt 3.2.1

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

Abschnitt 3.2.2

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

Abschnitt 3.2.3

Zur Ermittlung der epidemiologischen Daten zum Diabetes mellitus Typ 2 wurden Publikationen einer internen Novo Nordisk-Datensammlung entnommen.

Abschnitt 3.2.4

Die Anzahl der Patienten in der GKV für das entsprechende Teilanwendungsgebiet wurde auf Basis veröffentlichter Nutzendossiers bzw. G-BA Beschlüsse geschätzt.

Abschnitt 3.2.5

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

Das Ausmaß des Zusatznutzens entstammt den Ausführungen der Abschnitte 4.4.2 von Modul 4A.

Die Anzahl der Patienten in der GKV für die entsprechende Patientengruppe wurde auf Basis veröffentlichter Nutzendossiers bzw. G-BA Beschlüsse geschätzt.

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 all-

gemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Badenhoop K, Ramos-Lopez E, Weyrich P. Klassifikation und Genetik. In: Häring HU, Gallwitz B, Müller-Wieland D, Usadel K-H, Mehnert H (Hrsg.). Diabetologie in Klinik und Praxis. 6. Stuttgart: Thieme Verlag; 2011. S. 51-61.

2. Kellerer M, Häring HU. Epidemiologie, Ätiologie und Pathogenese des Typ-2-Diabetes. In: Häring HU, Gallwitz B, Müller-Wieland D, Usadel K-H, Mehnert H (Hrsg.). Diabetologie in Klinik und Praxis. 6. Stuttgart: Thieme Verlag; 2011. S. 73-84.

3. American Diabetes Association (ADA). Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes care. 2010;33 Suppl 1:S62-9. Epub 2010/01/29.

4. Kellerer M. Insulinresistenz bei Typ 2 Diabetes. 2001. Adresse: http://www.diabetes-heute.uni-duesseldorf.de/tools/print.html?TextID=969. Aufgerufen am: 17.04.2015.

5. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes. Langfassung. 1. Auflage. Version 4. August 2013. Zuletzt geändert: November 2014. 2014. Adresse: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/nvl-001gl_S3_Typ-2-Diabetes-Therapie_2014-11.pdf. Aufgerufen am: 16.01.2015.

6. Lankisch M, Futh R, Schotes D, Rose B, Lapp H, Rathmann W, et al. High prevalence of undiagnosed impaired glucose regulation and diabetes mellitus in patients scheduled for an elective coronary angiography. Clin Res Cardiol. 2006;95(2):80-7. Epub 2006/04/07.

7. Bartnik M, Ryden L, Malmberg K, Ohrvik J, Pyorala K, Standl E, et al. Oral glucose tolerance test is needed for appropriate classification of glucose regulation in patients with coronary artery disease: a report from the Euro Heart Survey on Diabetes and the Heart. Heart. 2007;93(1):72-7. Epub 2006/08/15.

8. Schleicher E, Landgraf R. Diagnose und Differenzialdiagnose. In: Häring HU, Gallwitz B, Müller-Wieland D, Usadel K-H, Mehnert H (Hrsg.). Diabetologie in Klinik und Praxis. 6. Stuttgart: Thieme Verlag; 2011. S. 86-124.

9. Giani G, Janka HU, Hauner H, Standl E, Schiel R, Neu A, et al. Epidemiologie und Verlauf des Diabetes mellitus in Deutschland In: Scherbaum WA, Kiess W (Hrsg.). Evidenzbasierte Diabetes-Leitlinien DDG. Deutsche Diabetes-Gesellschaft 2004.

10. Novo Nordisk A/S. Fachinformation Xultophy® (Stand: September 2014). 2014.

11. Lottmann K, Klein S, Bleß H-H, Kienhöfer J, Höcker M, Jacob S. Prävalenz und Versorgungssituation des Typ-2-Diabetes in Deutschland − Ergebnisse eines Delphi-Verfahrens. Diabetes, Stoffwechsel und Herz (akzeptierte Publikation). 2015.

12. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. Bmj. 2000;321(7258):405-12. Epub 2000/08/11.

13. Shetty S, Secnik K, Oglesby AK. Relationship of glycemic control to total diabetes-related costs for managed care health plan members with type 2 diabetes. Journal of managed care pharmacy : JMCP. 2005;11(7):559-64. Epub 2005/09/03.

14. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2015: A Patient-Centered Approach: Update to a Position Statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetes care. 2015;38(1):140-9. Epub 2014/12/30.

15. American Diabetes Association (ADA). Standards of medical care in diabetes--2008. Diabetes care. 2008;31 Suppl 1:S12-54. Epub 2008/01/10.

16. International Diabetes Federation (IDF). Global Guideline for Type 2 Diabetes. 2012. Adresse: http://www.idf.org/sites/default/files/IDF%20T2DM%20Guideline.pdf. Aufgerufen am: 26.01.2015.

17. Leiter L, Yale J, Chiasson J, Harris S, Kleinstiver P, Sauriol L. Assessment of the Impact of Fear of Hypoglycemic Episodes on Glycemic and Hypoglycemia Management. Canadian Journal of Diabetes. 2005;29(3):186-92.

18. Peyrot M, Barnett AH, Meneghini LF, Schumm-Draeger PM. Insulin adherence behaviours and barriers in the multinational Global Attitudes of Patients and Physicians in Insulin Therapy study. Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association. 2012;29(5):682-9. Epub 2012/02/09.

19. Nicolucci A, Kovacs Burns K, Holt RI, Comaschi M, Hermanns N, Ishii H, et al. Diabetes Attitudes, Wishes and Needs second study (DAWN2): cross-national benchmarking of diabetes-related psychosocial outcomes for people with diabetes. Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association. 2013;30(7):767-77. Epub 2013/05/29.

20. Frier BM. How hypoglycaemia can affect the life of a person with diabetes. Diabetes/metabolism research and reviews. 2008;24(2):87-92. Epub 2007/12/20.

21. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33) Lancet. 1998;352(9131):837-53.

22. Peyrot M, Skovlund SE, Landgraf R. Epidemiology and correlates of weight worry in the multinational Diabetes Attitudes, Wishes and Needs study. Current medical research and opinion. 2009;25(8):1985-93. Epub 2009/06/27.

23. Kunt T, Snoek FJ. Barriers to insulin initiation and intensification and how to overcome them. International journal of clinical practice Supplement. 2009(164):6-10. Epub 2009/09/16.

24. American Diabetes Association (ADA). Standards of medical care in diabetes--2013. Diabetes care. 2013;36 Suppl 1:S11-66. Epub 2013/01/04.

25. Dale J, Martin S, Gadsby R. Insulin initiation in primary care for patients with type 2 diabetes: 3-year follow-up study. Primary care diabetes. 2010;4(2):85-9. Epub 2010/04/16.

26. Giugliano D, Maiorino MI, Bellastella G, Chiodini P, Ceriello A, Esposito K. Efficacy of insulin analogs in achieving the hemoglobin A1c target of <7% in type 2 diabetes: meta-analysis of randomized controlled trials. Diabetes care. 2011;34(2):510-7. Epub 2011/01/11.

27. Blak BT, Smith HT, Hards M, Curtis BH, Ivanyi T. Optimization of insulin therapy in patients with type 2 diabetes mellitus: beyond basal insulin. Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association. 2012;29(7):e13-20. Epub 2012/01/25.

28. Hammer M, Lammert M, Mejias SM, Kern W, Frier BM. Costs of managing severe hypoglycaemia in three European countries. Journal of medical economics. 2009;12(4):281-90. Epub 2009/12/17.

29. Carver C. Insulin treatment and the problem of weight gain in type 2 diabetes. The Diabetes educator. 2006;32(6):910-7. Epub 2006/11/15.

30. U. K. Hypoglycaemia Study Group. Risk of hypoglycaemia in types 1 and 2 diabetes: effects of treatment modalities and their duration. Diabetologia. 2007;50(6):1140-7. Epub 2007/04/07.

31. Brod M, Christensen T, Thomsen TL, Bushnell DM. The impact of non-severe hypoglycemic events on work productivity and diabetes management. Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research. 2011;14(5):665-71. Epub 2011/08/16.

32. Mezquita-Raya P, Reyes-Garcia R, Moreno-Perez O, Munoz-Torres M, Merino-Torres JF, Gorgojo-Martinez JJ, et al. Position statement: hypoglycemia management in patients with diabetes mellitus. Diabetes Mellitus Working Group of the Spanish Society of Endocrinology and Nutrition. Endocrinol Nutr. 2013;60(9):517 e1- e18. Epub 2013/08/07.

33. Kern W. Hypoglykämie. In: Häring HU, Gallwitz B, Müller-Wieland D, Usadel K-H, Mehnert H (Hrsg.). Diabetologie in Klinik und Praxis. 6. Stuttgart: Thieme Verlag; 2011. S. 346-53.

34. Alberti G. The DAWN (Diabetes Attitudes, Wishes and Needs) Study. Pract Diab Int January. 2002;19(1):22-4a.

35. Novo Nordisk A/S. Fachinformation Tresiba® - 100 Einheiten/ml Injektionslösung in einer Patrone (Stand: Mai 2014). 2014.

36. 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):232-40. Epub 2003/06/06.

37. Cryer PE. The barrier of hypoglycemia in diabetes. Diabetes. 2008;57(12):3169-76. Epub 2008/11/27.

38. Whitmer RA, Karter AJ, Yaffe K, Quesenberry CP, Jr., Selby JV. Hypoglycemic episodes and risk of dementia in older patients with type 2 diabetes mellitus. JAMA : the journal of the American Medical Association. 2009;301(15):1565-72. Epub 2009/04/16.

39. Khunti K, Davies M, Majeed A, Thorsted BL, Wolden ML, Paul SK. Hypoglycemia and Risk of Cardiovascular Disease and All-Cause Mortality in Insulin-Treated People With Type 1 and Type 2 Diabetes: A Cohort Study. Diabetes care. 2014. Epub 2014/12/11.

40. Allen KV, Frier BM. Nocturnal hypoglycemia: clinical manifestations and therapeutic strategies toward prevention. Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists. 2003;9(6):530-43.

41. 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.

42. Lindstrom T, Jorfeldt L, Tegler L, Arnqvist HJ. Hypoglycaemia and cardiac arrhythmias in patients with type 2 diabetes mellitus. Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association. 1992;9(6):536-41.

43. Landstedt-Hallin L, Englund A, Adamson U, Lins PE. Increased QT dispersion during hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes mellitus. Journal of internal medicine. 1999;246(3):299-307.

44. Bendtson I. Nocturnal hypoglycaemia in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. Danish medical bulletin. 1995;42(3):269-84. Epub 1995/06/01.

45. Vervoort G, Goldschmidt HM, van Doorn LG. Nocturnal blood glucose profiles in patients with type 1 diabetes mellitus on multiple (> or = 4) daily insulin injection regimens. Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association. 1996;13(9):794-9. Epub 1996/09/01.

46. Khunti K, et al. Self-reported hypoglycaemia: a global study of 24 countries with 27,585 insulin-treated patients with diabetes: The HAT study. Diabetologia 2014;57 (Suppl 1):S201 (Abstract 481).

47. Kern W, Mönninghoff C, Kienhöfer J, Kulzer B. Self-reported hypoglycaemia: a global study of 24 countries with 27,585 insulin-treated patients with diabetes: Results from the German HAT population; Abstract Nr. A-720-0008-00048; angenommen als ePoster beim Diabetes Kongress 2015. 2015.

48. Budnitz DS, Lovegrove MC, Shehab N, Richards CL. Emergency hospitalizations for adverse drug events in older Americans. The New England journal of medicine. 2011;365(21):2002-12. Epub 2011/11/25.

49. American Diabetes Association (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):1245-9. Epub 2005/04/28.

50. Novo Nordisk A/S. DAWN, Diabetes - Ansichten, Wünsche und Nöte. 2001. Adresse: http://www.novonordisk.ch/Images/Diabetes/DAWNStudy_Report_D.pdf. Aufgerufen am: 16.10.2013.

51. diabetesDE. Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes 2014. 2013. Adresse: http://www.diabetesde.org/fileadmin/users/Patientenseite/PDFs_und_TEXTE/Infomaterial/Gesundheitsbericht_2014_kl.pdf. Aufgerufen am: 14.11.2013.

52. Brettschneider H. Diabetes, Angst und Depression - Diabetiker plagt die Furcht vor Hypoglykämien und Folgeschäden. InFo Diabetologie. 2008;2(6):62-3.

53. Gonzalez JS, Peyrot M, McCarl LA, Collins EM, Serpa L, Mimiaga MJ, et al. Depression and diabetes treatment nonadherence: a meta-analysis. Diabetes care. 2008;31(12):2398-403. Epub 2008/11/27.

54. Randlov J, Poulsen JU. How much do forgotten insulin injections matter to hemoglobin a1c in people with diabetes? A simulation study. J Diabetes Sci Technol. 2008;2(2):229-35. Epub 2008/03/01.

55. Brod M, Wolden M, Christensen T, Bushnell DM. Understanding the economic burden of nonsevere nocturnal hypoglycemic events: impact on work productivity, disease management, and resource utilization. Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research. 2013;16(8):1140-9. Epub 2013/12/12.

56. Ebert O. Kaum Verbote – aber arbeitsmedizinische Vorschriften. Diabetes-Journal. 2009;58(5):38-43.

57. Kassenärztliche Vereinigung Bayerns (KVB). Vergütungsübersicht DMP Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2 sowie Diabetesvereinbarungen gültig ab 7/2013. 2013. Adresse: http://www.kvb.de/fileadmin/kvb/dokumente/Praxis/Neue_Versorgungsformen/DMP/KVB-Uebersicht-Verguetung-DMP-Diabetes.pdf. Aufgerufen am: 16.10.2013.

58. Brod M, Christensen T, Bushnell DM. The impact of non-severe hypoglycemic events on daytime function and diabetes management among adults with type 1 and type 2 diabetes. Journal of medical economics. 2012;15(5):869-77. Epub 2012/04/19.

59. Kulzer B, Seitz L, Kern W. Impact of non-severe hypoglycemic events on patient well-being and healthcare resource use (Poster PDB59). ISPOR 18th Annual International Meeting, 18-22 Mai 2013, New Orleans, USA. 2013.

60. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetes care. 2012;35(6):1364-79.

61. Korytkowski M. When oral agents fail: practical barriers to starting insulin. International journal of obesity and related metabolic disorders : journal of the International Association for the Study of Obesity. 2002;26 Suppl 3:S18-24. Epub 2002/08/14.

62. Phung OJ, Scholle JM, Talwar M, Coleman CI. Effect of noninsulin antidiabetic drugs added to metformin therapy on glycemic control, weight gain, and hypoglycemia in type 2 diabetes. JAMA : the journal of the American Medical Association. 2010;303(14):1410-8. Epub 2010/04/15.

63. Nauck MA. Incretin-based therapies for type 2 diabetes mellitus: properties, functions, and clinical implications. The American journal of medicine. 2011;124(1 Suppl):S3-18. Epub 2011/01/14.

64. Robert Koch Institut (RKI). Gesundheitsberichterstattung des Bundes - Heft 16 - Übergewicht und Adipositas. 2003. Adresse: http://www.gbe-bund.de/gbe10/owards.prc_show_pdf?p_id=8426&p_sprache=D. Aufgerufen am: 16.10.2013.

65. Hauner H, et al. Prävention und Therapie der Adipositas - Version 2007. 2007. Adresse: http://www.dge.de/pdf/ll/Adipositas-Leitlinie-2007.pdf. Aufgerufen am: 16.10.2013.

66. Moore LL, Visioni AJ, Qureshi MM, Bradlee ML, Ellison RC, D'Agostino R. Weight loss in overweight adults and the long-term risk of hypertension: the Framingham study. Archives of internal medicine. 2005;165(11):1298-303.

67. Feldstein AC, Nichols GA, Smith DH, Stevens VJ, Bachman K, Rosales AG, et al. Weight change in diabetes and glycemic and blood pressure control. Diabetes care. 2008;31(10):1960-5. Epub 2008/08/14.

68. Hubert HB, Feinleib M, McNamara PM, Castelli WP. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. Circulation. 1983;67(5):968-77. Epub 1983/05/01.

69. Daousi C, Casson IF, Gill GV, MacFarlane IA, Wilding JP, Pinkney JH. Prevalence of obesity in type 2 diabetes in secondary care: association with cardiovascular risk factors. Postgraduate medical journal. 2006;82(966):280-4. Epub 2006/04/07.

70. Anderson JW, Konz EC. Obesity and disease management: effects of weight loss on comorbid conditions. Obesity research. 2001;9 Suppl 4:326S-34S. Epub 2001/11/15.

71. Huang Z, Willett WC, Manson JE, Rosner B, Stampfer MJ, Speizer FE, et al. Body weight, weight change, and risk for hypertension in women. Annals of internal medicine. 1998;128(2):81-8. Epub 1998/01/24.

72. Flegal KM, Kit BK, Orpana H, Graubard BI. Association of all-cause mortality with overweight and obesity using standard body mass index categories: a systematic review and meta-analysis. JAMA : the journal of the American Medical Association. 2013;309(1):71-82. Epub 2013/01/03.

73. Tobias DK, Pan A, Jackson CL, O'Reilly EJ, Ding EL, Willett WC, et al. Body-mass index and mortality among adults with incident type 2 diabetes. The New England journal of medicine. 2014;370(3):233-44. Epub 2014/01/17.

74. Franz MJ, Powers MA, Leontos C, Holzmeister LA, Kulkarni K, Monk A, et al. The evidence for medical nutrition therapy for type 1 and type 2 diabetes in adults. Journal of the American Dietetic Association. 2010;110(12):1852-89. Epub 2010/11/30.

75. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Type 2 Diabetes: National Clinical Guideline for Management in Primary and Secondary Care (Update). London 2008.

76. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012): The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts) * Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). European heart journal. 2012;33(13):1635-701. Epub 2012/05/05.

77. National Health and Medical Research Council (NHMRC). Clinical practice guidelines for the management of overweight and obesity in adults, adolescents and children in Australia. Melbourne: National Health and Medical Research Council. 2013. Adresse: http://www.nhmrc.gov.au/_files_nhmrc/publications/attachments/n57_obesity_guidelines_131003.pdf. Aufgerufen am: 20.11.2013.

78. Puhl R, Brownell KD. Bias, discrimination, and obesity. Obesity research. 2001;9(12):788-805. Epub 2001/12/18.

79. Tomiyama AJ. Weight stigma is stressful. A review of evidence for the Cyclic Obesity/Weight-Based Stigma model. Appetite. 2014;82:8-15. Epub 2014/07/06.

80. Sikorski C, Luppa M, Brahler E, Konig HH, Riedel-Heller SG. Obese children, adults and senior citizens in the eyes of the general public: results of a representative study on stigma and causation of obesity. PloS one. 2012;7(10):e46924. Epub 2012/10/17.

81. Universität Tübingen. Übergewicht bringt berufliche Nachteile. 2012.

82. Han TS, Tijhuis MA, Lean ME, Seidell JC. Quality of life in relation to overweight and body fat distribution. American journal of public health. 1998;88(12):1814-20. Epub 1998/12/08.

83. Mansur RB, Brietzke E, McIntyre RS. Is there a "metabolic-mood syndrome"? A review of the relationship between obesity and mood disorders. Neuroscience and biobehavioral reviews. 2015. Epub 2015/01/13.

84. Williamson DA, Rejeski J, Lang W, Van Dorsten B, Fabricatore AN, Toledo K, et al. Impact of a weight management program on health-related quality of life in overweight adults with type 2 diabetes. Archives of internal medicine. 2009;169(2):163-71.

85. Odegard PS, Capoccia K. Medication taking and diabetes: a systematic review of the literature. The Diabetes educator. 2007;33(6):1014-29; discussion 30-1. Epub 2007/12/07.

86. Porzsolt F, Clouth J, Deutschmann M, Hippler HJ. Preferences of diabetes patients and physicians: a feasibility study to identify the key indicators for appraisal of health care values. Health and quality of life outcomes. 2010;8:125.

87. World Health Organization (WHO). Constitution of the World Health Organization. Handbook of Basic Documents. 48: Geneva: Palais des Nations; 2014. S. 1-20.

88. Rubin RR, Peyrot M. Quality of life and diabetes. Diabetes/metabolism research and reviews. 1999;15(3):205-18. Epub 1999/08/10.

89. Donnelly LA, Morris AD, Evans JM, collaboration DM. Adherence to insulin and its association with glycaemic control in patients with type 2 diabetes. QJM. 2007;100(6):345-50. Epub 2007/05/17.

90. Krapek K, King K, Warren SS, George KG, Caputo DA, Mihelich K, et al. Medication adherence and associated hemoglobin A1c in type 2 diabetes. The Annals of pharmacotherapy. 2004;38(9):1357-62. Epub 2004/07/09.

91. Sokol MC, McGuigan KA, Verbrugge RR, Epstein RS. Impact of medication adherence on hospitalization risk and healthcare cost. Medical care. 2005;43(6):521-30. Epub 2005/05/24.

92. Saini SD, Schoenfeld P, Kaulback K, Dubinsky MC. Effect of medication dosing frequency on adherence in chronic diseases. The American journal of managed care. 2009;15(6):e22-33. Epub 2009/06/12.

93. Rubin RR. Adherence to pharmacologic therapy in patients with type 2 diabetes mellitus. The American journal of medicine. 2005;118 Suppl 5A:27S-34S. Epub 2005/04/27.

94. Larkin A, Hoffman C, Stevens A, Douglas A, Bloomgarden Z. Determinants of Adherence to Diabetes Treatment. Journal of diabetes. 2015. Epub 2015/01/08.

95. Vijan S, Hayward RA, Ronis DL, Hofer TP. Brief report: the burden of diabetes therapy: implications for the design of effective patient-centered treatment regimens. J Gen Intern Med. 2005;20(5):479-82. Epub 2005/06/21.

96. Rubin RR, Peyrot M, Kruger DF, Travis LB. Barriers to insulin injection therapy: patient and health care provider perspectives. The Diabetes educator. 2009;35(6):1014-22. Epub 2009/11/26.

97. Dushay J, Abrahamson MJ. Insulin therapy for type 2 diabetes: making it work. The Journal of family practice. 2010;59(4):E1-8. Epub 2010/04/20.

98. Claxton AJ, Cramer J, Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. Clinical therapeutics. 2001;23(8):1296-310. Epub 2001/09/18.

99. Rhee MK, Slocum W, Ziemer DC, Culler SD, Cook CB, El-Kebbi IM, et al. Patient adherence improves glycemic control. The Diabetes educator. 2005;31(2):240-50. Epub 2005/03/31.

100. Pollack MF, Purayidathil FW, Bolge SC, Williams SA. Patient-reported tolerability issues with oral antidiabetic agents: Associations with adherence; treatment satisfaction and health-related quality of life. Diabetes research and clinical practice. 2010;87(2):204-10. Epub 2009/12/29.

101. Evans M, McEwan P, O'Shea R, George L. A retrospective, case-note survey of type 2 diabetes patients prescribed incretin-based therapies in clinical practice. Diabetes therapy : research, treatment and education of diabetes and related disorders. 2013;4(1):27-40. Epub 2012/12/12.

102. Davies MJ, Gagliardino JJ, Gray LJ, Khunti K, Mohan V, Hughes R. Real-world factors affecting adherence to insulin therapy in patients with Type 1 or Type 2 diabetes mellitus: a systematic review. Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association. 2013;30(5):512-24. Epub 2013/01/18.

103. Berthold HK, Gouni-Berthold I, Bestehorn KP, Bohm M, Krone W. Physician gender is associated with the quality of type 2 diabetes care. Journal of internal medicine. 2008;264(4):340-50. Epub 2008/04/10.

104. International Diabetes Federation (IDF). IDF Diabetes Atlas 6th Edition - Estimates. 2013. Adresse: https://www.idf.org/sites/default/files/6th%20Edition%20Estimates%202013_2035_0.xls. Aufgerufen am: 21.01.2015.

105. Schulze M, Rathmann W, Giani G, Joost H-G. Diabetesprävalenz - Verlässliche Schätzungen stehen noch aus. Deutsches Ärzteblatt. 2010;107(36):A 1694-6.

106. Meisinger C, Doring A, Heier M, Thorand B, Lowel H. Type 2 diabetes mellitus in Augsburg--an epidemiological overview. Gesundheitswesen. 2005;67 Suppl 1:S103-9. Epub 2005/07/21.

107. Michaelis D, Jutzi E. Epidemiologie des Diabetes mellitus in der Bevölkerung der ehemaligen DDR: Alters- und geschlechtsspezifische Inzidenz- und Prävalenztrends im Zeitraum 1960-1987. Zeitschrift für Klinische Medizin. 1991;46(1):59-64.

108. Hauner H, von Ferber L, Koster I. [Estimation of the incidence of diabetes in the Federal Republic of Germany based on insurance data. A secondary data analysis of a representative random sample of locally insured persons in the city of Dortmund]. Dtsch Med Wochenschr. 1992;117(17):645-50. Epub 1992/04/24. Schatzung der Diabeteshaufigkeit in der Bundesrepublik Deutschland anhand von Krankenkassendaten. Sekundardatenanalyse einer reprasentativen Stichprobe AOK-Versicherter der Stadt Dortmund.

109. Thefeld W. [Prevalence of diabetes mellitus in the adult German population]. Gesundheitswesen. 1999;61 Spec No:S85-9. Epub 2000/03/22. Pravalenz des Diabetes mellitus in der erwachsenen Bevolkerung Deutschlands.

110. Hauner H, Koster I, von Ferber L. [Prevalence of diabetes mellitus in Germany 1998-2001. Secondary data analysis of a health insurance sample of the AOK in Hesse/KV in Hesse]. Dtsch Med Wochenschr. 2003;128(50):2632-7. Epub 2003/12/16. Pravalenz des Diabetes mellitus in Deutschland 1998-2001. Sekundardatenanalyse einer Versichertenstichprobe der AOK Hessen/KV Hessen.

111. Frese T, Sandholzer H, Voigt S, Voigt R. Epidemiology of Diabetes Mellitus in German General Practitioners ' Consultation – Results of the SESAM 2-study.

Experimental and clinical endocrinology & diabetes : official journal, German Society of Endocrinology [and] German Diabetes Association. 2008(116):326-8.

112. Rathmann W, Haastert B, Icks A, Lowel H, Meisinger C, Holle R, et al. High prevalence of undiagnosed diabetes mellitus in Southern Germany: target populations for efficient screening. The KORA survey 2000. Diabetologia. 2003;46(2):182-9. Epub 2003/03/11.

113. Lehnert H, Wittchen HU, Pittrow D, Bramlage P, Kirch W, Bohler S, et al. [Prevalence and pharmacotherapy of diabetes mellitus in primary care]. Dtsch Med Wochenschr. 2005;130(7):323-8. Epub 2005/02/16. Pravalenz und Pharmakotherapie des Diabetes mellitus in der primararztlichen Versorgung.

114. Robert Koch Institut (RKI). GBE kompakt - Diabetes mellitus in Deutschland. 2011. Adresse: http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsK/2011_3_diabetes.pdf?__blob=publicationFile. Aufgerufen am: 22.11.2013.

115. Wittchen HU, Glaesmer H, Marz W, Stalla G, Lehnert H, Zeiher AM, et al. Cardiovascular risk factors in primary care: methods and baseline prevalence rates--the DETECT program. Current medical research and opinion. 2005;21(4):619-30. Epub 2005/05/19.

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

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

118. Hauner H, Hanisch J, Bramlage P, Steinhagen-Thiessen E, Schunkert H, Jockel KH, et al. Prevalence of undiagnosed Type-2-diabetes mellitus and impaired fasting glucose in German primary care: data from the German Metabolic and Cardiovascular Risk Project (GEMCAS). Experimental and clinical endocrinology & diabetes : official journal, German Society of Endocrinology [and] German Diabetes Association. 2008;116(1):18-25. Epub 2007/10/11.

119. diabetesDE - Deutsche Diabetes Hilfe. Deutscher Gesundheitsbericht - Diabetes 2011. 2011. Adresse: http://profi.diabetesde.org/fileadmin/users/Patientenseite/PDFs_und_TEXTE/Infomate

rial/Gesundheitsbericht_2011_Imprimatur_20_10_2010.pdf. Aufgerufen am: 31.10.2013.

120. Meisinger C, Strassburger K, Heier M, Thorand B, Baumeister SE, Giani G, et al. Prevalence of undiagnosed diabetes and impaired glucose regulation in 35-59-year-old individuals in Southern Germany: the KORA F4 Study. Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association. 2010;27(3):360-2. Epub 2010/06/12.

121. Schipf S, Werner A, Tamayo T, Holle R, Schunk M, Maier W, et al. Regional differences in the prevalence of known type 2 diabetes mellitus in 45-74 years old individuals: Results from six population-based studies in Germany (DIAB-CORE Consortium). Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association. 2012. Epub 2012/01/18.

122. Hoffmann F, Icks A. Diabetes prevalence based on health insurance claims: large differences between companies. Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association. 2011;28(8):919-23. Epub 2011/03/25.

123. Robert Koch Institut (RKI). Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes - Daten und Fakten: Ergebnisse der Studie » Gesundheit in Deutschland aktuell 2009«. Gesundheitsberichterstattung des Bundes [Internet]. 2011. Adresse: http://www.gbe-bund.de/gbe10/owards.prc_show_pdf?p_id=13126&p_sprache=D. Aufgerufen am: 16.10.2013.

124. Heidemann C, Du Y, Schubert I, Rathmann W, Scheidt-Nave C. [Prevalence and temporal trend of known diabetes mellitus: results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1)]. Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz. 2013;56(5-6):668-77. Epub 2013/05/25. Pravalenz und zeitliche Entwicklung des bekannten Diabetes mellitus: Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1).

125. Robert Koch Institut (RKI). Gesundheitsberichterstattung des Bundes - Heft 24 - Diabetes mellitus. Gesundheitsberichterstattung des Bundes [Internet]. 2005. Adresse: http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsT/diabetes_mellitus.pdf?__blob=publicationFile. Aufgerufen am: 16.10.2013.

126. Scherbaum WA, Dicken HD, Verheyen F, Baehring T. Nachweis eines bisher unerkannten Diabetes mellitus Typ 2 mittels Risikofragebogen. Effizienz beim allgemeinen Populations-Screening. Dtsch Med Wochenschr. 2006;131(40):2208-12. Epub 2006/10/06.

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

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

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

130. Chantelau E, Abholz H-H. Was ist gesichert in der Therapie des Typ-2-Diabetikers? Ein aktuelle Überblick in vier Teilen. Teil II: Epidemiologischen Daten aus Deutschland. Z Allg Med. 2001;77:455-9.

131. Rathmann W, Strassburger K, Heier M, Holle R, Thorand B, Giani G, et al. Incidence of Type 2 diabetes in the elderly German population and the effect of clinical and lifestyle risk factors: KORA S4/F4 cohort study. Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association. 2009;26(12):1212-9. Epub 2009/12/17.

132. diabetesDE. Deutscher Gesundheitsbericht. Diabetes 2012. 2011. Adresse: http://www.diabetesde.org/fileadmin/users/Patientenseite/PDFs_und_TEXTE/Infomaterial/Gesundheitsbericht_2012.pdf. Aufgerufen am: 21.01.2015.

133. Füeßl HS. Der "Big Bang" im Gesundheitssystem. MMW-Fortschr Med. 2006;148(21):27.

134. Köster I, von Ferber L, Hauner H. Die Kosten des Diabetes mellitus - Ergebnisse der KoDiM-Studie. 2005. Adresse: http://www.pmvforschungsgruppe.de/pdf/02_forschung/a_ergebnis_kodim.pdf. Aufgerufen am: 16.10.2013.

135. Ärztezeitung. OECD schlägt Diabetes-Alarm. 2012. Adresse: http://www.aerztezeitung.de/extras/druckansicht/?sid=812443&pid=820489. Aufgerufen am: 16.10.2013.

136. Robert Koch Institut (RKI). Diabetes mellitus. Faktenblatt zu GEDA 2012: Ergebnisse der Studie »Gesundheit in Deutschland aktuell 2012«. RKI, Berlin www.rki.de/geda (Stand: 25.10.2014). 2014.

137. Rathmann W, Tamayo T. Verbreitung des Typ-2-Diabetes in Deutschland. 2012. Adresse: http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Ueber_uns/Geschaeftsbericht/S_34-35_Verbreitung_Typ_2_Diabetes_online_Fassung.pdf. Aufgerufen am: 16.10.2013.

138. Sanofi-aventis groupe. Fachinformation Lyxumia® 20 Mikrogramm Injektionslösung (Stand: September 2013). 2013.

139. Janssen-Cilag International NV. Fachinformation Invokana® 100 mg Filmtabletten / Invokana® 300 mg Filmtabletten (Stand: November 2013). 2013.

140. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Canagliflozin. Vom 4. September 2014. 2014. Adresse: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2061/2014-09-04_AM-RL-XII_Canagliflozin_2014-03-15-D-101.pdf. Aufgerufen am: 05.11.2014.

141. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Lixisenatid. 2013. Adresse: http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1806/2013-09-05_AM-RL-XII_Lixisenatid_BAnz.pdf. Aufgerufen am: 25.02.2014.

142. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung im Jahresdurchschnitt. Gliederungsmerkmale: Jahre, Region, Alter, Geschlecht, Nationalität. . 2013. Adresse: http://www.gbe-bund.de. Aufgerufen am: 11.11.2014.

143. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Gesetzliche Krankenversicherung. Kennzahlen und Faustformeln. 2012. Adresse: http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/Kennzahlen_und_Faustformeln_GKV_2001-2012_120903.pdf. Aufgerufen am: 11.11.2014.

144. Janssen-Cilag GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Canagliflozin (Invokana® 100 / 300 mg Filmtabletten). Modul 3B. 2014. Adresse:

https://www.g-ba.de/downloads/92-975-468/2014-02-19_Modul3B_Canagliflozin.pdf. Aufgerufen am: 05.11.2014.

145. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Lixisenatid (Lyxumia®). Modul 3A. 2013. Adresse: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-238/2013-03-14_Modul3A_Lixisenatid.pdf. Aufgerufen am: 06.11.2014.

146. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Dapagliflozin. 2013. Adresse: http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1730/2013-06-06_AM-RL-XII_Dapagliflozin_BAnz.pdf. Aufgerufen am: 16.10.2013.

147. Bundesministerium der Justiz (BMJ). Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Linagliptin. 2012. Adresse: http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1472/2012-03-29_AM-RL-XII_Linagliptin_BAnz.pdf. Aufgerufen am: 16.10.2013.

148. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Linagliptin. 2013. Adresse: http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1654/2013-02-21_AM-RL-XII_Linagliptin_BAnz.pdf. Aufgerufen am: 25.02.2014.

149. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Dapagliflozin/Metformin. 2014. Adresse: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2043/2014-08-07_AM-RL-XII_Dapagliflozin_Metformin_2014-02-15-D-097.pdf. Aufgerufen am: 08.08.2014.

150. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Saxagliptin/Metformin. 2013. Adresse: http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1705/2013-05-02_AM-RL-XII_Saxagliptin%20Metformin_BAnz.pdf. Aufgerufen am: 16.10.2013.

151. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Sitagliptin. 2013. Adresse: http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1822/2013-10-01_AM-RL-XII_Sitagliptin_BAnz.pdf. Aufgerufen am: 19.11.2013.

152. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V -Saxagliptin 2013. Adresse: http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1825/2013-10-01_AM-RL-XII_Saxagliptin_BAnz.pdf. Aufgerufen am: 25.02.2014.

153. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V-Sitagliptin/Metformin. 2013. Adresse: http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1823/2013-10-01_AM-RL-XII_Sitagliptin-Metformin_BAnz.pdf. Aufgerufen am: 25.02.2014.

154. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Vildagliptin. 2013. Adresse: http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1824/2013-10-01_AM-RL-XII_Vildagliptin_BAnz.pdf. Aufgerufen am: 25.02.2014.

155. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Vildagliptin/Metformin. 2013. Adresse: http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1826/2013-10-01_AM-RL-XII_Vildagliptin-Metformin_BAnz.pdf. Aufgerufen am: 25.02.2014.

156. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Saxagliptin/Metformin (neues Anwendungsgebiet). 2013. Adresse: http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1827/2013-10-01_AM-RL-XII_Saxagliptin-Metformin_nAWG_BAnz.pdf. Aufgerufen am: 25.02.2014.

157. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Linagliptin (neues Anwendungsgebiet). 2013. Adresse: http://www.g-

ba.de/downloads/39-261-1713/2013-05-16_AM-RL-XII_Linagliptin-neues-AWG_BAnz.pdf. Aufgerufen am: 25.02.2014.

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, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient und für die GKV insgesamt mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

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

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-3 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 bewertendes Arzneimittel: Insulin degludec/Liraglutid + OAD				
Insulin degludec/Liraglutid	gesamte Zielpopulation	kontinuierlich, 1-mal täglich	kontinuierlich	365
Metformin	gesamte Zielpopulation	kontinuierlich, 2- bis 3-mal täglich	kontinuierlich	365
Glibenclamid	gesamte Zielpopulation	kontinuierlich, 1- bis 2-mal täglich	kontinuierlich	365
Glimepirid	gesamte Zielpopulation	kontinuierlich, 1-mal täglich	kontinuierlich	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Humaninsulin + Metformin				
Humaninsulin (NPH-Insulin)	gesamte Zielpopulation	kontinuierlich, 1- bis 2-mal täglich	kontinuierlich	365
Metformin	gesamte Zielpopulation	kontinuierlich, 2- bis 3-mal täglich	kontinuierlich	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Humaninsulin (wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet ist)				
Humaninsulin (Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin)	gesamte Zielpopulation	kontinuierlich, 1- bis 2-mal täglich	kontinuierlich	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Intensivierte konventionelle Insulintherapie (im Rahmen einer ICT ist eine zusätzliche Metformin-Gabe nicht regelhaft indiziert)				
Humaninsulin (NPH-Insulin)	Patienten im TAWG A2, die eine alleinige Insulintherapie und kein Metformin erhalten	kontinuierlich, 1- bis 2-mal täglich	kontinuierlich	365
Humaninsulin (Bolusinsulin)	Patienten im TAWG A2, die eine alleinige Insulintherapie und kein Metformin erhalten	kontinuierlich, 3-mal täglich	kontinuierlich	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.				
ICT: Intensivierte konventionelle Therapie; NPH: Neutral Protamin Hagedorn; OAD: Orale Antidiabetika; TAWG: Teilanwendungsgebiet				

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

Die meisten Angaben orientieren sich an der Fachinformation von Insulin degludec/Liraglutid [1] und an aktuellen Beschlüssen des G-BA, die zu Nutzenbewertungen für andere Antidiabetika vorliegen [2-4].

Die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie „Humaninsulin plus ggf. Metformin (Im Rahmen einer ICT ist eine zusätzliche Metformin-Gabe nicht regelhaft indiziert)“ [5] schließt mehrere mögliche Insulintherapieregime ein, wie z. B. eine konventionelle Therapie (CT), eine intensivierte konventionelle Therapie (ICT), eine intensivierte konventionelle Therapie plus Metformin (ICT + Met) oder eine basalunterstütze orale Therapie (BOT).

Für die Berechnung der Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapien werden

- Humaninsulin (NPH-Insulin) in Kombination mit Metformin (Teilanwendungsgebiete A1 und A2),
- Humaninsulin im Rahmen einer CT (Mischinsulin), wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet ist (Teilanwendungsgebiete A1 und A2) und
- Humaninsulin (NPH-Insulin in Kombination mit einem Bolusinsulin) im Rahmen einer ICT (im Rahmen einer ICT ist eine zusätzliche Metformin-Gabe nicht regelhaft indiziert) (nur Teilanwendungsgebiet A2)

herangezogen. Die Therapiealternative „ICT + Metformin“ wird im Therapiealltag nicht regelhaft angewendet und wird daher in der Kostenbetrachtung nicht separt dargestellt. Die Kosten für eine ICT und für Metformin können der Tabelle entnommen werden (siehe Tabelle 3-O). Dies deckt die vom G-BA im Beratungsgespräch genannten zweckmäßigen Vergleichstherapien des jeweiligen Teilanwendungsgebiets ab [5].

„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“ [6, 7]. In der Tabelle 3-3 ist der Behandlungsmodus als „kontinuierlich, 1-2 x täglich“ dargestellt, auch wenn die Applikationshäufigkeit bei den einzelnen Patienten abweichen kann [6, 7]. „Der basale Insulin-Tagesbedarf liegt in der Regel bei 40-60 % des Insulin-Tagesbedarfs, der restliche Bedarf wird entsprechend über mahlzeitabhängiges Bolusinsulin gedeckt. Bei der Berechnung des Bolusinsulin-Verbrauchs wird von drei Hauptmahlzeiten ausgegangen“ [8] (bzw. [9, 10]).

In Anlehnung an den G-BA Beschluss zu Tresiba® [3, 8] beschränkt sich die Darstellung der OAD hier und in den nachfolgenden Tabellen auf Metformin und Sulfonylharnstoffe (Glibenclamid und Glimepirid): „Beispielhaft für die Kombination mit einem oralen Antidiabetikum ist die Kombination mit Metformin genannt, für die Kombination mit mehreren ora-

len Antidiabetika wird exemplarisch die Kombination mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) aufgeführt“ [3, 8]. Die Darstellung der Kosten für die Kombinationen betrachteter Arzneimittel mit Sulfonylharnstoffen (Glibenclamid/Glimepirid) erfolgt unter dem Gesichtspunkt, dass, gemäß NVL [11], Metformin das vorzuziehende OAD darstellt und daher eine Therapie mit Sulfonylharnstoffen nur in Betracht kommt, wenn eine Therapie mit Metformin für den Patienten nicht geeignet ist.

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 bewertendes Arzneimittel: Insulin degludec/Liraglutid + OAD			
Insulin degludec/Liraglutid	gesamte Zielpopulation	kontinuierlich, 1-mal täglich	365
Metformin	gesamte Zielpopulation	kontinuierlich, 2- bis 3-mal täglich	365
Glibenclamid	gesamte Zielpopulation	kontinuierlich, 1- bis 2-mal täglich	365
Glimepirid	gesamte Zielpopulation	kontinuierlich, 1-mal täglich	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Humaninsulin + Metformin			
Humaninsulin (NPH-Insulin)	gesamte Zielpopulation	kontinuierlich, 1- bis 2-mal täglich	365
Metformin	gesamte Zielpopulation	kontinuierlich, 2- bis 3-mal täglich	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Humaninsulin (wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet ist)			
Humaninsulin (Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin))	gesamte Zielpopulation	kontinuierlich, 1- bis 2-mal täglich	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Intensivierte konventionelle Insulintherapie (im Rahmen einer ICT ist eine zusätzliche Metformin-Gabe nicht regelhaft indiziert)			
Humaninsulin (NPH-Insulin)	Patienten im TAWG A2, die eine alleinige Insulintherapie und kein Metformin erhalten	kontinuierlich, 1- bis 2-mal täglich	365
Humaninsulin (Bolusinsulin)	Patienten im TAWG A2, die eine alleinige Insulintherapie und kein Metformin erhalten	kontinuierlich, 3-mal 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.			
ICT: Intensivierte konventionelle Therapie; NPH: Neutral Protamin Hagedorn; OAD: Orale Antidiabetika; TAWG: Teilanwendungsgebiet			

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 zugrunde liegende Maßeinheit der jeweiligen DDD (z. B. 10 mg) anzugeben. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-5: 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 nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)**
Zu bewertendes Arzneimittel: Insulin degludec/Liraglutid + OAD				
Insulin degludec/Liraglutid	Patienten im TAWG A1	365	10 – 50 Dosisschritte [a]	10 x 365 = 3.650 Dosisschritte bis 50 x 365 = 18.250 Dosisschritte
Insulin degludec/Liraglutid	Patienten im TAWG A2	365	16 – 50 Dosisschritte [a]	16 x 365 = 5.840 Dosisschritte bis 50 x 365 = 18.250 Dosisschritte
Metformin	gesamte Zielpopulation	365	DDD: 2.000 mg	2.000 mg x 365 = 730.000 mg
Glibenclamid	gesamte Zielpopulation	365	DDD: 7 mg [4]	7 mg x 365 = 2.555 mg
Glimepirid	gesamte Zielpopulation	365	DDD: 2 mg	2 mg x 365 = 730 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Humaninsulin + Metformin				
Humaninsulin (NPH-Insulin)	gesamte Zielpopulation	365	DDD: 40 I.E.	40 I.E. x 365 = 14.600 I.E.
Metformin	gesamte Zielpopulation	365	DDD: 2.000 mg	2.000 mg x 365 = 730.000 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Humaninsulin (wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet ist)				
Humaninsulin (Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin))	gesamte Zielpopulation	365	DDD: 40 I.E.	40 I.E. x 365 = 14.600 I.E.
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Intensivierte konventionelle Insulintherapie (im Rahmen einer ICT ist eine zusätzliche Metformin-Gabe nicht regelhaft indiziert)				
Humaninsulin (NPH-Insulin)	Patienten im TAWG A2, die eine alleinige Insulintherapie und kein	365	DDD: 40 I.E. [b]	40 I.E. x 365 = 14.600 I.E.

[4] Die DDD Angabe bezieht sich auf mikrokristalline Substanz

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 nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)**
	Metformin erhalten			
Humaninsulin (Bolusinsulin)	Patienten im TAWG A2, die eine alleinige Insulintherapie und kein Metformin erhalten	365	DDD: 40 I.E.[b]	40 I.E. x 365 = 14.600 I.E.

a: Die Verabreichung von Insulin degludec/Liraglutid erfolgt in sogenannten Dosisschritten. Ein Dosisschritt enthält die fixe Kombination von 1 Einheit Insulin degludec und 0,036 mg Liraglutid.

b: Bei alleiniger Betrachtung von DDDs bleibt die Aufteilung des täglichen Insulinbedarfs auf Basal- und Bolusinsulin unberücksichtigt. Die Berücksichtigung dieser Aufteilung des Insulinverbrauchs im Rahmen einer ICT erfolgt im folgenden Abschnitt (siehe ab Tabelle 3-N)

DDD: Defined Daily Dose; ICT: Intensivierte konventionelle Therapie; I.E.: Internationale Einheit; NPH: Neutral Protamin Hagedorn; OAD: Orale Antidiabetika; TAWG: Teilanwendungsgebiet

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-5 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Die Defined Daily Doses (DDD) der jeweiligen Arzneimittel aus Tabelle 3-5 wurden dem Anatomisch-Therapeutisch-Chemische (ATC)-Index des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) entnommen [12]. Der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient ergibt sich aufgrund der täglichen Anwendung der Arzneimittel durch Multiplikation mit 365.

Für Insulin degludec/Liraglutid gibt es derzeit noch keine festgelegte DDD. Um den Jahresverbrauch an Insulin degludec/Liraglutid darstellen zu können, werden die Dosierungsempfehlungen der Fachinformation [1] herangezogen: Diese empfiehlt zur Eskalation einer OAD-Therapie (Teilanwendungsgebiet A1) eine anfängliche Dosierung in Höhe von 10 Dosisschritten, bei der Umstellung von Basalinsulin (Teilanwendungsgebiet A2) eine anfängliche Dosierung in Höhe von 16 Dosisschritten. In beiden Fällen beträgt die Tageshöchstdosis 50 Dosisschritte.

Auch für die weiteren betrachteten Arzneimittel wird nachfolgend der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient anhand der Fachinformationen ermittelt (Tabelle 3-N). Die Darstellung

des Verbrauchs anhand der Spannen (minimale-maximale Dosierung) ermöglicht eine realitätsnahe Abschätzung der entstehenden Verbräuche und Kosten.

Unter Insulin degludec/Liraglutid kann nach Versagen einer OAD-Therapie von einem geringeren Insulinbedarf im Vergleich zu einer alleinigen Insulintherapie ausgegangen werden [1]. Für Patienten ist dies mit einem geringeren Risiko für Hypoglykämien sowie für eine unerwünschte Gewichtszunahme assoziiert. Der erwartete reduzierte Insulinverbrauch für Insulin degludec/Liraglutid bleibt bei der nachfolgenden Betrachtung des Arzneimittelverbrauchs unberücksichtigt.

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne)** (basierend auf den Angaben der Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel: Insulin degludec/Liraglutid + OAD	
Insulin degludec/Liraglutid (TAWG A1)	10 – 50 Dosisschritte x 365 = 3.650 - 18.250 Dosisschritte
Insulin degludec/Liraglutid (TAWG A2)	16 – 50 Dosisschritte x 365 = 5.840 - 18.250 Dosisschritte
Metformin	1 - 3 g/Tag x 365 = 365-1.095 g/Jahr
Glibenclamid	1,75 - 10,5 mg/Tag x 365 = 638,75 - 3.832,5 mg/Jahr
Glimepirid	1 - 6 mg/Tag x 365 = 365 - 2.190 mg/Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Humaninsulin + Metformin	
Humaninsulin (NPH-Insulin)	0,5 - 1 I.E./kg/Tag x 90 kg x 365 = 16.425 - 32.850 I.E./Jahr
Metformin	1 - 3 g/Tag x 365 = 365-1.095 g/Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Humaninsulin (wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet ist)	
Humaninsulin (Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin))	0,5 - 1 I.E./kg/Tag x 90 kg x 365 = 16.425 - 32.850 I.E./Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Intensivierte konventionelle Insulintherapie (im Rahmen einer ICT ist eine zusätzliche Metformin-Gabe nicht regelhaft indiziert)	
Humaninsulin (NPH-Insulin)	(40 - 60 %) x 0,5 - 1 I.E./kg/Tag x 90 kg x 365 = 6.570 I.E. - 19.710 I.E.
Humaninsulin (Bolusinsulin)	(40 - 60 %) x 0,5 - 1 I.E./kg/Tag x 90 kg x 365 = 6.570 I.E. - 19.710 I.E.
ICT: Intensivierte konventionelle Therapie; I.E.: Internationale Einheit; NPH: Neutral Protamin Hagedorn; OAD: Orale Antidiabetika; TAWG: Teilanwendungsgebiet	

Laut Fachinformation von Insulin degludec/Liraglutid [1] beträgt die empfohlene anfängliche Dosis bei Zusatz zu oralen blutzuckersenkenden Arzneimitteln 10 Dosisschritte pro Tag, bei

der Umstellung von einer Basalinsulintherapie 16 Dosisschritte pro Tag. Die maximal zugelassene Dosis Insulin degludec/Liraglutid beträgt unabhängig von der vorangegangenen Therapie 50 Dosisschritte. Daraus ergibt sich ein Bedarf an Insulin degludec/Liraglutid zwischen 3.650 und 18.250 Dosisschritten/Jahr pro Patient im Teilanwendungsgebiet A1 und zwischen 5.840 und 18.250 Dosisschritten/Jahr pro Patient im Teilanwendungsgebiet A2.

Laut Fachinformation von Humaninsulin variiert der durchschnittliche Insulinbedarf an Humaninsulin zwischen 0,5 internationalen Einheiten (I.E.)/kg/Tag und 1,0 I.E./kg/Tag [13].

Das durchschnittliche Körpergewicht eines Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 lässt sich anhand der Evaluationsberichte des Disease Management Programms (DMP) Diabetes mellitus Typ 2 der AOK ermitteln [14]. Laut Angaben des Bundesversicherungsamtes sind etwa 3,7 Millionen Patienten in einem DMP für Diabetes mellitus Typ 2 eingeschrieben, was ca. 80 % aller an Diabetes mellitus Typ 2 erkrankten GKV-Patienten entspricht [15, 16]. Ein Selektionsbias, bei dem tendenziell gesündere Patienten in solchen DMP aufzufinden wären, ist nicht gegeben [17, 18]. Somit stellen die DMP-Daten eine repräsentative Datenbasis für deutsche Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 dar.

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

- Für das Berichtshalbjahr 2012/1 wurde ein durchschnittlicher BMI in Höhe von 31,2 kg/m² ermittelt[5] [14].
- Zur gleichen Zeit betrug das mittlere Alter der DMP-Teilnehmer 64,3 Jahre [14].
- Laut Gesundheitsberichterstattung des Bundes lag die durchschnittliche Körpergröße für Personen mit einem Alter zwischen 60 und unter 65 Jahren bzw. zwischen 65 und unter 70 Jahren im Jahr 2013 bei 1,7 m[6] [19].

Aus diesen Angaben lässt sich errechnen, dass das Durchschnittsgewicht eines Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 bei ca. 90 kg[7] lag. Daraus ergibt sich ein durchschnittlicher Insulinbedarf an Humaninsulin (NPH-Insulin bzw. Mischinsulin) zwischen 16.425 I.E./Jahr und 32.850 I.E./Jahr pro Patient.

Im Rahmen einer ICT teilt sich der tägliche Insulinbedarf auf Basal- und Bolusinsulin auf. „Der basale Insulin-Tagesbedarf liegt in der Regel bei 40 - 60 % des Insulin-Tagesbedarfs, der restliche Bedarf wird entsprechend über mahlzeitabhängiges Bolusinsulin gedeckt. Bei

[5] Die angegebenen Werte wurden auf 1 Dezimalstelle gerundet.
[6] Die aktuellsten hierfür zur Verfügung stehenden Daten betreffen das Jahr 2013. Es wird von keinem wesentlichen Einfluss auf das Gesamtergebnis aufgrund der unterschiedlichen Jahre (2013 für Körpergröße; 2012 für BMI/Alter) ausgegangen.
[7] 31,2 kg/m² x (1,7m)²=90,2 kg bzw. gerundet 90 kg.

der Berechnung des Bolusinsulin-Verbrauchs wird von drei Hauptmahlzeiten ausgegangen“ [8] (bzw. [9, 10]).

Die Verbräuche der berücksichtigten OAD werden entsprechend den Angaben der jeweiligen Fachinformation [20-22] bzw. aktueller G-BA Beschlüsse [2, 3] dargestellt.

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

Geben Sie in Tabelle 3-6 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-6: 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**
Zu bewertendes Arzneimittel: Insulin degludec/Liraglutid + OAD		
Insulin degludec/Liraglutid	305,25 € (Packung mit 5 Fertigpens zu je 3 ml*; 1.500 Dosisschritte)	287,19 €
Metformin	18,78 € (Festbetrag, 180 Stück, 1.000 mg)	17,01 €
Glibenclamid	14,93 € (Festbetrag, 180 Stück, 3,5 mg)	13,16 €
Glimepirid	16,87 € - 82,53 € (Festbeträge, 180 Stück, 1 mg – 6 mg)	15,10 € - 80,76 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Humaninsulin + Metformin		
Humaninsulin (NPH-Insulin)	89,64 € (Festbetrag, 100 I.E./ml, 3.000 I.E.)	87,87 €
Metformin	18,78 € (Festbetrag, 180 Stück, 1.000 mg)	17,01 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Humaninsulin (wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet ist)		
Humaninsulin (Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin))	89,64 € (Festbetrag, 100 I.E./ml, 3.000 I.E.)	87,87 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Intensivierte konventionelle Insulintherapie (im Rahmen einer ICT ist eine zusätzliche Metformin-Gabe nicht regelhaft indiziert)		
Humaninsulin (NPH-Insulin)	89,64 € (Festbetrag, 100 I.E./ml, 3.000 I.E.)	87,87 €
Humaninsulin (Bolusinsulin)	89,64 € (Festbetrag, 100 I.E./ml, 3.000 I.E.)	87,87 €

ICT: Intensivierte konventionelle Therapie; I.E.: Internationale Einheit; NPH: Neutral Protamin Hagedorn; OAD: Orale Antidiabetika

*1 ml Lösung enthält 100 Einheiten Insulin degludec und 3,6 mg Liraglutid; Ein Dosisschritt enthält 1 Einheit Insulin degludec und 0,036 mg Liraglutid. 1 Packung mit 5 Pens zu je 3 ml enthält 1.500 Dosisschritte.

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

Der Preis von Insulin degludec/Liraglutid (Xultophy®) beträgt 305,25 €. Die gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte umfassen den fixen Apothekenabschlag in Höhe von 1,77 € (§ 130 SGB V, Abs. 1) und den Rabatt des pharmazeutischen Unternehmers (§ 130a SGB V, Abs. 1a) in Höhe von 16,29 €. Daraus resultieren GKV-relevante Kosten in Höhe von 287,19 €.

Der Festbetrag von Humaninsulin und der betrachteten OAD wurde der Festbetragsliste des GKV-Spitzenverbands entnommen (Stand: 15.02.2015) [23]. Für die Berechnung der GKV-relevanten Kosten für Humaninsulin und OAD wurde der Festbetrag um den Apothekenab-

schlag in Höhe von 1,77 € gekürzt. Die Darstellung auf Basis des Festbetrags folgt der Vorgehensweise des G-BA bei vergleichbaren Fällen [2, 3].

Entsprechend vergleichbarer G-BA Beschlüsse [2, 3] werden für den Fall, dass eine Metformin-Therapie nicht geeignet ist, die Kosten einer CT mit Mischinsulin zugrunde gelegt. Für die ICT, die regelhaft kein Metformin beinhaltet [5], wird eine Kombination aus einem Basal- und einem Bolusinsulin betrachtet.

Die Darstellung der Kosten für die Kombinationen betrachteter Arzneimittel mit Sulfonylharnstoffen (Glibenclamid/Glimepirid) erfolgt unter dem Gesichtspunkt, dass, gemäß NVL [11], Metformin das vorzuziehende OAD darstellt und daher eine Therapie mit Sulfonylharnstoffen nur in Betracht kommt, wenn eine Therapie mit Metformin für den Patienten nicht geeignet ist.

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

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-7: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung**	**Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.**	**Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr**
Zu bewertendes Arzneimittel: Insulin degludec/Liraglutid + OAD				
-	-	-	-	-
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Humaninsulin + Metformin				
Humaninsulin (NPH-Insulin)	gesamte Zielpopulation	Einmalnadeln	1 pro Tag	365
		Lanzetten	1 pro Tag	365
		Blutzuckerteststreifen	1 pro Tag	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Humaninsulin (wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet ist)				
Humaninsulin (Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin))	gesamte Zielpopulation	Einmalnadeln	1 pro Tag	365
		Lanzetten	1 pro Tag	365
		Blutzuckerteststreifen	1 pro Tag	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Intensivierte konventionelle Insulintherapie (im Rahmen einer ICT ist eine zusätzliche Metformin-Gabe nicht regelhaft indiziert)				
Humaninsulin (NPH-Insulin + Bolusinsulin)	Patienten im TAWG A2, die eine alleinige Insulintherapie und kein Metformin erhalten	Einmalnadeln	4 pro Tag	1.460
		Lanzetten	4 pro Tag	1.460
		Blutzuckerteststreifen	4 pro Tag	1.460

ICT: Intensivierte konventionelle Therapie; NPH: Neutral Protamin Hagedorn; OAD: Orale Antidiabetika; TAWG: Teilanwendungsgebiet

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.

In Anlehnung an den G-BA Beschluss zu Tresiba® [3] werden für die Behandlung mit Humaninsulin zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in Form von Einmalnadeln angesetzt. Diese fallen nur im Falle einer 2-mal täglichen Gabe von „Humaninsulin (NPH-Insulin)“ gegenüber der 1-mal täglichen Gabe von Insulin degludec/Liraglutid an [3]. Gleiches gilt für die Anwendung eines Mischinsulins, wenn Metformin nicht geeignet ist, wobei hier in der Regel von 2 Injektionen pro Tag auszugehen ist [11]. Entsprechend werden für diese zweckmäßigen Vergleichstherapien jeweils eine Einmalnadel, eine Lanzette und ein Blutzuckerteststreifen pro Tag zusätzlich gegenüber Insulin degludec/Liraglutid angesetzt.

„Bei der Berechnung des Bolusinsulin-Verbrauchs wird von drei Hauptmahlzeiten ausgegangen“ [8]. In Verbindung mit dem bei der ICT eingesetzten Basalinsulin ergibt dies insgesamt 5 Insulininjektionen pro Tag bzw. gegenüber Insulin degludec/Liraglutid 4 zusätzlichen Insulininjektionen pro Tag.

“Regelhafte Laborleistungen, wie z.B. Blutbildbestimmungen, oder ärztliche Honorarleistungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf einer diabetologischen Behandlung hinausgehen, wurden nicht berücksichtigt“ [8] und führen im vorliegenden Fall nicht zu regelhaften Unterschieden zwischen Insulin degludec/Liraglutid und den zweckmäßigen Vergleichstherapien.

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

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**
Einmalnadeln	0,228 €
Lanzetten	0,019 €
Blutzuckerteststreifen	0,240 €

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

Die Kosten für Einmalnadeln entsprechen den Angaben im G-BA Beschluss zu Tresiba® (1 Packung mit 100 Einmalnadeln für 22,80 €) und entstammen der Lauer-Taxe [3].

Die Kosten für Lanzetten (1 Packung mit 200 Lanzetten für 3,80 €) und Blutzuckerteststreifen (1 Packung mit 50 Blutzuckerteststreifen für 12,00 €) entsprechen den Angaben im G-BA Beschluss zu Canagliflozin und entstammen der Lauer-Taxe [2].

Die 1-mal täglich zusätzliche Applikation von „Humaninsulin (NPH-Insulin)“ bzw. „Humaninsulin (Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin))“ im Vergleich zu Insulin degludec/Liraglutid ergibt pro Patient zusätzliche Jahreskosten in Höhe von 83,22 € für Einmalnadeln (= 0,228 € pro Einmalnadel x 365 Tage x 1 Applikation/Tag), 6,94 € für Lanzetten (= 0,019 € pro Lanzette x 365 Tage x 1 Applikation/Tag) und 87,60 € für Blutzuckerteststreifen (= 0,240 € pro Blutzuckerteststreifen x 365 Tage x 1 Applikation/Tag).

Der jährliche Verbrauch von Einmalnadeln, Lanzetten und Blutzuckerteststreifen bei der ICT errechnet sich analog (jeweils 4 zusätzliche Applikationen pro Tag im Vergleich zu Insulin degludec/Liraglutid).

Die hierzu berechneten Werte sind hier und nachfolgend mit 2 Dezimalstellen angegeben. Die weitere Berechnung (z. B. Multiplikation mit der Anzahl Patienten in der Zielpopulation für Tabelle 3-9) erfolgt mit nicht gerundeten Werten.

Geben Sie in Tabelle 3-9 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation pro Jahr sind, und zwar pro Patient sowie für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-7 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-8 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-1 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-2 (Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-9: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung**	**Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro**	**Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro**
Zu bewertendes Arzneimittel: Insulin degludec/Liraglutid + OAD				
-	-	-	-	-
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Humaninsulin + Metformin				
Teilanwendungsgebiet A1				
Humaninsulin (NPH-Insulin)	Patienten im TAWG A1	Einmalnadeln	83,22 €	48.434.040,00 € - 60.991.938,00 €
		Lanzetten	6,94 €	4.036.170,00 € - 5.082.661,50 €
		Blutzuckerteststreifen	87,60 €	50.983.200,00 € - 64.202.040,00 €
		Summe	**177,76 €**	**103.453.410,00 € - 130.276.639,50 €**
Teilanwendungsgebiet A2				
Humaninsulin (NPH-Insulin)	Patienten im TAWG A2	Einmalnadeln	83,22 €	14.155.722,00 € - 54.093.000,00 €
		Lanzetten	6,94 €	1.179.643,50 € - 4.507.750,00 €
		Blutzuckerteststreifen	87,60 €	14.900.760,00 € - 56.940.000,00 €
		Summe	**177,76 €**	**30.236.125,50 € - 115.540.750,00 €**
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Humaninsulin (wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet ist)				
Teilanwendungsgebiet A1				
Humaninsulin (Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin))	Patienten im TAWG A1, die eine alleinige Insulintherapie und kein Metformin erhalten	Einmalnadeln	83,22 €	48.434.040,00 € - 60.991.938,00 €
		Lanzetten	6,94 €	4.036.170,00 € - 5.082.661,50 €
		Blutzuckerteststreifen	87,60 €	50.983.200,00 € - 64.202.040,00 €
		Summe	**177,76 €**	**103.453.410,00 € - 130.276.639,50 €**
Teilanwendungsgebiet A2				
Humaninsulin (Konventionelle Insulin-	Patienten im TAWG A2, die eine	Einmalnadeln	83,22 €	14.155.722,00 € - 54.093.000,00 €

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
therapie (Mischinsulin))	alleinige Insulintherapie und kein Metformin erhalten	Lanzetten	6,94 €	1.179.643,50 € - 4.507.750,00 €
		Blutzuckerteststreifen	87,60 €	14.900.760,00 € - 56.940.000,00 €
		Summe	**177,76 €**	**30.236.125,50 € - 115.540.750,00 €**
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Intensivierte konventionelle Insulintherapie (im Rahmen einer ICT ist eine zusätzliche Metformin-Gabe nicht regelhaft indiziert)				
Teilanwendungsgebiet A2				
Humaninsulin (ICT (NPH-Insulin + Bolusinsulin))	Patienten im TAWG A2, die eine alleinige Insulintherapie und kein Metformin erhalten	Einmalnadeln	332,88 €	56.622.888,00 € - 216.372.000,00 €
		Lanzetten	27,74 €	4.718.574,00 € - 18.031.000,00 €
		Blutzuckerteststreifen	350,40 €	59.603.040,00 € - 227.760.000,00 €
		Summe	**711,02 €**	**120.944.502,00 € - 462.163.000,00 €**

ICT: Intensivierte konventionelle Therapie; NPH: Neutral Protamin Hagedorn; OAD: Orale Antidiabetika; TAWG: Teilanwendungsgebiet

Die Angaben der Zahlen in der erfolgt mit 2 Dezimalstellen, die Berechnung mit nicht gerundeten Werten.

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-10 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen Sie die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-1, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-2) aus. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Zur besseren Nachvollziehbarkeit der Jahrestherapiekosten in Tabelle 3-10 werden zunächst die jährlichen Arzneimittelkosten in Tabelle 3-O dargestellt:

Tabelle 3-O: Übersicht zur Berechnung der jährlichen Arzneimittelkosten für die GKV

Arzneimittel	**Jahresdurch-schnittsverbrauch (Tabelle 3-N)**	**Packungsinhalt (Tabelle 3-6)**	**Benötigte Packungen pro Jahr**	**GKV-Preis pro Packung (Tabelle 3-6)**	**GKV-relevante Arzneimittel-Kosten pro Jahr**
IDegLira (TAWG A1)	3.650 - 18.250 Dosisschritte	1.500 Dosisschritte	2,43 - 12,17	287,19 €	698,82 € - 3.494,12 €
IDegLira (TAWG A2)	5.840 - 18.250 Dosisschritte	1.500 Dosisschritte	3,89 - 12,17	287,19 €	1.118,12 € - 3.494,12 €
Metformin	365 g - 1.095 g	180 g	2,03 - 6,08	17,01 €	34,49 € - 103,48 €
Glibenclamid	638,75 mg - 3.832,50 mg	630 mg	1,01 - 6,08	13,16 €	13,34 € - 80,06 €
Glimepirid	365 mg - 2.190 mg	180 mg - 1.080 mg	2,03 - 2,03	15,10 € - 80,76 €	30,62 € - 163,76 €
Humaninsulin [a]	16.425 I.E. - 32.850 I.E.	3.000 I.E.	5,48 - 10,95	87,87 €	481,09 € - 962,18 €

IDegLira: Insulin degludec/Liraglutid; I.E.: Internationale Einheit

[a]: Der durchschnittliche Insulinverbrauch pro Tag ist im Rahmen der hier betrachteten Humaninsulin-Therapieformen (NPH-Insulin; Mischinsulin; NPH-Insulin + Bolusinsulin) in der Summe identisch bzw. führt zu den gleichen GKV-relevanten Arzneimittelkosten pro Jahr (siehe hierzu auch [3]). Auf eine komplexe Darstellung der unterschiedlichen Möglichkeiten der Aufteilung für Humaninsulin (NPH-Insulin + Bolusinsulin) wurde daher für diese Tabelle verzichtet.

Die Angabe zur benötigten Anzahl Packungen pro Jahr ist gerundet. Es wurde mit nicht gerundeten Werten gerechnet.

Die Jahrestherapiekosten ergeben sich durch Addition der jährlichen Arzneimittelkosten aus Tabelle 3-O und der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen aus Abschnitt 3.3.4.

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 bewertendes Arzneimittel: Insulin degludec/Liraglutid + OAD			
Teilanwendungsgebiet A1			
Insulin degludec/Liraglutid	Patienten im TAWG A1	698,82 € - 3.494,12 €	406.715.715 € - 2.560.841.475 €
Metformin	Patienten im TAWG A1	34,49 € - 103,48 €	20.074.635 € - 75.838.660 €
Insulin degludec/Liraglutid + Metformin	**Patienten im TAWG A1**	**733,32 € - 3.597,60 €**	**426.790.350 € - 2.636.680.135 €**
Insulin degludec/Liraglutid	Patienten im TAWG A1	698,82 € - 3.494,12 €	406.715.715 € - 2.560.841.475 €
Metformin	Patienten im TAWG A1	34,49 € - 103,48 €	20.074.635 € - 75.838.660 €
Glibenclamid	Patienten im TAWG A1	13,34 € - 80,06 €	7.765.497 € - 58.673.531 €
Insulin degludec/Liraglutid + Metformin + Glibenclamid	**Patienten im TAWG A1**	**746,66 € - 3.677,66 €**	**434.555.847 € - 2.695.353.666 €**
Insulin degludec/Liraglutid	Patienten im TAWG A1	698,82 € - 3.494,12 €	406.715.715 € - 2.560.841.475 €
Metformin	Patienten im TAWG A1	34,49 € - 103,48 €	20.074.635 € - 75.838.660 €
Glimepirid	Patienten im TAWG A1	30,62 € - 163,76 €	17.820.517 € - 120.022.147 €
Insulin degludec/Liraglutid + Metformin + Glimepirid	**Patienten im TAWG A1**	**763,94 € - 3.761,36 €**	**444.610.867 € - 2.756.702.282 €**
Teilanwendungsgebiet A2			
Insulin degludec/Liraglutid	Patienten im TAWG A2	1.118,12 € - 3.494,12 €	190.192.009 € - 2.271.178.822 €
Metformin	Patienten im TAWG A2	34,49 € - 103,48 €	5.867.174 € - 67.260.375 €
Insulin degludec/Liraglutid + Metformin	**Patienten im TAWG A2**	**1.152,61 € - 3.597,60 €**	**196.059.183 € - 2.338.439.197 €**
Insulin degludec/Liraglutid	Patienten im TAWG A2	1.118,12 € - 3.494,12 €	190.192.009 € - 2.271.178.822 €
Metformin	Patienten im TAWG A2	34,49 € - 103,48 €	5.867.174 € - 67.260.375 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro**	**Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro[a]**
Glibenclamid	Patienten im TAWG A2	13,34 € - 80,06 €	2.269.607 € - 52.036.833 €
Insulin degludec/Liraglutid + Metformin + Glibenclamid	**Patienten im TAWG A2**	**1.165,95 € - 3.677,66 €**	**198.328.789 € - 2.390.476.030 €**
Insulin degludec/Liraglutid	Patienten im TAWG A2	1.118,12 € - 3.494,12 €	190.192.009 € - 2.271.178.822 €
Metformin	Patienten im TAWG A2	34,49 € - 103,48 €	5.867.174 € - 67.260.375 €
Glimepirid	Patienten im TAWG A2	30,62 € - 163,76 €	5.208.368 € - 106.446.167 €
Insulin degludec/Liraglutid + Metformin + Glimepirid	**Patienten im TAWG A2**	**1.183,23 € - 3.761,36 €**	**201.267.550 € - 2.444.885.364 €**
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Humaninsulin + Metformin			
Teilanwendungsgebiet A1			
Humaninsulin (NPH-Insulin)	Patienten im TAWG A1	658,84 € - 1.139,93 €	383.446.772 € - 835.455.796 €
Metformin	Patienten im TAWG A1	34,49 € - 103,48 €	20.074.635 € - 75.838.660 €
Humaninsulin (NPH-Insulin) + Metformin	**Patienten im TAWG A1**	**693,34 € - 1.243,41 €**	**403.521.407 € - 911.294.456 €**
Teilanwendungsgebiet A2			
Humaninsulin (NPH-Insulin)	Patienten im TAWG A2	658,84 € - 1.139,93 €	112.069.237 € - 740.955.475 €
Metformin	Patienten im TAWG A2	34,49 € - 103,48 €	5.867.174 € - 67.260.375 €
Humaninsulin (NPH-Insulin) + Metformin	**Patienten im TAWG A2**	**693,34 € - 1.243,41 €**	**117.936.411 € - 808.215.850 €**
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Humaninsulin (wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet ist)			
Teilanwendungsgebiet A1			
Humaninsulin (Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin))	Patienten im TAWG A1, die eine alleinige Insulintherapie und kein Metformin erhalten	658,84 € - 1.139,93 €	383.446.772 € - 835.455.796 €
Teilanwendungsgebiet A2			
Humaninsulin (Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin))	Patienten im TAWG A2, die eine alleinige Insulintherapie und kein Metformin erhalten	658,84 € - 1.139,93 €	112.069.237 € - 740.955.475 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Intensivierte konventionelle Insulintherapie (im Rahmen einer ICT ist eine zusätzliche Metformin-Gabe nicht regelhaft indiziert)			

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro[a]
Teilanwendungsgebiet A2			
Humaninsulin (ICT (NPH-Insulin + Bolusinsulin))	Patienten im TAWG A2, die eine alleinige Insulintherapie und kein Metformin erhalten	1.192,11 € - 1.673,20 €	202.777.613 € - 1.087.577.725 €
a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-1, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-2 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.			
ICT: Intensivierte konventionelle Therapie; NPH: Neutral Protamin Hagedorn; OAD: Orale Antidiabetika; TAWG: Teilanwendungsgebiet Die „Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro“ wurden zur besseren Lesbarkeit ohne Dezimalstellen angegeben. Die Berechnung erfolgte mit nicht gerundeten Werten.			

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

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

3.3.6.1 Zu erwartende Versorgungsanteile

Bei Insulin degludec/Liraglutid handelt es sich um ein neuartiges Therapieprinzip, das bestehende Versorgungslücken bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 schließen soll. Um die zu erwartenden Versorgungsanteile mit Insulin degludec/Liraglutid behandelter Patienten zu quantifizieren, wurden entsprechende Schätzungen vorgenommen, die nachfolgend kurz erläutert werden.

Das Therapieprinzip von Insulin degludec/Liraglutid stellt insbesondere für Patienten, die in der Therapiekaskade des Diabetes mellitus Typ 2 bereits fortgeschritten sind, eine wichtige Therapiealternative dar. Gerade für diese fortgeschrittenen Patienten ist es von Bedeutung, neben dem Erreichen der notwendigen Blutzuckerkontrolle, Hypoglykämien und eine Gewichtszunahme zu vermeiden. Novo Nordisk nimmt hierfür an, dass die meisten in Frage kommenden Patienten Insulin degludec/Liraglutid nach einem Versagen ihrer Basalinsulin-Therapie erhalten (70 % nach Basalinsulinversagen (Teilanwendungsgebiet A2) vs. 30 % nach OAD-Versagen (Teilanwendungsgebiet A1)).

Insulin degludec/Liraglutid stellt insbesondere für diejenigen Patienten, die eine der oben genannten Therapien erhalten (sollen), eine bedeutsame Therapiealternative dar. Mit Insulin degludec/Liraglutid kann zum einen eine normnahe Blutzuckerkontrolle erreicht werden und zum anderen das Risiko für das Auftreten von Hypoglykämien und einer (weiteren) Gewichtszunahme reduziert werden. Gleichzeitig ist eine Verbesserung der Compliance durch die nur 1-mal tägliche Applikation zu erwarten.

Die Schätzung der Patientenzahlen basiert auf der Annahme, dass sich die Anzahl der Therapieoptionen für die Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 in den kommenden Jahren durch die erwarteten Einführungen weiterer Basalinsuline (Glargin U300, Biosimilar Glargin, Insulin Peglispro) sowie weiterer OAD (SGLT-2 Hemmer-Fixdosiskombinationen Dapagliflozin/Saxagliptin, Empagliflozin/Linagliptin und des 1-mal wöchentlich anzuwendenen DPP-IV Hemmers Omarigliptin) und einer weiteren Basalinsulin/GLP-1 Rezeptor-Agonisten-Fixdosiskombination (LixiLan) deutlich erhöhen wird.

Es ergeben sich die in Tabelle 3-P aufgeführten Patientenzahlen.

Tabelle 3-P: Geschätzte Anzahl Patienten, die Insulin degludec/Liraglutid in den nächsten 5 Jahren erhalten

Jahr	Anteil	2015	2016	2017	2018	2019
Geschätzte Anzahl Patienten, die Insulin degludec/Liraglutid in Kombination mit OAD erhalten	100 %	26.200	40.900	51.400	57.200	63.200
… wenn eine orale antidiabetische Therapie zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreicht (Teilanwendungsgebiet A1)	30 %	7.900	12.300	15.400	17.200	19.000
… wenn diese oralen Antidiabetika in Kombination mit Basalinsulin zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen (Teilanwendungsgebiet A2)	70 %	18.300	28.600	36.000	40.000	44.200
OAD: Orale Antidiabetika Die Angaben in der Tabelle wurden auf Hunderter gerundet.						

Aufgrund der Unsicherheiten bezüglich der zukünftigen Marktentwicklungen und -gegebenheiten kann die tatsächliche Anzahl Patienten, die Insulin degludec/Liraglutid in der Zukunft erhalten werden, von den hier angegebenen Schätzungen abweichen.

3.3.6.2 Kontraindikationen

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

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

Es wird von keiner wesentlichen Verminderung der behandelten Zielpopulation aufgrund der o. g. Überempfindlichkeiten ausgegangen.

3.3.6.3 Therapieabbrüche

Im klinischen Entwicklungsprogramm war der Abbruch der Behandlung mit Insulin degludec/Liraglutid gegenüber der Vergleichstherapie meist geringer bzw. nicht signifikant erhöht (siehe Modul 4). Aufgrund der in klinischen Studien beobachteten Abbruchraten kann keine wesentliche Verminderung der behandelten Zielpopulation erwartet werden.

3.3.6.4 Patientenpräferenzen

Im Rahmen der multinational angelegten DAWN-Studie wurde eine zu komplizierte Therapie als Barriere für den Einsatz von Arzneimitteln zur Behandlung des Diabetes mellitus identifiziert. Als Prioritäten in Hinblick auf mögliche Behandlungsoptionen wurden von Patientenseite ein Gewichtsverlust und die Vermeidung von Hypoglykämien in den Vordergrund gestellt [24].

Eine weitere, in Dänemark und Schweden durchgeführte Willingness To Pay (WTP)-Studie kommt zu den gleichen Grundaussagen wie DAWN. Zusätzlich hierzu wurde hier von den befragten Patienten mit Typ 2 Diabetes eine tägliche Injektion, die einen Gewichtsverlust von 1-2 kg ermöglicht, einer Tablette ohne Gewichtseffekt vorgezogen. Interessanterweise wurde sogar eine bis zu 3 Monate anhaltende Übelkeit zugunsten eines Gewichtsverlusts von mehr als 0,7 kg für ein Jahr als akzeptabel eingestuft, obwohl einer Therapie ohne Übelkeit grundsätzlich der Vorzug gegeben wurde. Eine Reduktion des HbA_{1c}-Wertes um einen Prozentpunkt wurde als genauso wertvoll eingestuft wie ein Gewichtsverlust zwischen 2 und 3 kg [25].

In einer dritten Studie (Time Trade-Off Studie), die in Großbritannien, Dänemark und Schweden im Jahr 2014 stattfand, wurde eine signifikante Assoziation der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Menschen mit Diabetes mellitus Typ 2 mit der Änderung der drei untersuchten Aspekte (HbA_{1c}-Wert, Gewicht und Insulinregime) nachgewiesen. Dabei betrafen Änderungen des HbA_{1c}-Wertes sowohl physische als auch psychologische Aspekte des täglichen Lebens der Befragungsteilnehmer. Bei der Untersuchung des Effekts einer Gewichtsänderung ergab sich klar, dass ein gewichtsneutral oder gewichtsreduzierend wirkendes Arzneimittel gegenüber einem anderen ohne diesen Effekt der Vorzug gegeben wird. Die Betrachtung des Effekts der Änderung des Insulinregimes auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität, hier konkret die Änderung der Zahl der Injektionen oder der Umfang der Planung im Falle der Therapie mit Mahlzeiteninsulin, verdeutlichte, dass ein einfaches, mit weniger Injektionen und/oder weniger Planung auskommendem Regime zu einer höheren gesundheitsbezogenen Lebensqualität führt [26].

Für Insulin degludec/Liraglutid liegen zurzeit keine Studiendaten zu Patientenpräferenzen vor. Aufgrund der Ergebnisse der oben genannten Studien und aufgrund des neuartigen Therapiekonzepts von Insulin degludec/Liraglutid geht Novo Nordisk davon aus, dass Patienten, für die eine Therapie mit Insulin degludec/Liraglutid laut Zulassung in Frage kommt, dieses Arzneimittel ihrer bisherigen antidiabetischen Therapie vorziehen würden, weil

- Vorteile bezüglich Blutzuckersenkung, Gewichtsreduktion bzw. Gewichtsneutralität und eine Verringerung des Risikos für das Auftreten von Hypoglykämien gegenüber anderen Wirkstoffen (nachgewiesen anhand der DUAL-Studien (siehe Modul 4, Abschnitt 4.4.1.3) und den Ergebnissen der gepoolten Analyse (siehe Modul 4, Abschnitt 4.4.2.3) bestehen (siehe hierzu detaillierte Beschreibung unter „Zusammenfassung der Wirkmechanismen“ von Insulin degludec/Liraglutid unter 2.1.2)
- die 1-mal tägliche Applikation von Insulin degludec/Liraglutid im Vergleich zu komplexen Alternativregimen Vorteile in der Handhabung der Therapie bietet (weniger Injektionen und damit verbundene Blutzuckermessungen).

Insgesamt ist durch die genannten Aspekte nicht nur eine höhere Patientenzufriedenheit, sondern auch eine verbesserte Compliance zu erwarten, die maßgeblich zum Therapieerfolg beiträgt.

3.3.6.5 Ambulanter und stationärer Versorgungsbereich

Da es sich bei Diabetes mellitus Typ 2 um eine chronische Erkrankung handelt, die in der Regel ambulant betreut wird, ist eine Unterscheidung in ambulante und stationäre Versorgungsanteile im vorliegenden Fall nicht zielführend.

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

Die Jahrestherapiekosten für die erwartete Anzahl Patienten, die Insulin degludec/Liraglutid annahmegemäß in den nächsten 5 Jahren erhalten sind Tabelle 3-Q zu entnehmen. Grundlage für diese Berechnungen sind die erwarteten Patientenzahlen für Insulin degludec/Liraglutid aus Tabelle 3-P und die Jahrestherapiekosten pro Patient aus Tabelle 3-10.

Die Darstellung der Kosten für die Kombinationen betrachteter Arzneimittel mit Sulfonylharnstoffen (Glibenclamid/Glimepirid) erfolgt unter dem Gesichtspunkt, dass, gemäß NVL [11], Metformin das vorzuziehende OAD darstellt und daher eine Therapie mit Sulfonylharnstoffen nur in Betracht kommt, wenn eine Therapie mit Metformin für den Patienten nicht geeignet ist.

Tabelle 3-Q: Zu erwartende Jahrestherapiekosten für Insulin degludec/Liraglutid in den nächsten 5 Jahren

Jahr	Teilanwendungsgebiet	IDegLira + Metformin	IDegLira + Metformin + Glibenclamid	IDegLira + Metformin + Glimepirid
2015	A1	5.793.200 € - 28.421.000 €	5.898.600 € - 29.053.500 €	6.035.100 € - 29.714.800 €
	A2	21.092.800 € - 65.836.100 €	21.337.000 € - 67.301.100 €	21.653.100 € - 68.832.900 €
2016	A1	9.019.800 € - 44.250.500 €	9.183.900 € - 45.235.200 €	9.396.400 € - 46.264.800 €
	A2	32.964.700 € - 102.891.300 €	33.346.300 € - 105.180.900 €	33.840.400 € - 107.575.000 €
2017	A1	11.293.100 € - 55.403.000 €	11.498.600 € - 56.635.900 €	11.764.600 € - 57.925.000 €
	A2	41.494.000 € - 129.513.600 €	41.974.300 € - 132.395.600 €	42.596.300 € - 135.409.000 €
2018	A1	12.613.000 € - 61.878.700 €	12.842.500 € - 63.255.700 €	13.139.700 € - 64.695.400 €
	A2	46.104.500 € - 143.904.000 €	46.638.200 € - 147.106.200 €	47.329.200 € - 150.454.500 €
2019	A1	13.933.000 € - 68.354.400 €	14.186.500 € - 69.875.500 €	14.514.800 € - 71.465.900 €
	A2	50.945.400 € - 159.013.900 €	51.535.200 € - 162.552.400 €	52.298.800 € - 166.252.200 €

IDegLira: Insulin degludec/Liraglutid

Quelle: Tabelle 3-10; Tabelle 3-P

Die Angaben in der Tabelle wurden auf Hunderter gerundet.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Abschnitt 3.3.1

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

Abschnitt 3.3.2

Die DDDs wurden dem ATC-Index des DIMDI entnommen.

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

Abschnitt 3.3.3

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

Abschnitt 3.3.4

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

Abschnitt 3.3.5

Nicht zutreffend. In diesem Abschnitt wurden lediglich Informationen vorangegangener Abschnitt zusammengeführt.

Abschnitt 3.3.6

Die geschätzte Anzahl Patienten, die Insulin degludec/Liraglutid in den nächsten 5 Jahren erhalten werden, basiert auf internen Schätzungen.

Kontraindikationen wurden der Fachinformation von Insulin degludec/Liraglutid entnommen.

Therapieabbrüche wurden den Studienberichten von Insulin degludec/Liraglutid entnommen.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Novo Nordisk A/S. Fachinformation Xultophy® (Stand: September 2014). 2014.

2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Canagliflozin. Vom 4. September 2014. 2014. Adresse: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2061/2014-09-04_AM-RL-XII_Canagliflozin_2014-03-15-D-101.pdf. Aufgerufen am: 05.11.2014.

3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Insulin degludec. 2014. Adresse: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2074/2014-10-16_AM-RL-XII_Insulin%20degludec_2014-05-01-D-109.pdf. Aufgerufen am: 10.11.2014.

4. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Lixisenatid. 2013. Adresse: http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1806/2013-09-05_AM-RL-XII_Lixisenatid_BAnz.pdf. Aufgerufen am: 25.02.2014.

5. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2014-B-075. Insulin degludec/Liraglutid zur Behandlung des Diabetes mellitus. 2014.

6. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Dapagliflozin. 2013. Adresse: http://www.g-ba.de/downloads/40-268-2355/2013-06-06_AM-RL-XII_Dapagliflozin_TrG.pdf. Aufgerufen am: 25.02.2014.

7. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Lixisenatid. 2013. Adresse: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2479/2013-09-05_AM-RL-XII_Lixisenatid_TrG.pdf. Aufgerufen am: 06.08.2014.

8. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage

XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Insulin degludec. Vom 16. Oktober 2014. 2014. Adresse: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2976/2014-10-16_AM-RL-XII_Insulin%20degludec_2014-05-01-D-109_TrG.pdf. Aufgerufen am: 05.11.2014.

9. Lohr R, Hauke D, Lechner A. Beginn und Dosisanpassung einer intensivierten konventionellen Insulintherapie (ICT) beim Erwachsenen. Journal für Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel. 2012;5(3):20-4.

10. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. Fachinformation Insuman® Rapid 100 I. E./ml Injektionslösung in einer Patrone (Stand: Dezember 2013). 2013.

11. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes. Langfassung. 1. Auflage. Version 4. August 2013. Zuletzt geändert: November 2014. 2014. Adresse: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/nvl-001gl_S3_Typ-2-Diabetes-Therapie_2014-11.pdf. Aufgerufen am: 16.01.2015.

12. Deutsches 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. 2014. Adresse: http://www.dimdi.de/dynamic/de/klassi/downloadcenter/atcddd/version2015/atc-ddd-amtlich-2015.pdf. Aufgerufen am: 22.01.2015.

13. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. Fachinformation Insuman® Basal 100 I. E./ml Injektionssuspension in einer Patrone (Stand Dezember 2013). 2013.

14. AOK-Bundesverband GbR. AOK Curaplan und "gut Dabei" der Knappschaft für Diabetes mellitus Typ 2 - bundesweite Gender-Auswertungen. 2013. Adresse: http://www.aok-gesundheitspartner.de/imperia/md/gpp/bund/dmp/evaluation/dm2_sept13/dm2_dmp_bericht_gender_b14.pdf. Aufgerufen am: 17.06.2014.

15. Heidemann C, Du Y, Schubert I, Rathmann W, Scheidt-Nave C. [Prevalence and temporal trend of known diabetes mellitus: results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1)]. Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz. 2013;56(5-6):668-77. Epub 2013/05/25. Pravalenz und zeitliche Entwicklung des bekannten Diabetes mellitus: Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1).

16. Bundesversicherungsamt (BVA). Zulassung der strukturierten Behandlungsprogramme (Disease Management Programme - DMP) durch das Bundesversicherungsamt (BVA). 2015. Adresse: http://www.bundesversicherungsamt.de/weitere-themen/disease-management-programme/zulassung-disease-management-programme-dmp.html#c204. Aufgerufen am: 06.02.2015.

17. Zok K. Versorgungsgeschehen aus der Versichertenperspektive. Ergebnisse einer Repräsentativ-Umfrage unter 3.000 GKV-Versicherten. WIdO-monitor. 2008;5(2):1-7.

18. Graf C, Elkeles T, Kirschner W. Gibt es einen Selektionsbias im DMP Diabetes? Zeitschrift für Allgemeinmedizin. 2009;85(2):74-81.

19. Gesundheitsberichterstattung des Bundes (GBE-Bund). Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (Größe in m, Gewicht in kg). Gliederungsmerkmale: Jahre, Deutschland, Alter, Geschlecht. 2014. Adresse: http://www.gbe-bund.de/ [Direktlink nicht möglich]. Aufgerufen am: 12.03.2015.

20. Merck Serono GmbH. Fachinformation Glucophage 500 mg/- 850 mg/- 1000 mg Filmtabletten (Stand: Oktober 2010). 2010.

21. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. Fachinformation Euglucon® N (Stand: Juni 2014). 2014.

22. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. Fachinformation Amaryl® (Stand: Oktober 2013). 2013.

23. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI). Festbetragsarzneimittel nach §35 SGB V sortiert nach Arzneimittelname. Stand: 15.02.2015. 2015. Adresse: http://www.dimdi.de/dynamic/de/amg/festbetraege-zuzahlung/festbetraege/downloadcenter/2015/februar/02-15/festbetraege-20150215.pdf. Aufgerufen am: 13.03.0215.

24. Funnell M. The Diabetes Attitudes, Wishes, and Needs (DAWN) Study. Clinical Diabetes. 2006;24(4):154-5.

25. Bogelund M, Vilsboll T, Faber J, Henriksen JE, Gjesing RP, Lammert M. Patient preferences for diabetes management among people with type 2 diabetes in Denmark -

a discrete choice experiment. Current medical research and opinion. 2011;27(11):2175-83. Epub 2011/10/11.

26. Bogelund M, et al. Quality of life impact associated with change in HbA1c, weight and diabetes regimen in type 2 diabetes - Results from the UK, Denmark and Sweden (Data on file). 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.

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

„**4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

Dosierung

Xultophy® wird einmal täglich durch subkutane Injektion gegeben. Xultophy® kann tageszeitunabhängig angewendet werden, vorzugsweise jeden Tag zur gleichen Tageszeit. Xultophy® muss entsprechend des Bedarfes des einzelnen Patienten dosiert werden. Es wird empfohlen, die Blutzuckereinstellung über eine Dosisanpassung anhand der Nüchternplasmaglucose zu optimieren. Eine Anpassung der Dosis kann bei verstärkter körperlicher Aktivität, Änderung der Ernährungsgewohnheiten oder während Begleiterkrankungen notwendig sein. 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. Es müssen immer mindestens 8 Stunden zwischen den Injektionen liegen. Dies gilt auch dann, wenn eine Verabreichung zur gleichen Tageszeit nicht möglich ist. Xultophy® wird in Dosisschritten verabreicht. Ein Dosisschritt enthält 1 Einheit Insulin degludec und 0,036 mg Liraglutid. Der Fertigpen kann pro Einzelinjektion 1 bis

50 Dosisschritte in Abstufungen von einem Dosisschritt abgeben. Die Tageshöchstdosis von Xultophy® beträgt 50 Dosisschritte (50 Einheiten Insulin degludec und 1,8 mg Liraglutid). Die Dosisanzeige am Pen zeigt die Anzahl der Dosisschritte an.

Zusatz zu oralen blutzuckersenkenden Arzneimitteln

Die empfohlene anfängliche Dosis von Xultophy® beträgt 10 Dosisschritte (10 Einheiten Insulin degludec und 0,36 mg Liraglutid).

Xultophy® kann zusätzlich zu einer bestehenden oralen antidiabetischen Behandlung gegeben werden. Wird Xultophy® zusätzlich zu einer Sulfonylharnstoff-Therapie gegeben, sollte eine Reduktion der Sulfonylharnstoff-Dosis erwogen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Umstellung von Basalinsulin

Eine Basalinsulintherapie muss vor Aufnahme der Xultophy® Therapie abgesetzt werden. Bei der Umstellung von einer Basalinsulintherapie beträgt die empfohlene anfängliche Dosis von Xultophy® 16 Dosisschritte (16 Einheiten Insulin degludec und 0,6 mg Liraglutid) (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1). Die empfohlene anfängliche Dosis sollte nicht überschritten werden. Eine engmaschige Überwachung des Blutzuckers während der Umstellung und in den nachfolgenden Wochen wird empfohlen.

Spezielle Populationen

Ältere Patienten (≥65 Jahre)

Xultophy® kann bei älteren Patienten angewendet werden. Die Überwachung des Blutzuckers muss intensiviert und die Dosis individuell angepasst werden. Bei Patienten ≥ 75 Jahre sind die therapeutischen Erfahrungen begrenzt.

Patienten mit Nierenfunktionsstörung

Bei Anwendung von Xultophy® bei Patienten mit leichter Einschränkung der Nierenfunktion muss die Überwachung des Blutzuckers intensiviert und die Dosis individuell angepasst werden. Xultophy® kann zur Anwendung bei Patienten mit mittelschwerer und schwerer Nierenfunktionsstörung, einschließlich terminaler Niereninsuffizienz (siehe Abschnitt 5.2) nicht empfohlen werden.

Patienten mit Leberfunktionsstörung

Die therapeutischen Erfahrungen mit Xultophy® bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion sind zum jetzigen Zeitpunkt zu begrenzt, um die Anwendung bei diesen Patienten zu empfehlen (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Es gibt keinen relevanten Nutzen von Xultophy® bei Kindern und Jugendlichen.

Art der Anwendung

Xultophy® ist nur für die subkutane Anwendung bestimmt. Xultophy® darf nicht intravenös oder intramuskulär angewendet werden. Xultophy® wird subkutan in den Oberschenkel, den Oberarm oder das Abdomen injiziert. Die Injektionsstellen sind innerhalb des gewählten Bereiches stets zu wechseln, um das Risiko einer Lipodystrophie zu reduzieren. Weitere Hinweise zur Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen einen oder beide Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Xultophy® darf nicht bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 oder zur Behandlung der diabetischen Ketoazidose angewendet werden.

Hypoglykämie

Hypoglykämie kann auftreten, wenn die Dosis von Xultophy® höher als erforderlich ist. Das Auslassen einer Mahlzeit oder ungeplante, anstrengende körperliche Aktivität kann zu einer Hypoglykämie führen. Bei Kombination mit Sulfonylharnstoff kann das Risiko einer Hypoglykämie durch Reduktion der Sulfonylharnstoff-Dosis gesenkt werden. Begleiterkrankungen der Nieren, Leber oder Erkrankungen mit Einfluss auf Nebennieren, Hirnanhang- oder Schilddrüse können eine Anpassung der Xultophy® Dosis erforderlich machen. Patienten, deren Blutzuckereinstellung sich beispielsweise durch eine intensivierte Therapie deutlich verbessert hat, können die üblichen Warnsymptome einer Hypoglykämie verändert wahrnehmen und müssen dementsprechend beraten werden. Bei Patienten mit schon lange bestehendem Diabetes mellitus verschwinden möglicherweise die üblichen Warnsymptome (siehe Abschnitt 4.8) einer Hypoglykämie. Die länger anhaltende Wirkung von Xultophy® kann die Erholung von einer Hypoglykämie verzögern.

Hyperglykämie

Eine unzureichende Dosierung und/oder das Unterbrechen der antidiabetischen Behandlung können zu Hyperglykämie und möglicherweise zu hyperosmolarem Koma führen. Falls die Behandlung mit Xultophy® abgesetzt wird, muss sichergestellt werden, dass die Anweisungen zur Initiierung einer alternativen antidiabetischen Behandlung befolgt werden. Darüber hinaus können auch Begleiterkrankungen, insbesondere Infektionen, zu Hyperglykämie führen und dadurch einen erhöhten Antidiabetika-Bedarf bewirken. Die ersten Symptome einer Hyperglykämie entwickeln sich gewöhnlich allmählich über einen Zeitraum von Stunden oder Tagen. Dazu gehören Durstgefühl, verstärkter Harndrang, Übelkeit, Erbrechen, Benommenheit, gerötete trockene Haut, Mundtrockenheit, Appetitlosigkeit sowie nach Aceton riechender Atem. In Situationen mit schwerer Hyperglykämie sollte die Anwendung von schnell wirken-

dem Insulin erwogen werden. Unbehandelte Hyperglykämien können zu hyperosmolarem Koma/diabetischer Ketoazidose führen, die tödlich sein können.

Kombination von Pioglitazon und Insulinarzneimitteln

Es gibt Spontanmeldungen von Herzinsuffizienz, wenn Pioglitazon in Kombination mit Insulinarzneimitteln insbesondere Patienten mit Risikofaktoren für die Entwicklung von Herzinsuffizienz gegeben wurde. Dies sollte beachtet werden, falls eine Behandlung mit einer Kombination von Pioglitazon und Xultophy® 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 Therapie mit Insulin, einem Bestandteil von Xultophy®, 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 verringert.

Bildung von Antikörpern

Die Anwendung von Xultophy® kann die Bildung von Antikörpern gegen Insulin degludec und/oder Liraglutid verursachen. In seltenen Fällen kann das Vorhandensein solcher Antikörper eine Anpassung der Xultophy® Dosis zur Korrektur der Entwicklung von Hyper- oder Hypoglykamien erforderlich machen. Sehr wenige Patienten entwickelten durch die Behandlung mit Xultophy® Insulin degludec-spezifische Antikörper, kreuzreagierende Antikörper gegen Humaninsulin oder gegen Liraglutid gerichtete Antikörper. Die Bildung von Antikörpern war nicht mit einer verminderten Wirksamkeit von Xultophy® verbunden.

Akute Pankreatitis

Die Anwendung von GLP-1 Rezeptor-Agonisten - einschließlich Liraglutid, einem Bestandteil von Xultophy® - ist mit einem Risiko für die Entwicklung einer akuten Pankreatitis assoziiert. In einigen Fällen wurde über akute Pankreatitis berichtet. Patienten sollten über die charakteristischen Symptome einer akuten Pankreatitis informiert werden. Wird eine Pankreatitis vermutet, ist Xultophy® abzusetzen; wird eine akute Pankreatitis bestätigt, ist die Behandlung mit Xultophy® nicht wieder aufzunehmen. Bei Patienten, die bereits einmal an Pankreatitis erkrankt waren, ist entsprechende Vorsicht geboten.

Unerwünschte Ereignisse im Zusammenhang mit der Schilddrüse

Über unerwünschte Ereignisse im Zusammenhang mit der Schilddrüse einschließlich erhöhter Calcitonin-Konzentration im Blut, Struma und Schilddrüsen-Neoplasien wurde, insbesondere bei Patienten mit vorbestehender Schilddrüsenerkrankung, in klinischen Studien mit GLP-1

Rezeptor-Agonisten einschließlich Liraglutid, einem Bestandteil von Xultophy®, berichtet, und Xultophy® sollte deshalb mit Vorsicht angewendet werden.

Entzündliche Darmerkrankung und diabetische Gastroparese

Es liegen keine Erfahrungen mit Xultophy® bei Patienten mit entzündlichen Darmkrankheiten und diabetischer Gastroparese vor. Xultophy® wird daher für diese Patienten nicht empfohlen.

Dehydrierung

Anzeichen und Symptome von Dehydrierung einschließlich Beeinträchtigung der Nierenfunktion und akutem Nierenversagen wurden in klinischen Studien mit GLP-1 Rezeptor-Agonisten einschließlich Liraglutid, einem Bestandteil von Xultophy®, berichtet. Patienten, die mit Xultophy® behandelt werden, müssen auf das potenzielle Dehydrierungsrisiko im Zusammenhang mit gastrointestinalen Nebenwirkungen hingewiesen werden und Vorkehrungen gegen Flüssigkeitsverluste treffen.

Vermeidung von Medikationsfehlern

Die Patienten müssen angewiesen werden, vor jeder Injektion immer das Pen-Etikett zu überprüfen, um versehentliche Verwechslungen zwischen Xultophy® und anderen injizierbaren Diabetes-Arzneimitteln zu vermeiden.

Nicht untersuchte Populationen

Die Umstellung auf Xultophy® von Basalinsulin mit einer Dosierung > 40 Einheiten wurde nicht untersucht.

Die Umstellung von GLP-1-Rezeptor-Agonisten wurde nicht untersucht.

Xultophy® in Kombination mit Dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4)-Inhibitoren, Gliniden oder Mahlzeiten-bezogenem Insulin wurde nicht untersucht.

Bei Patienten mit Herzinsuffizienz der NYHA-Stadien I bis II liegen nur begrenzte Erfahrungen vor und Xultophy® sollte deshalb mit Vorsicht angewendet werden. Es gibt keine Erfahrungen bei Patienten mit Herzinsuffizienz der NYHA-Stadien III bis IV und Xultophy® wird deshalb bei diesen Patienten nicht empfohlen.

Sonstige Bestandteile

Xultophy® enthält Natrium, aber weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Dosis, das Arzneimittel ist daher nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Es wurden keine Interaktionsstudien mit Xultophy® durchgeführt. Von einer Vielzahl von Substanzen ist bekannt, dass sie den Glucosestoffwechsel beeinflussen und möglicherweise eine Anpassung der Xultophy® Dosis erfordern. Die folgenden Substanzen können den Bedarf an Xultophy® senken: Antidiabetika, Monoaminoxidasehemmer (MAO-Hemmer), Betarezeptorenblocker, Angiotensin-Converting-Enzym (ACE)-Hemmer, Salicylate, anabole Steroide und Sulfonamide. Die folgenden Substanzen können den Bedarf an Xultophy® erhöhen: Orale Kontrazeptiva, Thiazide, Glucocorticoide, Schilddrüsenhormone, Sympathomimetika, Wachstumshormone und Danazol. Betarezeptorenblocker können die Symptome einer Hypoglykämie verschleiern. Octreotid/Lanreotid kann den Bedarf an Xultophy® sowohl senken als auch erhöhen. Alkohol kann die blutzuckersenkende Wirkung von Xultophy® verstärken oder verringern.

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

In-vitro-Daten lassen darauf schließen, dass sowohl für Liraglutid als auch für Insulin degludec das Potential für pharmakokinetische Wechselwirkungen in Bezug auf CYP-Interaktion und Proteinbindung gering ist. Die durch Liraglutid leicht verzögerte Magenentleerung kann die Resorption gleichzeitig oral angewendeter Arzneimittel beeinflussen. Interaktionsstudien zeigten keine klinisch relevante Verzögerung der Resorption.

Warfarin und andere Cumarin-Derivate

Es wurden keine Interaktionsstudien durchgeführt. Klinisch relevante Wechselwirkungen mit Wirkstoffen wie Warfarin, die eine geringe Löslichkeit oder einen engen therapeutischen Bereich haben, können nicht ausgeschlossen werden. Bei Patienten, die mit Warfarin oder anderen Cumarin-Derivaten behandelt werden, wird zu Beginn der Behandlung mit Xultophy® eine häufigere Überwachung der INR (International Normalized Ratio) empfohlen.

Paracetamol

Nach einer Einzeldosis von 1.000 mg Paracetamol führte Liraglutid nicht zu einer Änderung der Gesamtexposition von Paracetamol. Die C_{max} von Paracetamol war um 31 % verringert, die mittlere t_{max} war um bis zu 15 min verzögert. Bei begleitender Anwendung von Paracetamol ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Atorvastatin

Nach Gabe einer Einzeldosis von 40 mg Atorvastatin führte Liraglutid zu keiner klinisch relevanten Änderung der Gesamtexposition von Atorvastatin. Es ist deshalb keine Dosisanpassung von Atorvastatin erforderlich, wenn es gemeinsam mit Liraglutid gegeben wird. Mit Liraglutid war die C_{max} von Atorvastatin um 38 % verringert, die mittlere t_{max} war um 1 bis 3 Stunden verzögert.

Griseofulvin

Nach Gabe einer Einzeldosis von 500 mg Griseofulvin führte Liraglutid nicht zu einer Änderung der Gesamtexposition von Griseofulvin. Die C_{max} von Griseofulvin erhöhte sich um 37 %, während die mittlere t_{max} unverändert blieb. Dosisanpassungen von Griseofulvin und anderen Präparaten mit geringer Löslichkeit und hoher Permeabilität sind nicht erforderlich.

Digoxin

Die Gabe von Liraglutid zusammen mit einer Einzeldosis von 1 mg Digoxin führte zu einer Verringerung der AUC von Digoxin um 16 %; die C_{max} nahm um 31 % ab. Die mittlere Zeit bis zum Erreichen der maximalen Konzentration (t_{max}) von Digoxin war um 1 bis 1,5 Stunden verzögert. Ausgehend von diesen Ergebnissen ist keine Dosisanpassung von Digoxin erforderlich.

Lisinopril

Die Gabe von Liraglutid zusammen mit einer Einzeldosis von 20 mg Lisinopril führte zu einer Verringerung der AUC von Lisinopril um 15 %; die C_{max} nahm um 27 % ab. Mit Liraglutid war die mittlere t_{max} von Lisinopril um 6 bis 8 Stunden verzögert. Ausgehend von diesen Ergebnissen ist keine Dosisanpassung von Lisinopril erforderlich.

Orale Kontrazeptiva

Nach Gabe einer Einzeldosis eines oralen Kontrazeptivums senkte Liraglutid die C_{max} von Ethinylestradiol und Levonorgestrel um 12 % bzw. 13 %. Die t_{max} war bei Anwendung mit Liraglutid bei beiden Wirkstoffen um 1,5 Stunden verzögert. Es gab keine klinisch relevante Auswirkung auf die Gesamtexposition von Ethinylestradiol oder Levonorgestrel. Folglich ist zu erwarten, dass die kontrazeptive Wirkung bei gleichzeitiger Gabe von Liraglutid nicht beeinträchtigt wird.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine klinischen Erfahrungen über die Anwendung von Xultophy®, Insulin degludec oder Liraglutid bei Schwangeren vor. Möchte eine Patientin schwanger werden oder tritt eine Schwangerschaft ein, sollte die Behandlung mit Xultophy® abgebrochen werden. Tierexperimentelle Reproduktionsstudien mit Insulin degludec haben hinsichtlich der Embryotoxizität und Teratogenität keine Unterschiede zwischen Insulin degludec und Humaninsulin gezeigt. Tierexperimentelle Studien mit Liraglutid haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt, siehe Abschnitt 5.3. Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt.

Stillzeit

Es liegen keine klinischen Erfahrungen über die Anwendung von Xultophy® während der Stillzeit vor. Es ist nicht bekannt, ob Insulin degludec oder Liraglutid in die Muttermilch übergehen. Aufgrund mangelnder Erfahrung soll Xultophy® in der Stillzeit nicht angewendet werden. Bei Ratten ging Insulin degludec in die Milch über; die Konzentration in der Milch war jedoch geringer als im Plasma. Tierexperimentelle Studien haben gezeigt, dass der Übergang von Liraglutid und strukturell eng verwandten Metaboliten in die Muttermilch gering war. Präklinische Studien mit Liraglutid zeigten in Zusammenhang mit der Behandlung eine Abnahme des neonatalen Wachstums von gesäugten Ratten (siehe Abschnitt 5.3).

Fertilität

Es liegen keine klinischen Erfahrungen über die Auswirkungen von Xultophy® auf die Fertilität vor. Tierexperimentelle Reproduktionsstudien haben bei Insulin degludec keine negativen Auswirkungen auf die Fertilität gezeigt. Abgesehen von einer leichten Reduktion der Implantationsrate zeigten Tierstudien mit Liraglutid bezüglich Fertilität keine schädlichen Effekte.

4.7 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.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Das klinische Entwicklungsprogramm für Xultophy® umfasste etwa 1.300 mit Xultophy® behandelte Patienten. Die während der Behandlung mit Xultophy® am häufigsten gemeldeten Nebenwirkungen waren Hypoglykämie und gastrointestinale Nebenwirkungen (siehe Abschnitt „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen“ unten).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die mit Xultophy® assoziierten Nebenwirkungen sind nachstehend nach Systemorganklassen und Häufigkeit aufgeführt. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: Sehr häufig (≥ 1/10); häufig (≥ 1/100, < 1/10); gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100); selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000); sehr selten (< 1/10.000) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Siehe nachfolgende Tabelle.

Systemorganklasse	**Häufigkeit**	**Unerwünschte Arzneimittelwirkung**
Unerwünschte Arzneimittelwirkung	Gelegentlich	Urtikaria
	Selten	Überempfindlichkeit
	Nicht bekannt	Anaphylaktische Reaktion
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Sehr häufig	Hypoglykämie
	Häufig	Verminderter Appetit
	Gelegentlich	Dehydrierung
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig	Übelkeit, Diarrhoe, Erbrechen, Obstipation, Dyspepsie, Gastritis, abdominale Schmerzen, Flatulenz, gastroösophageale Refluxkrankheit, abdominelles Spannungsgefühl
	Nicht bekannt	Pankreatitis (einschließlich nekrotisierender Pankreatitis)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Gelegentlich	Ausschlag
	Gelegentlich	Pruritus
	Selten	Erworbene Lipodystrophie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig	Reaktion an der Injektionsstelle
	Nicht bekannt	Peripheres Ödem
Untersuchungen	Gelegentlich	Erhöhte Herzfrequenz

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Hypoglykämie

Hypoglykämie kann auftreten, wenn die Dosis von Xultophy® höher als erforderlich 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. Zur Häufigkeit von Hypoglykämien, siehe Abschnitt 5.1.

Allergische Reaktionen

Allergische Reaktionen (manifestiert durch Anzeichen und Symptome wie Urtikaria (0,3 % der mit Xultophy® behandelten Patienten), Ausschlag (0,8 %), Pruritus (0,6 %) und/oder Schwellung des Gesichts (0,2 %)) wurden bei Anwendung von Xultophy® berichtet. Einige Fälle anaphylaktischer Reaktionen mit zusätzlichen Symptomen wie niedrigem Blutdruck, Herzklopfen, Atemnot und Ödemen wurden bei der Anwendung von Liraglutid nach der

Markteinführung gemeldet. Anaphylaktische Reaktionen können potenziell lebensbedrohlich sein.

Gastrointestinale Nebenwirkungen

Gastrointestinale Nebenwirkungen können vermehrt zu Beginn der Xultophy® Therapie auftreten und verschwinden unter fortgesetzter Behandlung üblicherweise innerhalb weniger Tage oder Wochen. Bei 8,5 % der Patienten wurde Übelkeit berichtet, die bei den meisten Patienten von vorübergehender Natur war. Der Anteil der Patienten, der innerhalb einer Woche von Übelkeit berichtete, lag zu jedem Zeitpunkt der Behandlung unter 4 %. Diarrhoe und Erbrechen wurden bei 8,3 % bzw. 4,2 % der Patienten berichtet. Die Häufigkeitskategorisierung für Übelkeit und Diarrhoe war „Häufig“ bei Xultophy® und „Sehr häufig“ bei Liraglutid. Zusätzlich wurden bei bis zu 3,6 % der mit Xultophy® behandelten Patienten Obstipation, Dyspepsie, Gastritis, abdominale Schmerzen, Flatulenz, gastroösophageale Refluxkrankheit, abdominelles Spannungsgefühl und verminderter Appetit berichtet.

Reaktionen an der Injektionsstelle

Bei 3,0 % der Patienten, die mit Xultophy® behandelt wurden, wurden Reaktionen an der Injektionsstelle (einschließlich Hämatomen, Schmerzen, Hämorrhagien, Erythemen, Knötchen, Schwellungen, Verfärbungen, Juckreiz, Wärme und Ablagerungen an der Injektionsstelle) berichtet. Diese Reaktionen waren in der Regel leicht und vorübergehend und verschwinden normalerweise im Laufe der Behandlung.

Lipodystrophie

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

Erhöhte Herzfrequenz

In klinischen Studien mit Xultophy® wurde eine mittlere Erhöhung der Herzfrequenz von 2 bis 3 Schlägen pro Minute gegenüber dem Ausgangswert beobachtet. Hinsichtlich der klinischen Langzeitauswirkungen der Erhöhung der Herzfrequenz liegen keine Erkenntnisse vor.

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.

4.9 Überdosierung

Zur Überdosierung von Xultophy® liegen nur begrenzte Daten vor. Eine Hypoglykämie kann sich entwickeln, wenn, verglichen mit dem Bedarf des Patienten, zu hohe Xultophy® Dosen gegeben werden:

- Nicht schwere Hypoglykämien können durch orale Gabe von Glucose bzw. anderen zuckerhaltigen Lebensmitteln behandelt werden. Der Patient sollte deshalb immer zuckerhaltige Lebensmittel bei sich haben.

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Wirkmechanismus

Xultophy® ist ein Kombinationsarzneimittel aus Insulin degludec und Liraglutid, die einander ergänzende Wirkmechanismen für die Verbesserung der Blutzuckereinstellung besitzen.

Insulin degludec ist ein Basalinsulin, welches bei der subkutanen Injektion lösliche Multihexamere bildet. Dadurch entsteht ein Depot, aus dem langsam und gleichmäßig Insulin degludec in den Blutkreislauf resorbiert wird, wodurch eine flache und stabile blutzuckersenkende Wirkung von Insulin degludec mit einer geringen Tag-zu-Tag-Variabilität der Insulinwirkung entsteht.

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

Die blutzuckersenkende Wirkung von Insulin degludec 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.

Liraglutid ist ein GLP-1 Analogon mit einer Sequenzhomologie von 97 % zum humanen GLP-1, das an den GLP-1 Rezeptor bindet und diesen aktiviert. Das protrahierte Wirkprofil nach subkutaner Gabe basiert auf drei Mechanismen: Selbstassoziation, die zu einer langsamen Resorption führt, Bindung an Albumin und höhere enzymatische Stabilität gegenüber

Dipeptidylpeptidase-IV (DPP-IV) und der neutralen Endopeptidase, was zu einer langen Plasmahalbwertszeit führt.

Die Wirkung von Liraglutid wird durch eine spezifische Interaktion mit GLP-1 Rezeptoren vermittelt und verbessert die Blutzuckereinstellung durch Senken des postprandialen und des Nüchternblutzuckers. Liraglutid stimuliert die Insulinsekretion und senkt eine unangemessen hohe Sekretion von Glucagon glucoseabhängig. Folglich wird bei hohem Blutzuckerspiegel die Sekretion von Insulin stimuliert und die von Glucagon gehemmt. Während einer Hypoglykämie verringert Liraglutid dagegen die Sekretion von Insulin, vermindert aber nicht die Glucagonsekretion. Der Mechanismus der Blutzuckersenkung geht auch mit einer leicht verlangsamten Entleerung des Magens einher. Liraglutid reduziert das Körpergewicht und die Körperfettmasse durch Mechanismen, die ein schwächeres Hungergefühl und geringere Energieaufnahme mit sich bringen.

Pharmakodynamische Wirkungen

Xultophy® weist ein stabiles pharmakodynamisches Profil mit einer der Kombination der individuellen Wirkprofile von Insulin degludec und Liraglutid entsprechenden Wirkdauer auf, das eine einmal tägliche Verabreichung von Xultophy® zu einer beliebigen Tageszeit mit oder ohne Nahrungsaufnahme gestattet. Xultophy® verbessert die Blutzuckereinstellung durch die anhaltende Absenkung des Nüchternplasmaglucose- und des postprandialen Glucosespiegels nach allen Mahlzeiten.

Die Senkung des postprandialen Blutzuckers wurde in einer 4-stündigen standardisierten Mahlzeitentest-Substudie bei Patienten bestätigt, die unter Metformin (allein oder in Kombination mit Pioglitazon) keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erfuhren. Xultophy® führte zu einer signifikant stärkeren Reduktion der postprandialen Plasmaglucoseauslenkung (Mittelwert über 4 Stunden) als Insulin degludec. Die Ergebnisse waren für Xultophy® und Liraglutid ähnlich.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Insgesamt zeigte sich keine klinisch relevante Beeinflussung der Pharmakokinetik von Insulin degludec und Liraglutid bei der Verabreichung als Xultophy® im Vergleich zu unabhängigen Injektionen von Insulin degludec und Liraglutid. Die nachstehenden Angaben spiegeln die pharmakokinetischen Eigenschaften von Xultophy® wider, sofern nicht angegeben ist, dass die aufgeführten Daten aus der alleinigen Anwendung von Insulin degludec oder Liraglutid hervorgehen.

Resorption

Die Gesamtexposition von Insulin degludec war nach der Anwendung von Xultophy® äquivalent zu der nach der Anwendung von Insulin degludec allein, die C_{max} lag jedoch um 12 % höher. Die Gesamtexposition von Liraglutid war nach der Anwendung von Xultophy® äquivalent zu der nach der Anwendung von Liraglutid allein, die C_{max} lag jedoch um 23 % niedriger. Es ist nicht anzunehmen, dass die Unterschiede eine klinische Relevanz besitzen, da Beginn

und Titrierung der Behandlung mit Xultophy® individuell auf Grundlage der Blutzuckerzielwerte des jeweiligen Patienten durchgeführt werden.

Eine populationspharmakokinetische Datenanalyse ergab, dass die Insulin degludecund die Liraglutid-Exposition über den gesamten Dosisbereich proportional mit der Xultophy® Dosis zunahmen.

Das pharmakokinetische Profil von Xultophy® gestattet eine einmal tägliche Anwendung, und die Steady-State-Konzentration von Insulin degludec und Liraglutid wird bei täglicher Anwendung nach 2 bis 3 Tagen erreicht.

Verteilung

Insulin degludec und Liraglutid sind stark an Plasmaproteine gebunden (> 99 % bzw. > 98 %).

Biotransformation

Insulin degludec

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

Liraglutid

In den 24 Stunden nach Gabe einer Einzeldosis radioaktiv markierten [^{3}H]-Liraglutids bei gesunden Probanden war intaktes Liraglutid die Hauptkomponente im Plasma. Zwei Nebenmetabolite wurden nachgewiesen (≤ 9 % und ≤ 5 % der gesamten Radioaktivitätsexposition im Plasma). Liraglutid wird auf ähnliche Weise wie große Proteine metabolisiert, ohne dass ein bestimmtes Organ als Haupteliminationsweg identifiziert wurde.

Elimination

Die Halbwertszeit von Insulin degludec beträgt ca. 25 Stunden; die Halbwertszeit von Liraglutid beträgt ca. 13 Stunden.

Spezielle Populationen

Ältere Patienten

Ausgehend von Ergebnissen einer populationspharmakokinetischen Datenanalyse bei mit Xultophy® behandelten erwachsenen Patienten bis 83 Jahre hatte das Alter keine klinisch relevante Auswirkung auf die Pharmakokinetik von Xultophy®.

Geschlecht

Ausgehend von Ergebnissen einer populationspharmakokinetischen Datenanalyse hatte das Geschlecht keine klinisch relevante Auswirkung auf die Pharmakokinetik von Xultophy®.

Ethnische Zugehörigkeit

Ausgehend von Ergebnissen einer populationspharmakokinetischen Datenanalyse bei weißen, schwarzen, indischen, asiatischen und lateinamerikanischen Personen hatte die ethnische Zugehörigkeit keine klinisch relevante Auswirkung auf die Pharmakokinetik von Xultophy®.

Patienten mit Nierenfunktionsstörung

Insulin degludec

Es gibt keinen Unterschied in der Pharmakokinetik von Insulin degludec zwischen gesunden Probanden und Patienten mit Nierenfunktionsstörung.

Liraglutid

Bei Patienten mit Niereninsuffizienz war die Liraglutid-Exposition im Vergleich zu Personen mit normaler Nierenfunktion reduziert. Bei Personen mit leichter (Kreatinin-Clearance, CrCl 50 – 80 ml/min), mittelschwerer (CrCl 30 – 50 ml/min) und schwerer (CrCl < 30 ml/min) Nierenfunktionsstörung und bei dialysepflichtigen Patienten mit einer Nierenerkrankung im Endstadium war die Liraglutid-Exposition um 33 %, 14 %, 27 % bzw. 28 % vermindert.

Patienten mit Leberfunktionsstörung

Insulin degludec

Es gibt keinen Unterschied in der Pharmakokinetik von Insulin degludec zwischen gesunden Probanden und Patienten mit Leberfunktionsstörung.

Liraglutid

In einer Einzeldosis-Studie wurde die Pharmakokinetik von Liraglutid bei Patienten mit unterschiedlichen Graden einer Leberfunktionsstörung beurteilt. Verglichen mit gesunden Probanden war die Liraglutid-Exposition bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberfunktionsstörung um 13 – 23 % vermindert. Bei Personen mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion (Child-Pugh-Score > 9) war die Exposition deutlich geringer (44 %).

Kinder und Jugendliche

Es wurden keine Untersuchungen zur Anwendung von Xultophy® bei Kindern und Jugendlichen im Alter von unter 18 Jahren durchgeführt.

6.2 Inkompatibilitäten

Stoffe, die zu Xultophy® hinzugefügt werden, können zum Abbau der Wirkstoffe führen. Xultophy® darf nicht zu Infusionsflüssigkeiten hinzugefügt werden. Das Arzneimittel darf nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

Nach dem ersten Öffnen kann das Arzneimittel für bis zu 21 Tage bei einer maximalen Temperatur von 25°C gelagert werden. Das Arzneimittel muss 21 Tage nach dem ersten Öffnen entsorgt werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Vor dem ersten Öffnen: Im Kühlschrank lagern (2°C ‑ 8°C). Vom Kühlaggregat fernhalten. Nicht einfrieren. Die Kappe auf dem Fertigpen aufgesetzt lassen, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Nach dem ersten Öffnen: Nicht über 25°C lagern, oder im Kühlschrank (2°C ‑ 8°C) lagern. Nicht einfrieren. Die Kappe auf dem Fertigpen aufgesetzt lassen, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Anbruch des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Der Fertigpen ist für die Anwendung mit NovoTwist® oder NovoFine® Injektionsnadeln mit einer Länge von bis zu 8 mm und einem minimalen Außendurchmesser von 32 G vorgesehen. Der Fertigpen darf nur von einer Person verwendet werden. Xultophy® darf nicht verwendet werden, wenn die Lösung nicht klar und farblos aussieht. Einmal gefrorenes Xultophy® darf nicht mehr verwendet werden. Der Patient muss die Nadel nach jeder Injektion entsorgen. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen. Für eine genaue Bedienungsanleitung siehe Packungsbeilage“ [1].

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

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

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Gemäß der Angaben in Anhang II des EPAR in Abschnitt B („Bedingungen und Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch“) handelt es sich bei Insulin degludec/Liraglutid um ein Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt [2].

Der EPAR von Insulin degludec/Liraglutid macht in Anhang IIC „Sonstige Bedingungen und Auflagen der Genehmigung für das Inverkehrbringen“ folgende Angaben:

„

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte:**

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“ [2].

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

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

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

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Der EPAR von Insulin degludec/Liraglutid macht in Anhang IID „Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels“ folgende Angaben:

„

- **Riskomanagement-Plan (RMP):**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und im 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 das Management von Diabetespatienten involviert sein werden und allen Apothekern, von denen erwartet wird, dass sie Xultophy abgeben werden, ein Schulungspaket zur Verfügung zu stellen.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen hat den finalen Inhalt und die Modalitäten zur Verteilung der Schulungsmaterialien zusammen mit dem Kommunikationsplan mit der nationalen Zulassungsbehörde in jedem Mitgliedsstaat vor der Versendung des Schulungspaketes im betreffenden Mitgliedsstaat abzustimmen.

Ziel des Schulungspaketes ist es, das Bewusstsein über die Tatsache, dass Xultophy eine fixe Kombination von Insulin degludec und Liraglutid (ein GLP-1-basiertes Arzneimittel) ist, zu erhöhen und das Risiko von Medikationsfehlern mit Xultophy zu minimieren.

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

Das Schulungspaket soll Folgendes enthalten:

- die Fachinformation und die Packungsbeilage;

- eine Broschüre für das medizinische Fachpersonal, die die folgenden Schlüsselelemente enthalten soll:

  - dieses Arzneimittel enthält eine fixe Kombination von Insulin degludec und Liraglutid (ein GLP-1-basiertes Arzneimittel), welches ein neues Behandlungs-Prinzip bei der Behandlung von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 darstellt. In diesem Zusammenhang sollen die relevanten Vorsichtsmaßnahmen betont werden, wie sie in der Fachinformation dargestellt werden.

  - eine klare Erklärung der Dosierung des Arzneimittels sowie die Bedeutung des Begriffs "Dosisschritte" – mit Bezug auf die Dosis von jedem Bestandteil für jeden Dosisschritt

  - eine Erinnerung daran, sämtliche Medikationsfehler zu melden, unabhängig davon, ob diese unerwünschte Ereignisse zur Folge hatten oder nicht" [2].

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

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

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

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

Im EPAR zu Insulin degludec/Liraglutid [3] wird der Risk-Management-Plan zusammengefasst und in Tabelle 3-R dargestellt.

Tabelle 3-R: Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans

Sicherheits-bedenken	**Laufende Maßnahmen zur Risikominimierung**	**Zusätzliche Maßnahmen zur Risikomi-nimierung**
Gastrointestinale Erkrankungen	(Vorgeschlagener) Text in der Fachinformation Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vor-sichtsmaßnahmen Dehydrierung Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen Gastrointestinale Nebenwirkungen	Keine
Hypoglykämie	(Vorgeschlagener) Text in der Fachinformation Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vor-sichtsmaßnahmen Hypoglykämie Abschnitt 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arznei-mitteln und sonstige Wechselwirkungen Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen Hypoglykämie Abschnitt 4.9 Überdosierung	Keine
Immunogenität (allergische Reak-tionen)	(Vorgeschlagener) Text in der Fachinformation Abschnitt 4.3 Gegenanzeigen Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen Allergische Reaktionen	Keine
Pankreatitis	(Vorgeschlagener) Text in der Fachinformation Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vor-sichtsmaßnahmen	Keine
Veränderte Nie-renfunktion	(Vorgeschlagener) Text in der Fachinformation Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vor-sichtsmaßnahmen Dehydrierung	Keine
Kardiovaskuläre Erkrankungen	(Vorgeschlagener) Text in der Fachinformation Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vor-sichtsmaßnahmen Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen	Keine
Mangelnde Wir-kung durch Bil-dung von Anti-Insulin degludec- oder Anti-	(Vorgeschlagener) Text in der Fachinformation Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vor-sichtsmaßnahmen Bildung von Antikörpern	Keine

Sicherheits-bedenken	**Laufende Maßnahmen zur Risikominimierung**	**Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**
Liraglutid-Antikörpern		
Medikationsfehler, einschließlich Fehler durch die Umstellung der injizierbaren Diabetestherapie	(Vorgeschlagener) Text in der Fachinformation Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen Abschnitt 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften	Schulungsmaterial für medizinische Fachkräfte in der Europäischen Union in Form einer Broschüre (siehe Anhang 11 des Risk-Management-Plans)
Medulläres Schilddrüsenkarzinom	(Vorgeschlagener) Text in der Fachinformation Abschnitt 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit	Keine
Neoplasien	Keine	Keine
Bauchspeicheldrüsenkrebs	Keine	Keine
Kinder und Jugendliche	(Vorgeschlagener) Text in der Fachinformation Abschnitt 4.1 Anwendungsgebiete Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung Pädiatrische Population	Keine
Kongestive Herzinsuffizienz (NYHA III-IV)	(Vorgeschlagener) Text in der Fachinformation Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen Nicht untersuchte Populationen	Keine
Wechselwirkungen mit Warfarin	(Vorgeschlagener) Text in der Fachinformation Abschnitt 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen	Keine
Off-label Verwendung bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1	(Vorgeschlagener) Text in der Fachinformation Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen	Keine
Patienten mit Leberfunktionsstörung	(Vorgeschlagener) Text in der Fachinformation Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung	Keine

Sicherheits-bedenken	**Laufende Maßnahmen zur Risikominimierung**	**Zusätzliche Maßnahmen zur Risikomi-nimierung**
	Spezielle Populationen Leberfunktionsstörung	
Patienten mit mittelschwerer und schwerer Nierenfunktions-störung	(Vorgeschlagener) Text in der Fachinformation Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung Spezielle Populationen Nierenfunktionsstörung	Keine
Schwangere und stillende Frauen	(Vorgeschlagener) Text in der Fachinformation Abschnitt 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit Schwangerschaft Stillzeit Fertilität	Keine
Umstellung der injizierbaren Diabetestherapie	(Vorgeschlagener) Text in der Fachinformation Abschnitt 4.1 Anwendungsgebiete Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung Umstellung von Basalinsulin Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vor-sichtsmaßnahmen Nicht untersuchte Populationen	Keine
Anwendung von Xultophy® bei älteren Patienten (≥ 75 Jahre)	(Vorgeschlagener) Text in der Fachinformation Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung	Keine
NYHA: New York Heart Association Quelle: [3]		

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

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

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

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

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

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

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

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

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Novo Nordisk A/S. Fachinformation Xultophy® (Stand: September 2014). 2014.

2. European Medicines Agency (EMA). Xultophy. EPAR - Produktinformation. 2014. Adresse: http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002647/WC500177657.pdf. Aufgerufen am: 26.11.2014.

3. European Medicines Agency (EMA). Xultophy. EPAR - Public assessment report. 2014. Adresse: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002647/WC500177659.pdf. Aufgerufen am: 26.11.2014.