

Berlin, 20. August 2014

**Stellungnahme der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG) zum IQWiG-Bericht  
(Dossierbewertung A14-13) vom 30.07.2014 zur Nutzenbewertung des Wirkstoffs Insulin  
degludec im Auftrag des G-BA §35a SGB V**

Das IQWiG kommt in seiner Nutzenbewertung von Insulin degludec zu dem Ergebnis, dass für dieses langwirkende Insulinanalog weder bei Typ-1-Diabetes noch bei Typ-2-Diabetes (hier in der Monotherapie oder in Kombinationstherapien) ein Zusatznutzen belegt ist.

Die Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG) teilt diese Einschätzung nicht.

Die DDG sieht bei der Therapie mit dem langwirkenden Insulinanalog degludec zumindest einen geringen Zusatznutzen. Zu dieser Einschätzung gelangt die DDG aufgrund der pharmakologischen Daten von Insulin degludec im Vergleich zu anderen Basalinsulinen (1-3) und aufgrund der publizierten kontrollierten Studien, die im Vergleich zu anderen langwirkenden Insulinanaloga unter Insulin degludec größtenteils eine geringere Hypoglykämierate zeigten (4-13). Die Vermeidung von Hypoglykämien ist bei der Diabetesbehandlung für den Typ-1- und Typ-2-Diabetes ein sehr wichtiges Therapieziel, das international in den Leitlinien implementiert ist (14,15). Schwere und auch leichte Hypoglykämien sind neben der individuellen Patientengefährdung auch mit hohen volkswirtschaftlichen Kosten verbunden (16,17).

Der G-BA hatte als Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung von Insulin degludec Humaninsulin für die Behandlung bei Typ 1 Diabetes und Typ 2 Diabetes (hier in Monotherapie, in Kombination mit OAD und in Kombination mit OAD und Bolusinsulin) festgelegt. Aus Sicht der DDG ist die adäquate Vergleichssubstanz zur Nutzenbewertung nicht Humaninsulin, sondern das langwirkende Insulinanalog Insulin glargine. Insulin glargine ist das langwirkende Insulinanalog, zu dem die umfassendste Studienlage vorliegt, die auch zumindest bei Typ-2-Diabetes kardiovaskuläre Endpunktdaten und weitere Sicherheitsdaten umfasst (18-21). Darüber hinaus konnte in einer Metaanalyse gezeigt werden, dass der Einsatz von Insulin glargine im Vergleich zu dem humanen Basalinsulin (NPH-Insulin) mit signifikant weniger nächtlichen Hypoglykämien assoziiert ist. (22). Vor diesem Hintergrund ist es für die DDG weder aus wissenschaftlicher noch aus klinischer Sicht nachvollziehbar, warum das IQWiG nach wie vor Humaninsulin als Vergleichstherapie festlegt und damit Patienten wissentlich einem erhöhten Hypoglykämierisiko aussetzt.

Diabetes erforschen und verhindern, behandeln und heilen.

Vorstand 2014/2015: PD Dr. Erhard Siegel (Präsident), Prof. Dr. Baptist Galwitz (Vizepräsident), Dr. Ralph Ziegler (Schatzmeister),

Prof. Dr. Andreas Hamann (Tagungspräsident 2016), Prof. Dr. Dirk Müller-Wieland, Prof. Dr. Klaus-Dieter Palitzsch,

Prof. Dr. Annette Schirrmann, Stephan Schreiber, Prof. Dr. Norbert Stefan (Tagungspräsident 2015),

Geschäftsführer: Dr. Dietrich Garficks

Vereinsregister: AG Berlin Charlottenburg VR 30808 B, Finanzamt: Berlin für Körperschaften I St.-Nr.: 27640/59125

Ferner war Insulin glargine als erstes langwirkendes Insulinanalog zugelassen, so dass mit diesem Insulin auch die breiteste therapeutische Erfahrung vorliegt. Die Vorteile einer Insulintherapie mit einem langwirkenden Insulinanalog wurden von der DDG bereits in der Stellungnahme zum Vorbericht "Langwirksame Insulinanaloge zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1" im Jahr 2009 dargelegt (23). Um eine fundierte wissenschaftliche Nutzenbewertung zu erleichtern, wäre außerdem eine Festlegung der Vergleichssubstanzen auf diejenigen sinnvoll, die für die klinischen Zulassungsstudien mit den Zulassungsbehörden vereinbart wurden. Diesbezüglich verweist die DDG auch auf die gemeinsamen Stellungnahmen mit anderen Fachgesellschaften zum AMNOG Verfahren und zu den Methodenpapieren des IQWiG (24,25). In den Behandlungsleitlinien zur Behandlung des Typ 1 Diabetes und Typ 2 Diabetes sind außerdem langwirkende Insulinanaloge als Therapiemöglichkeit ausdrücklich eingeschlossen (14,15).

Ähnlich wie in vergangenen Bewertungsverfahren hat das IQWiG aus rein formalen Gründen Studien von der Bewertung ausgeschlossen und damit vorhandene Evidenz nicht berücksichtigt. Die DDG weist darüber hinaus auf vorhandene Implausibilitäten im IQWiG Gutachten hin:

- Flexible Injektionszeitpunkte: S. 20, Absatz "Verwendung von Informationen aus Modul 5": das IQWiG konstatiert, dass die Extensionsstudie NN1250-3770-ext für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant sei, da die Patienten des Insulin degludec-Arms (mit festen Injektionszeitpunkten) auf die nicht zulassungskonforme flexible Gabe von Insulin degludec umgestellt wurden. Hier sind der Zulassungstext und die Fachinformation falsch zitiert. Es findet sich in der Fachinformation zum Injektionszeitpunkt eine zusätzliche Anmerkung im Abschnitt "Flexibilität beim Zeitpunkt der Anwendung", die die flexible Anwendung ausdrücklich einschließt und beschreibt. Die entsprechende Begründung findet sich in den Angabe 5.1 der Fachinformation (26). Die DDG folgt daher dem IQWiG nicht und hält die Extensionsstudie NN1250-3770-ext für eine relevante Studie zur Nutzenbewertung. Die tageszeitlich flexible Gabe eines Basalinsulins stellt einen patienten- und auch versorgungsrelevanten Aspekt dar.
- Kombination OAD und Insulin degludec (Fragestellung II B und C). Das IQWiG kritisiert hier, dass bezüglich der OAD Komponente der Diabetestherapie bei Typ-2-Diabetes im Dossier des Herstellers von der zweckmäßigen Vergleichstherapie abgewichen worden sei, indem neben Metformin auch andere OAD benannt worden seien. Die DDG folgt dieser Kritik nicht. Zum einen lassen die Behandlungsleitlinien zur Therapie des Typ-2-Diabetes Therapiealternativen zum Metformin bei Kontraindikationen, Nichtansprechen auf diese Behandlung oder bei Metformin-Unverträglichkeit zu, zum anderen werden in den Leitlinien auch Mehrfachkombinationen von OAD ausdrücklich im Behandlungsalgorithmus aufgeführt und empfohlen (14,15). Auch hier unterscheidet sich die vom IQWiG herangezogene Betrachtungsweise deutlich von der Versorgungsrealität und den aktuell gültigen Leitlinien.

Zudem soll in Abstimmung mit der Arbeitsgemeinschaft „Diabetes und Geriatrie“ noch ein besonderes Augenmerk auf die Beurteilung des IQWiG in Bezug auf die patientenorientierte Versorgung der großen Gruppe älterer Menschen mit Diabetes gelenkt werden:

Von den ca. 10 Millionen Menschen mit Diabetes mellitus in Deutschland sind mittlerweile mehr als die Hälfte älter als 65 Jahre (27). 75-80 jährige Menschen zeigen eine Diabetes Prävalenz von über 20%. In stationären Institutionen wie Pflegeheimen mit geriatrischem Patientenkontinuum (multimorbide und > 70 Jahre) liegt die Prävalenz für Diabetes mellitus mittlerweile bei über 25% (28). Etwa 30 – 50 % dieser Menschen benötigen Insulin.

Hypoglykämien stellen in dieser Patientengruppe eine große Gefahr dar, da sie weder vom Patienten selbst noch von den sie versorgenden Pflegenden rechtzeitig erkannt und behandelt werden können (29). Beim älteren Menschen können sich die Hypoglykämiesymptome in anderer Form zeigen. Nicht selten treten anstelle der „klassischen“ autonomen Symptome z.B. Gangunsicherheit, Schwindel, Gedächtnis- oder Koordinationsstörungen oder eine verwaschene Sprache durch eine Unterzuckerung auf, die vom Pflegepersonal oder von Angehörigen als cerebrale Minderdurchblutung oder Alkoholintoxikation fehlgedeutet werden können (30).

Kontinuierliche Glukosemessungen erbrachten, dass Episoden niedriger Blutzucker-Spiegel <70 mg/dl im Alltag bei Insulin-behandelten Patienten wesentlich häufiger sind, als bislang vermutet. So zeigen Menschen mit Typ 2 Diabetes im Durchschnitt täglich einmal eine Blutglukose <58 mg/dl mit einer Dauer von 1 Stunde (31). Selbst bei schlecht eingestellten Patienten mit Typ 1 und Typ 2 Diabetes mit einem mittleren HbA1c von 9,3% war bei 65% der Personen mindestens eine Hypoglykämie mit einer BG <70 mg/dl innerhalb von 3 Tagen nachweisbar (29). Besonders gefährdet sind dabei ältere Menschen mit zusätzlichen Begleiterkrankungen oder mit einer Niereninsuffizienz (32).

Für degludec wurde die Sicherheit bezüglich Hypoglykämien bei Älteren mehrfach überprüft. In einer Metaanalyse konnten Sorli et al (33) 2013 zeigen, dass gerade bei älteren Menschen (>65 Jahre) mit Typ 2 Diabetes die Rate der von nächtlicher Hypoglykämie betroffenen Patienten in der degludec-Gruppe geringer als unter Glargin lag (4,5-36,1 % degludec versus 12,2-44,6 % Glargin). Es traten unter beiden Basalinsulinen nur wenige Episoden einer schweren Hypoglykämie auf (Tabelle 1).

Tab. 1: Ergebnisse der Metaanalyse zu IDeg bei Patienten ab 65 Jahren (modifiziert nach Sorli 2013 (33))

Parameter	Typ 1 Diabetes		Typ 2 Diabetes	
	IDeg	IGlar	IDeg	IGlar
Anzahl Patienten	43	18	589	265
Alter (Jahre)*	69,6 ± 3,5	69,9 ± 3,8	70,1 ± 3,8	69,9 ± 3,8
BMI (kg/m <sup>2</sup> )*	26,1 ± 4,1	26,6 ± 4,6	29,8 ± 5,2	29,7 ± 4,8
Diabetes-Dauer (Jahre)*	28,0 ± 14,3	26,4 ± 14,6	13,8 ± 7,9	13,4 ± 7,3
Mittlere Basalinsulindosis	24,9 E	28,6 E	42,2 E	37,3 E
Bestätigte Hypoglykämien gesamt†	58,06 (97,7 %)	52,03 (94,1 %)	6,19‡ (58,7 %)	6,89 (58,7 %)
Bestätigte nächtliche Hypoglykämien†	5,71 (69,8 %)	9,43 (82,4 %)	0,74§ (21,2 %)	0,91 (25,4 %)
Schwere Hypoglykämien†	0,12 (9,3 %)	0,23 (11,8 %)	0,04 (2,9 %)	0,07 (4,2 %)

\*Mittelwert ± Standardabweichung

†Episoden pro Patientenjahr (Anteil der Patienten mit einer Episode)

‡signifikanter Unterschied IDeg versus IGlar bzgl. ERR: 0,76 (95 % CI: 0,61-0,95)

§signifikanter Unterschied IDeg versus IGlar bzgl. ERR: 0,64 (95 % CI: 0,43-0,95)

Der klinisch relevante Vorteil der reduzierten Hypoglykämiegefahr, vor allem nachts, ist äußerst wichtig für Ältere, da Hypoglykämien bei älteren Patienten als besonders gefährlich angesehen werden (14).

In der Gruppe der ambulant oder stationär gepflegten Menschen mit Diabetes kommt es sehr häufig zu relevanten Hypoglykämien. Eine Studie an knapp 300 durch Pflege mit Insulin versorgten Menschen mit Diabetes zeigte, dass bei 2,6% der ambulant bzw. 6,7% der stationär gepflegten im Verlauf von 12 Monaten aufgrund von schweren Hypoglykämien ein Notarzt hinzugezogen werden. 3,6% (ambulant) bzw. 3,0% (stationär) mussten im selben Zeitraum wegen Hypoglykämien stationär eingewiesen werden (34).

Schließlich ist die Flexibilität bezüglich Injektionszeitpunkt von Tag zu Tag besonders für diejenigen älteren Menschen ein entscheidender Vorteil, die von Pflegediensten versorgt werden. Da bei degludec aufgrund seiner besonderen Kinetik die Injektionszeit um mehrere Stunden ohne relevante Auswirkung auf die Blutzuckerspiegel variieren kann, ist dieses Insulin für den Einsatz durch ambulante (aber auch stationäre) Pflegedienste besser geeignet als andere Basalinsuline (35).

Zusätzlich spielen weitere Besonderheiten eine Rolle: Eine Dosisanpassung von degludec ist aufgrund einer Nierenfunktionseinschränkung oder im Rahmen einer Hämodialyse-Sitzung nicht notwendig (36). Dies hat große klinische Bedeutung, da eine Mehrheit Älterer mit Diabetes unter einer Einschränkung der Nierenfunktion leidet.

**Zusammenfassend** kritisiert die DDG, dass bei der Nutzenbewertung für Insulin degludec durch den G-BA die falsche Vergleichssubstanz gewählt wurde, dass das IQWiG wie schon bei vorangegangenen Bewertungen wichtige Studienergebnisse aus formalen Gründen nicht berücksichtigt und diesmal auch bestehende Leitlinien und die Fachinformation zu Insulin degludec einseitig und damit falsch auslegt. Durch das Festhalten von Humaninsulin als Vergleichstherapie werden Patienten wissentlich einem erhöhten Hypoglykämierisiko ausgesetzt. Die DDG verurteilt diese unethische Vorgehensweise, die in der internationalen Diabetologie auf einheitliches Unverständnis stößt, auf das Schärfste.

PD Dr. Erhard Siegel  
Präsident DDG

Prof. Dr. Baptist Gallwitz  
Vizepräsident DDG

Prof. Dr. Dirk Müller-Wieland  
Vorsitzender Kommission  
Wissenschaftliche Stellungnahmen Diabetes und Geriatrie

Dr. Dr. Andrej Zeyfang  
Vorsitzender Arbeitsgemeinschaft

## Literatur

1. Heise T, Hermanski L, Nosek L, Feldman A, Rasmussen S, Haahr H. Insulin degludec: four times lower pharmacodynamic variability than insulin glargine under steady-state conditions in type 1 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2012 Sep;14(9):859-64
2. Heise T, Nosek L, Böttcher SG, Hastrup H, Haahr H. Ultra-long-acting insulin degludec has a flat and stable glucose-lowering effect in type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2012 Oct;14(10):944-50
3. Vora J, Heise T. Variability of glucose-lowering effect as a limiting factor in optimizing basal insulin therapy: a review. *Diabetes Obes Metab.* 2013 Aug;15(8):701-12
4. Heller S, Buse J, Fisher M, Garg S, Marre M, Merker L, Renard E, Russell-Jones D, Philotheou A, Francisco AM, Pei H, Bode B; BEGIN Basal-Bolus Type 1 Trial Investigators. Insulin degludec, an ultra-longacting basal insulin, versus insulin glargine in basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in type 1 diabetes (BEGIN Basal-Bolus Type 1): a phase 3, randomised, open-label, treat-to-target non-inferiority trial. *Lancet.* 2012 Apr 21;379(9825):1489-97
5. Mathieu C, Hollander P, Miranda-Palma B, Cooper J, Franek E, Russell-Jones D, Larsen J, Tamer SC, Bain SC; NN1250-3770 (BEGIN: Flex T1) Trial Investigators. Efficacy and safety of insulin degludec in a flexible dosing regimen vs insulin glargine in patients with type 1 diabetes (BEGIN: Flex T1): a 26-week randomized, treat-to-target trial with a 26-week extension. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013 Mar;98(3):1154-62
6. Rodbard HW, Cariou B, Zinman B, Handelsman Y, Philis-Tsimikas A, Skjøth TV, Rana A, Mathieu C; BEGIN Once Long trial investigators. Comparison of insulin degludec with insulin glargine in insulin-naïve subjects with Type 2 diabetes: a 2-year randomized, treat-to-target trial. *Diabet Med.* 2013 Nov;30(11):1298-304
7. Garber AJ, King AB, Del Prato S, Sreenan S, Balci MK, Muñoz-Torres M, Rosenstock J, Endahl LA, Francisco AM, Hollander P; NN1250-3582 (BEGIN BB T2D) Trial Investigators. Insulin degludec, an ultra-longacting basal insulin, versus insulin glargine in basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in type 2 diabetes (BEGIN Basal-Bolus Type 2): a phase 3, randomised, open-label, treat-to-target non-inferiority trial. *Lancet.* 2012 Apr 21;379(9825):1498-507
8. Bode BW, Chaykin LB, Sussman AM, Warren ML, Niemeyer M, Rabøl R, Rodbard HW Efficacy and Safety of Insulin Degludec 200 U/ML and Insulin Degludec 100 U/ML in Patients with Type 2 Diabetes (Begin: Compare). *Endocr Pract.* 2014 Feb 11:1-16. [Epub ahead of print]
9. Meneghini L, Atkin SL, Gough SC, Raz I, Blonde L, Shestakova M, Bain S, Johansen T, Begtrup K, Birkeland KI; NN1250-3668 (BEGIN FLEX) Trial Investigators. The efficacy and safety of insulin degludec given in variable once-daily dosing intervals compared with insulin glargine and insulin degludec dosed at the same time daily: a 26-week, randomized, open-label, parallel-group, treat-to-target trial in individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2013 Apr;36(4):858-64
10. Koehler G, Heller S, Korsatko S, Roepstorff C, Rasmussen S, Haahr H, Pieber TR. Insulin degludec is not associated with a delayed or diminished response to hypoglycaemia compared with insulin glargine in type 1 diabetes: a double-blind randomised crossover study. *Diabetologia.* 2014 Jan;57(1):40-9

11. Gough SC, Bhargava A, Jain R, Mersebach H, Rasmussen S, Bergenstal RM. Low-volume insulin degludec 200 units/ml once daily improves glycemic control similarly to insulin glargine with a low risk of hypoglycemia in insulin-naive patients with type 2 diabetes: a 26-week, randomized, controlled, multinational, treat-to-target trial: the BEGIN LOW VOLUME trial. *Diabetes Care*. 2013 Sep;36(9):2536-42
12. Owens DR, Matfin G, Monnier L. Basal insulin analogues in the management of diabetes mellitus: what progress have we made? *Diabetes Metab Res Rev*. 2014 Feb;30(2):104-19
13. Philis-Tsimikas A, Brod M, Niemeier M, Ocampo Francisco AM, Rothman J. Insulin degludec once-daily in type 2 diabetes: simple or step-wise titration (BEGIN: once simple use). *Adv Ther*. 2013 Jun;30(6):607-22
14. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, Peters AL, Tsapas A, Wender R, Matthews DR. Management of hyperglycaemia 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). *Diabetologia*. 2012 Jun;55(6):1577-96
15. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes – Langfassung, 1. Auflage. Version 3. 2013, zuletzt geändert: April 2014. Available from: [http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/diabetes2/dm2\\_therapie](http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/diabetes2/dm2_therapie) [cited: 07.08.2014]; DOI: 10.6101/AZQ/000203
16. Seaquist ER, Anderson J, Childs B, Cryer P, Dagogo-Jack S, Fish L, Heller SR, Rodriguez H, Rosenzweig J, Vigersky R; American Diabetes Association; Endocrine Society. Hypoglycemia and diabetes: a report of a workgroup of the American Diabetes Association and the Endocrine Society. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013 May;98(5):1845-59
17. Choudhary P, Amiel SA. Hypoglycaemia: current management and controversies. *Postgrad Med J*. 2011 Apr;87(1026):298-306
18. Garg S, Moser E, Dain MP, Rodionova A. Clinical experience with insulin glargine in type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther*. 2010 Nov;12(11):835-46
19. Home PD, Fritsche A, Schinzel S, Massi-Benedetti M. Meta-analysis of individual patient data to assess the risk of hypoglycaemia in people with type 2 diabetes using NPH insulin or insulin glargine. *Diabetes Obes Metab*. 2010 Sep;12(9):772-9
20. ORIGIN Trial Investigators, Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, Díaz R, Jung H, Maggioni AP, Pogue J, Probstfield J, Ramachandran A, Riddle MC, Rydén LE, Yusuf S. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med*. 2012 Jul 26;367(4):319-28
21. ORIGIN trial investigators, Gilbert RE, Mann JF, Hanefeld M, Spinass G, Bosch J, Yusuf S, Gerstein HC. Basal insulin glargine and microvascular outcomes in dysglycaemic individuals: results of the Outcome Reduction with an Initial Glargine Intervention (ORIGIN) trial. *Diabetologia*. 2014 Jul;57(7):1325-31
22. Horvath K, Jeitler K, Berghold A, Ebrahim SH, Gratzner TW, Plank J, Kaiser T, Pieber TR, Siebenhofer A. Long-acting insulin analogues versus NPH insulin (human isophane insulin) for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 Apr 18;(2):CD005613

23. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen IQWiG. Langwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1. Dokumentation und Würdigung der Stellungnahmen zum Berichtsplan. Auftrag A05-01 Version 1.0 Stand: 21.01.2008. Available from: [https://www.iqwig.de/download/A05-01\\_Dokumentation\\_und\\_Wuerdigung\\_der\\_Stellungnahmen\\_zum\\_Berichtsplan\\_V\\_1\\_0.pdf](https://www.iqwig.de/download/A05-01_Dokumentation_und_Wuerdigung_der_Stellungnahmen_zum_Berichtsplan_V_1_0.pdf) [cited: 07.08.2014]
24. Gemeinsame Stellungnahme Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG) & Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (DGK) Zum Entwurf Allgemeine Methoden Version 4.2 des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) vom 18.06.2014. Available from: [http://www.ddg.info/fileadmin/Redakteur/Stellungnahmen/DDG\\_und\\_DGK\\_Stellungnahme\\_IQWiG\\_Methodenpapier\\_07\\_08\\_2014.pdf](http://www.ddg.info/fileadmin/Redakteur/Stellungnahmen/DDG_und_DGK_Stellungnahme_IQWiG_Methodenpapier_07_08_2014.pdf) [cited: 07.08.2014]
25. Gemeinsame Stellungnahme Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG), Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM), Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (DGK), Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) zum Entwurf „Aktualisierung einiger Abschnitte der Allgemeinen Methoden Version 4.0 sowie neue Abschnitte zur Erstellung der Allgemeinen Methoden Version 4.1“ des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) vom 18.04.2013. Available from: [http://www.ddg.info/fileadmin/Redakteur/Stellungnahmen/220513\\_Gemeinsame\\_Stellungnahme\\_zum\\_Methodenpapier\\_des\\_IQWiG.pdf](http://www.ddg.info/fileadmin/Redakteur/Stellungnahmen/220513_Gemeinsame_Stellungnahme_zum_Methodenpapier_des_IQWiG.pdf) [cited: 07.08.2014]
26. Fachinformation Tresiba. Available from: <http://www.fachinfo.de/suche/fi/014692014692.pdf> [cited: 07.08.2014]
27. Rathmann W, Haastert B, Icks A, Giani G, Holle R, Koenig W, Löwel H, Meisinger C (2006) Prevalence of the metabolic syndrome in the elderly population according to IDF, WHO, and NCEP definitions and associations with C-reactive protein: the KORA Survey 2000. *Diabetes Care* 29, 46
28. Laura Coll-Planas, Antje Bergmann, Peter Schwarz, Francisco Guillén-Grima, Jan Schulze Vergleich der Versorgungsqualität älterer Diabetiker durch ambulante Pflegedienste im häuslichen Bereich mit der im stationären Bereich in Pflegeheimen in Dresden *Zeitschrift für ärztliche Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen* Volume 101, Issue 9, 20 December 2007, Pages 623-629
29. Munshi MN, Segal AR, Suhl E et al. (2011) Frequent hypoglycemia among elderly patients with poor glycemic control. *Arch Intern Med* 171:362–364
30. Jaap AJ, Jones GC, McCrimmon RJ et al. (1998) Perceived symptoms of hypoglycaemia in elderly type 2 diabetic patients treated with insulin. *Diabet Med* 15:398-401
31. Bode et al. (2005) Glycemic Characteristics in Continuously Monitored Patients With Type 1 and Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 28:2361-2366
32. Holstein A et al. (2012) Substantial Increase in Incidence of Severe Hypoglycemia Between 1997–2000 and 2007–2010. *Diabetes Care* 35:972–975
33. Sorli C, Warren M, Oyer D, Mersebach H, Johansen T, Gough SCL. Elderly patients with diabetes experience a lower rate of nocturnal hypoglycaemia with insulin degludec than with insulin glargine: A meta-analysis of Phase IIIa trials. *Drugs Aging* 2013;30: 1009-18

34. Zeyfang A, Dippel FW, Bahrmann A, Bahr R, Feucht I, Hamann O, Hodeck K Aktuelle Versorgungssituation und Ressourcenbedarf bei insulinpflichtigen Typ-2-Diabetikern in ambulanter und stationärer Pflege: Ergebnisse der LIVE-GERI Studie Diabetologie und Stoffwechsel 2010; 5(5): 293-300
35. Heise T, Hövelmann U, Nosek L, Böttcher SG, Granhall C, Haahr H: Insulin degludec: two-fold longer half-life and a more consistent pharmacokinetic profile than insulin glargine. Diabetologia 2011a; 54 (Suppl. 1): S425
36. Kiss I, Arold G, Roepstorff C, Gammelgaard Böttcher S, Klim S, Haahr H. Insulin degludec: Pharmacokinetics in patients with renal impairment. Clin Pharmacokinet 2014; 53: 175-83