

IQWiG-Berichte – Nr. 315

**Insulin degludec  
(Addendum zum Auftrag A15-10)**

**Addendum**

Auftrag: A15-26  
Version: 1.1  
Stand: 07.08.2015

# Impressum

**Herausgeber:**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

**Thema:**

Insulin degludec  
(Addendum zum Auftrag A15-10)

**Auftraggeber:**

Gemeinsamer Bundesausschuss

**Datum des Auftrags:**

13.07.2015

**Interne Auftragsnummer:**

A15-26

**Anschrift des Herausgebers:**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen  
Im Mediapark 8 (KölnTurm)  
50670 Köln

Tel.: +49 (0)221 – 35685-0

Fax: +49 (0)221 – 35685-1

E-Mail: [berichte@iqwig.de](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

**An dem Addendum beteiligte Mitarbeiter des IQWiG<sup>1</sup>:**

- Ulrike Seay
- Ulrich Grouven
- Thomas Kaiser

**Schlagwörter:** Insulin degludec, Diabetes Mellitus – Typ 1, Kind, Adolescent, Nutzenbewertung

**Keywords:** Insulin degludec, Diabetes Mellitus – Type 1, Child, Adolescent, Benefit Assessment

---

<sup>1</sup> Aufgrund gesetzlicher Datenschutzbestimmungen haben Mitarbeiter das Recht, ihrer Namensnennung nicht zuzustimmen.

# Inhaltsverzeichnis

	<b>Seite</b>
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>iv</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>v</b>
<b>1 Hintergrund.....</b>	<b>1</b>
<b>1.1 Änderungen in Version 1.1.....</b>	<b>1</b>
<b>2 Bewertung der mit der Stellungnahme eingereichten Daten.....</b>	<b>2</b>
<b>3 Literatur .....</b>	<b>6</b>

**Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: Ergebnisse zu symptomatischen Hyperglykämien – RCT, direkter Vergleich:

Insulin degludec + Insulin aspart vs. Insulin detemir + Insulin aspart..... 3

Tabelle 2: Messung von Ketonkörpern in der Studie NN1250-3561..... 5

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
pU	pharmazeutischer Unternehmer

## **1 Hintergrund**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 13.07.2015 mit einer ergänzenden Bewertung zum Auftrag A15-10 (Insulin degludec – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) beauftragt.

In seinem Dossier [1] hatte der pharmazeutische Unternehmer (pU) zum Endpunkt Hyperglykämien aus der Studie NN1250-3561 lediglich solche Auswertungen vorgelegt, in die sowohl symptomatische als auch nicht symptomatische Hyperglykämien eingegangen sind. Für den patientenrelevanten Endpunkt symptomatische Hyperglykämien lagen daher für die Dossierbewertung A15-10 keine verwertbaren Daten vor.

Mit seiner schriftlichen Stellungnahme hat der pU Daten zu symptomatischen Hyperglykämien nachgereicht [2]. Diese waren nicht interpretierbar, da die Daten nicht für die Gesamtpopulation vorgelegt wurden. Nach der mündlichen Anhörung zu Insulin degludec hat der pU erneut Daten zu symptomatischen Hyperglykämien [3,4] eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieser Daten beauftragt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem G-BA übermittelt. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

### **1.1 Änderungen in Version 1.1**

Die vorliegende Version 1.1 vom 07.08.2015 ersetzt Version 1.0 des Addendums vom 29.07.2015. Folgende Änderung ist in Version 1.1 im Vergleich zu Version 1.0 enthalten: Auf der Seite 4 wurde in dem Satz „In der folgenden Tabelle 2 ist die gesamte Anzahl der Hyperglykämien der Anzahl symptomatischer Hyperglykämien mit fehlender Ketonkörpermessung gegenübergestellt“ das Wort „symptomatischer“ gestrichen. In Tabelle 2 wurde bei der Angabe „symptomatische Hyperglykämien“ das Wort „symptomatische“ gestrichen.

Das Bewertungsergebnis wurde durch diese Änderung nicht beeinflusst.

## **2 Bewertung der mit der Stellungnahme eingereichten Daten**

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zur frühen Nutzenbewertung von Insulin degludec hat der pU Daten zu symptomatischen Hyperglykämien aus der Studie NN1250-3561 vorgelegt. Neben symptomatischen Hyperglykämien mit einem Plasmaglukosewert  $> 250$  mg/dl hat der pU auch eine gesonderte Auswertung für eine Untermenge dieser symptomatischen Hyperglykämien mit einem Plasmaglukosewert  $> 250$  mg/dl vorgelegt, nämlich solche Ereignisse, bei denen zusätzlich Ketonkörper im Blut nachgewiesen wurden ( $> 1,5$  mmol/l). In der nachfolgenden Tabelle 1 sind die vom pU vorgelegten Daten dargestellt. Zusätzlich sind die Ergebnisse zu Ketoazidosen dargestellt, da Ketoazidosen eine schwerwiegende Komplikation symptomatischer Hyperglykämien darstellen. Die Ergebnisse zu Ketoazidosen lagen bereits für die Dossierbewertung A15-10 vor.



Tabelle 1: Ergebnisse zu symptomatischen Hyperglykämien – RCT, direkter Vergleich:  
Insulin degludec + Insulin aspart vs. Insulin detemir + Insulin aspart

Studie	Insulin degludec + Insulin aspart			Insulin detemir + Insulin aspart			Insulin degludec + Insulin aspart vs. Insulin detemir + Insulin aspart
Endpunktkategorie							
Endpunkt	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	Ereignisse n	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	Ereignisse n	Effektschätzer: RR [95 %-KI]; p-Wert / Rate Ratio [95 %-KI]
<b>NN1250-3561</b>							
<b>Morbidität</b>							
symptomatische Hyperglykämien							
Plasmaglukose > 250 mg/dl							
26 Wochen	174	116 (66,7)		175	117 (66,9)		1,00 [0,86; 1,16] <sup>a</sup> ; > 0,999 <sup>b</sup>
			2612			3335	0,79 [0,52; 1,21]
52 Wochen	174	132 (75,9)		175	129 (73,7)		1,03 [0,91; 1,16] <sup>a</sup> ; 0,683 <sup>b</sup>
			4886			5788	0,78 [0,52; 1,18]
Plasmaglukose > 200 mg/dl <sup>c</sup>							
26 Wochen	174	k. A.	k. A.	175	k. A.	k. A.	k. A.
52 Wochen	174	k. A.	k. A.	175	k. A.	k. A.	k. A.
<i>ergänzend: symptomatische Hyperglykämien (Plasmaglukose &gt; 250 mg/dl) mit Ketose (Ketonkörper &gt; 1,5 mmol/l)</i>							
26 Wochen	174	8 (4,6)		175	15 (8,6)		0,54 [0,23; 1,24]; 0,141 <sup>b</sup>
			11			32	0,28 [0,09; 0,81]
52 Wochen	174	13 (7,5)		175	19 (10,9)		0,69 [0,35; 1,36]; 0,288 <sup>b</sup>
			28			65	0,21 [0,08; 0,55]
<b>Ketoazidosen</b>							
26 Wochen	174	0 (0)		175	0 (0)		n. b.; > 0,999
			0			0	k. A.
52 Wochen	174	2 (1,1)		175	0 (0)		5,03 [0,24; 103,99] <sup>a, d</sup> ; 0,169 <sup>b</sup>
			2			0	k. A.
a: eigene Berechnung (asymptotisch)							
b: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode [5])							
c: Im Dossier hatte der pU auch Auswertungen zu Hyperglykämien mit einem Plasmaglukosewert > 200 mg/dl vorgelegt. Zu symptomatischen Hyperglykämien hat der pU im Stellungsverfahren keine Auswertungen mit diesem Grenzwert vorgelegt.							
d: Korrekturfaktor 0,5							
k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; n: absolute Anzahl; N: Anzahl Patienten in der Auswertung; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko vs.: versus							

### Symptomatische Hyperglykämien

Das Verzerrungspotenzial wurde für den Endpunkt symptomatische Hyperglykämien sowohl in der Haupt- als auch in der Verlängerungsstudie aufgrund der subjektiven Komponente bei offenem Studiendesign als hoch eingeschätzt.

Für den Endpunkt symptomatische Hyperglykämien mit einem Plasmaglukosewert > 250 mg/dl zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für den Endpunkt symptomatische Hyperglykämien mit einem Plasmaglukosewert > 200 mg/dl lagen keine Auswertungen vor.

Es ergibt sich insgesamt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Insulin degludec im Vergleich zu Insulin detemir, ein Zusatznutzen ist damit für den Endpunkt symptomatische Hyperglykämien nicht belegt.

In den vom pU zusätzlich vorgelegten Daten zu Subgruppen zeigten sich keine über 26 und 52 Wochen hinweg konstanten Ergebnisse zu Effektmodifikationen.

### **Ergänzend dargestellter Endpunkt: symptomatische Hyperglykämien mit Ketose**

Der pU hat neben Auswertungen zu allen symptomatischen Hyperglykämien auch Auswertungen zur Untermenge symptomatischer Hyperglykämien mit Nachweis von Ketonkörpern vorgelegt. Der pU argumentiert, dass diese Ereignisse von besonderer Relevanz seien, da aufgrund des Nachweises von Ketonkörpern in diesen Fällen das Risiko für eine Ketoazidose erhöht sei. Dem widerspricht allerdings das Ergebnis der Studie NN1250-3561 selbst, in der zwar bei numerisch weniger Patienten unter Insulin degludec eine symptomatische Hyperglykämie mit Ketose festgestellt wurde, jedoch numerisch häufiger tatsächlich Ketoazidosen aufgetreten sind. Es fehlt insgesamt der Nachweis, dass die vom pU vorgelegte Operationalisierung zu symptomatischen Hyperglykämien mit Ketose dafür geeignet ist, Ereignisse von besonderer Relevanz abzugrenzen.

Davon unabhängig sind die Ergebnisse zu symptomatischen Hyperglykämien mit Ketose der Studie NN1250-3561 nicht abschließend interpretierbar. In der Studie NN1250-3561 sollten Patienten bei jeder Hyperglykämie mit einem Plasmaglukosewert von > 250 mg/dl die Ketonkörper im Blut messen. In der folgenden Tabelle 2 ist die gesamte Anzahl der Hyperglykämien der Anzahl Hyperglykämien mit fehlender Ketonkörpermessung gegenübergestellt.

Tabelle 2: Messung von Ketonkörpern in der Studie NN1250-3561

Studie  Zeitpunkt Gruppe	Hyperglykämien		
	N	Anzahl Ereignisse (gesamt) n	Anzahl Ereignisse (ohne Ketonkörpermessung) n (%)
<b>NN1250-3561</b>			
26 Wochen			
Insulin degludec <sup>a</sup>	174	18 209	3125 (17,2)
Insulin detemir <sup>a</sup>	175	17 698	3252 (18,4)
52 Wochen			
Insulin degludec <sup>a</sup>	174	33 689	5541 (16,4)
Insulin detemir <sup>a</sup>	174	29 627	4847 (16,3)
a: jeweils plus Insulin aspart n: Anzahl Ereignisse; N: Anzahl Patienten in der Auswertung; RCT: randomisierte kontrollierte Studie;			

In der Studie NN1250-3561 traten insgesamt 63 316 Hyperglykämien mit einem Plasmaglukosewert > 250 mg/dl auf. Bei mehr als 10 000 Ereignissen (5541 unter Insulin degludec und 4847 unter Insulin detemir, jeweils gut 16 %) wurden diese Messungen trotz der Protokollvorgabe nicht durchgeführt. Dem stehen lediglich 93 symptomatische Ereignisse mit Nachweis von Ketonkörpern gegenüber (28 unter Insulin degludec und 65 unter Insulin detemir) (siehe Tabelle 1). Angesichts dessen und des ohnehin schon hohen Verzerrungspotenzials (Endpunkt mit subjektiver Komponente bei offener Studiendurchführung) sind die Ergebnisse zum Endpunkt symptomatische Hyperglykämien mit Ketose nicht abschließend interpretierbar.

### Zusammenfassung

Aus den vom pU nachgereichten Daten zu symptomatischen Hyperglykämien ergibt sich kein Beleg für einen Zusatznutzen von Insulin degludec gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Insgesamt ändern die nachgereichten Daten die Einschätzung der Nutzenbewertung A15-10 [6] nicht: Für Mädchen mit Diabetes mellitus Typ 1 ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Insulin degludec gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Für Jungen mit Diabetes mellitus Typ 1 ist der Zusatznutzen von Insulin degludec gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

### 3 Literatur

1. Novo Nordisk. Insulin degludec (Tresiba): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 4 E; zur Behandlung des Diabetes mellitus bei Jugendlichen und Kindern ab dem Alter von 1 Jahr; medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen [online]. 26.02.2015 [Zugriff: 22.07.2015]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-797/2015-02-26\\_Modul4E\\_Insulin%20degludec\\_final.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-797/2015-02-26_Modul4E_Insulin%20degludec_final.pdf).
2. Novo Nordisk. NN1250-exploratory: clinical trial report [unveröffentlicht]. 19.06.2015.
3. Novo Nordisk. NN1250-exploratory: clinical trial report [unveröffentlicht]. 08.07.2015.
4. Novo Nordisk. Nachtrag zur mündlichen Anhörung vom 07. Juli 2015 zur Nutzenbewertung von Insulin degludec 2015-03-01-D-158 [unveröffentlicht]. 2015.
5. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. Computat Stat Data Anal 1994; 17(5): 555-574.
6. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Insulin degludec (neues Anwendungsgebiet): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A15-10 [online]. 28.05.2015 [Zugriff: 03.06.2015]. (IQWiG-Berichte; Band 306). URL: [https://www.iqwig.de/download/A15-10\\_Insulin-degludec-neues-Anwendungsgebiet\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf](https://www.iqwig.de/download/A15-10_Insulin-degludec-neues-Anwendungsgebiet_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf).