

## College voor Zorgverzekeringen

> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Aan de minister van Volksgezondheid,  
Welzijn en Sport  
Postbus 20350  
2500 EJ DEN HAAG

0530.2013139272

Datum 29 november 2013  
Betreft GVS rapport 13/20: insuline degludec (Tresiba®)

**College voor  
zorgverzekeringen**  
Pakket

Eekholt 4  
1112 XH Diemen  
Postbus 320  
1110 AH Diemen  
www.cvz.nl  
info@cvz.nl

T +31 (0)20 797 89 59

**Contactpersoon**

M. van der Graaff  
T +31 (0)20 797 88 92

**Onze referentie**  
2013139272

Geachte mevrouw Schippers,

In de brief van 11 maart 2013 (Farma-3159610) heeft u het College voor zorgverzekeringen (CVZ) verzocht om een inhoudelijke toetsing uit te voeren met betrekking tot insuline degludec (Tresiba®). De Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) heeft deze beoordeling inmiddels afgerond. De overwegingen hierbij treft u aan in het GVS-rapport en het farmacotherapeutisch rapport die als bijlage zijn toegevoegd.

Insuline degludec (Tresiba®) is beschikbaar als oplossing voor injectie in de afleveringsvormen 100 en 200 eenheden/ml.

Insuline degludec heeft bij de behandeling van diabetes mellitus type 1 en 2 een therapeutische gelijke waarde ten opzichte van insuline glargine, bij die patiënten die problemen ondervinden van nachtelijke hypoglykemieën ondanks een adequate instelling op NPH-insuline.

Voor toetsing van de onderlinge vervangbaarheid komen de overige langwerkende insuline analoga in aanmerking. Deze zijn opgenomen op Bijlage 1A in cluster OA10AEAPD V (insuline glargine en insuline detemir voorgevulde wegwerppennen) en cluster OA10AEAPI (insuline glargine en insuline detemir patronen).

Met insuline degludec is de werkzaamheid in het verlagen van nuchtere bloedglucosewaarden en de HbA1c-waarden vergelijkbaar met die van insuline glargine en insuline detemir.

Ook de bijwerkingen met insuline degludec waren vergelijkbaar aan die met insuline glargine en insuline detemir. De frequentie van ernstige hypoglykemieën verschilde niet met insuline degludec ten opzichte van andere insuline-analoga. Bij patiënten met diabetes mellitus type 1 verschilden ook de frequenties van bevestigde en nachtelijke bevestigde hypoglykemieën niet. Bij patiënten met diabetes mellitus type 2 die insuline-naïef waren traden 0,25 nachtelijke bevestigde hypoglykemieën per patiëntjaar op met insuline degludec, versus 0,39 per patiëntjaar met insuline glargine. Bij voorafgaande (basale) insuline gebruikers met diabetes mellitus type 2 die in aanmerking kwamen voor intensivering van de behandeling werd eveneens een significant verschil op het eindpunt 'bevestigde nachtelijke hypoglykemie' gevonden (insuline degludec versus insuline glargine 1,4 versus 1,8 episoden per patiëntjaar blootstelling).

De ratio is 0,75 [0,58 - 0,99]). Hoewel statistisch significant, zijn deze verschillen van onvoldoende omvang om te spreken van relevante verschillen in de klinische praktijk.

**College voor  
zorgverzekeringen**  
Pakket

Conclusie: er is geen sprake van klinisch relevante verschillen in eigenschappen.

**Datum**  
29 november 2013

Op grond van de criteria voor onderlinge vervangbaarheid kan worden geconcludeerd dat insuline degludec onderling vervangbaar is met insuline glargine en insuline detemir

**Onze referentie**  
2013139272

Voor insuline degludec is nog geen DDD vastgesteld. Overeenkomstig die van insuline glargine en insuline detemir, kan de standaarddosis van insuline degludec worden vastgesteld op 40 IE.

Insuline degludec komt in aanmerking voor opname op Bijlage 1A in een cluster met insuline glargine en insuline detemir. De standaarddosis van insuline degludec kan worden vastgesteld op 40 IE.

Hoogachtend,

dr. A. Boer  
*Lid Raad van Bestuur*

GVS rapport 13/20  
insuline degludec (Tresiba®)

Datum	22 november 2013
Status	Definitief



## Colofon

Volnummer	2013142612
Contactpersoon	M. van der Graaff
Afdeling	Pakket
Uitgebracht aan	de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport



## Inhoud

### **Colofon—1**

### **Inleiding—5**

- 1 Nieuwe chemische verbinding—7**
  - 1.1 insuline degludec (Tresiba®)—7
    - 1.1.1 Voorstel fabrikant—7
    - 1.1.2 Beoordeling opname in het GVS—7
    - 1.1.3 Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid—7
    - 1.1.4 Conclusie onderlinge vervangbaarheid—8
    - 1.1.5 Standaarddosis—8
    - 1.1.6 Literatuur—8

### **2 Conclusie—9**

### **Bijlage**

Farmacotherapeutisch rapport



## Inleiding

In de brief van 11 maart 2013 verzoekt de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport de voorzitter van het College van zorgverzekeringen een inhoudelijke toetsing uit te voeren over insuline degludec (Tresiba®).



## 1 Nieuwe chemische verbinding

### 1.1 **insuline degludec (Tresiba®)**

Insuline degludec (Tresiba®) oplossing voor injectie (afleveringsvormen 100 resp. 200 eenheden/ml). 1 ml oplossing bevat 100 resp. 200 eenheden insuline degludec (equivalent aan 3,66 mg resp. 7,32 mg insuline degludec). Een voorgevulde pen bevat 300 eenheden resp. 600 eenheden insuline degludec in 3 ml resp. 3 ml oplossing.

Behandeling van diabetes mellitus bij volwassenen.

#### 1.1.1 *Voorstel fabrikant*

Opname in het GVS op Bijlage 1B.

Insuline degludec is een nieuwe langwerkende basale insuline-analoon. Op grond van verschillen in toedieningsweg moet insuline degludec niet worden vergeleken met orale bloedglucoseverlagende middelen. Op grond van klinisch relevante verschillen in eigenschappen is insuline degludec niet onderling vervangbaar met NPH-insuline (isofaan insuline (Humuline®, voorgevulde wegwerppennen opgenomen op Bijlage 1A in cluster OA10ACAPD met o.a. Insulatard® en NPH-insuline patronen in cluster OA10ACAPI) en ook niet met de insuline-analogen insuline glargine (Lantus®, momenteel opgenomen op Bijlage 1A in cluster OA10AEAPD V met insuline detemir (Levemir®) (cluster OA10AEAPD V, voorgevulde wegwerppennen en cluster OA10AEAPI (patronen). Daardoor is insuline degludec niet onderling vervangbaar met de genoemde middelen en moet het worden geplaatst in een eigenstandig cluster op Bijlage 1B.

#### 1.1.2 *Beoordeling opname in het GVS*

Om de plaats van een geneesmiddel in het GVS te kunnen vaststellen moet eerst worden beoordeeld of het onderling vervangbaar is met reeds in het GVS opgenomen geneesmiddelen. Voor toetsing van de onderlinge vervangbaarheid komen de overige langwerkende insuline analoga in aanmerking. Deze zijn opgenomen op Bijlage 1A in cluster OA10AEAPD V (insuline glargine en insuline detemir voorgevulde wegwerppennen) en cluster OA10AEAPI (insuline glargine en insuline detemir patronen).

#### 1.1.3 *Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid*

##### **Gelijksoortig indicatiegebied**

Insuline degludec, insuline glargine en insuline detemir zijn geregistreerd voor behandeling van (volwassen) patiënten met (insuline-afhankelijke) diabetes mellitus type 1 en type 2.

Conclusie: er is sprake van een gelijksoortig indicatiegebied.

##### **Gelijke toedieningsweg**

Insuline degludec is net als insuline glargine en insuline detemir uitsluitend geschikt voor subcutane toediening. Zij mogen niet intraveneus, intramusculair of in insulinepompen worden gebruikt.

Conclusie: er is sprake van een gelijke toedieningsweg.

### **Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie**

Insuline degludec is evenals insuline glargine en insuline detemir geregistreerd voor de behandeling van volwassenen. Insuline glargine is daarnaast ook geregistreerd voor de behandeling van kinderen vanaf 6 jaar. Er is echter geen sprake van een toedieningsvorm specifiek bestemd voor kinderen.

Conclusie: de langwerkende insuline-analoga zijn bestemd voor toepassing in dezelfde leeftijdscategorie.

### **Klinische relevante verschillen in eigenschappen**

De overwegingen bij dit criterium zijn gebaseerd op het farmacotherapeutisch rapport (zie bijlage).

Met insuline degludec is de werkzaamheid in het verlagen van nuchtere bloedglucosewaarden en de HbA1c-waarden vergelijkbaar met die van insuline glargine en insuline detemir.

Ook de bijwerkingen met insuline degludec waren vergelijkbaar aan die met insuline glargine en insuline detemir. De frequentie van ernstige hypoglykemieën verschilde niet met insuline degludec ten opzichte van andere insuline-analoga. Bij patiënten met diabetes mellitus type 1 verschilden ook de frequenties van bevestigde en nachtelijke bevestigde hypoglykemieën niet. Bij patiënten met diabetes mellitus type 2 die insuline-naïef waren traden 0,25 nachtelijke bevestigde hypoglykemieën per patiëntjaar op met insuline degludec, versus 0,39 per patiëntjaar met insuline glargine. Bij voorafgaande (basale) insuline gebruikers met diabetes mellitus type 2 die in aanmerking kwamen voor intensivering van de behandeling werd eveneens een significant verschil op het eindpunt 'bevestigde nachtelijke hypoglykemie' gevonden (insuline degludec versus insuline glargine 1,4 versus 1,8 episoden per patiëntjaar blootstelling, rate ratio 0,75 [0,58 - 0,99]). Hoewel statistisch significant, zijn deze verschillen van onvoldoende omvang om te spreken van relevante verschillen in de klinische praktijk.

Conclusie: er is geen sprake van klinisch relevante verschillen in eigenschappen.

#### *1.1.4 Conclusie onderlinge vervangbaarheid*

Op grond van de criteria voor onderlinge vervangbaarheid kan worden geconcludeerd dat insuline degludec onderling vervangbaar is met insuline glargine en insuline detemir.

#### *1.1.5 Standaarddosering*

Voor insuline degludec is nog geen DDD vastgesteld. Overeenkomstig die van insuline glargine en insuline detemir, kan de standaarddosering van insuline degludec worden vastgesteld op 40 IE.

#### *1.1.6 Literatuur*

zie Farmacotherapeutisch rapport

## 2 Conclusie

Insuline degludec komt in aanmerking voor opname op Bijlage 1A in een cluster met insuline glargine en insuline detemir. De standaarddosis van insuline degludec kan worden vastgesteld op 40 IE.

# Farmacotherapeutisch rapport insuline degludec (Tresiba®) bij de indicatie 'diabetes mellitus type 1 en 2'

**Geneesmiddel [toedieningsvorm]** Insuline degludec (Tresiba®) oplossing voor injectie (afleveringsvormen 100 en 200 eenheden/ml)

**Geregistreerde indicatie.** "Behandeling van diabetes mellitus bij volwassenen."

**Dosering.** Instellen in overeenstemming met individuele insulinebehoefte gebaseerd op nuchtere plasmaglucozewaarden. Bij diabetes mellitus type 2 is de aanbevolen dagelijkse startdosis 10 eenheden.

**Werkingsmechanisme.** Insuline degludec vormt na subcutane injectie oplosbare multihexameren; gewone insuline vormt hexameren. Hieruit wordt insuline degludec continu en langzaam geabsorbeerd. Insuline degludec bindt specifiek aan de humane insulinerceptor, wat resulteert in verbeterde opname van glucose in spier- en vetcellen en remming van de glucoseafgifte vanuit de lever.

## **Samenvatting therapeutische waarde**

**Gunstige effecten.** De werkzaamheid in het verlagen van nuchtere bloedglucosewaarden en HbA1c-waarden is vergelijkbaar voor insuline degludec, insuline glargine en insuline detemir.

**Ongunstige effecten.** De frequentie en ernst van bijwerkingen, zoals reacties op de injectieplaats, zijn vergelijkbaar voor insuline degludec, insuline glargine, insuline detemir en NPH-insuline. De frequentie van ernstige hypoglykemieën verschilde niet tussen insuline degludec en de andere insuline-analoga. Bij patiënten met diabetes mellitus type 1 verschilden ook de frequenties van bevestigde hypoglykemieën niet. Met name bij patiënten met diabetes mellitus type 2 is een beperkt verschil op het secundaire eindpunt 'nachtelijke bevestigde hypoglykemie' gevonden (statistisch significant), dat echter niet klinisch relevant is.

**Ervaring.** De ervaring met insuline degludec is beperkt, die met insuline detemir is voldoende en die met insuline glargine en NPH-insuline is ruim.

**Toepasbaarheid.** De toepasbaarheid van insuline degludec verschilt niet van die van insuline glargine en insuline detemir.

**Gebruiksgemak.** Insuline degludec en insuline glargine worden subcutaan eenmaal daags toegediend, insuline detemir en NPH-insuline één- of tweemaal daags.

**Eindconclusie.** Insuline degludec heeft bij de behandeling van diabetes mellitus type 1 en 2 een therapeutische gelijke waarde ten opzichte van insuline glargine, bij die patiënten die problemen ondervinden van nachtelijke hypoglykemieën ondanks een adequate instelling op NPH-insuline.

## **1. Aandoening**

**Ontstaanswijze.** Diabetes mellitus wordt veroorzaakt door een relatief of absoluut tekort aan insuline met veranderingen in de koolhydraat-, eiwit- en vetstofwisseling. Het belangrijkste kenmerk is het te hoge bloedglucosegehalte. Dit gehalte wordt bepaald door een wisselwerking tussen insuline, geproduceerd door de  $\beta$ -cellen van de eilandjes van Langerhans in de pancreas, en lichaamseigen stoffen die antagonistisch werken ten opzichte van insuline, zoals glucagon, catecholaminen, groeihormoon en glucocorticoiden.

**Prevalentie/incidentie.** In Nederland werden in 2007 740.000 personen met diabetes mellitus type 1 of 2 geïdentificeerd. Ongeveer 90% van alle diabetespatiënten heeft diabetes mellitus type 2, ongeveer 665.000 personen. De incidentie en prevalentie van diabetes type 2 nemen vooral de laatste jaren in Nederland flink toe. Redenen hiervoor zijn een verbeterde diagnose, demografische ontwikkelingen en een stijging van het aantal mensen met overgewicht.<sup>1</sup>

**Bloedglucoseregulatie.** Bij de behandeling van diabetes mellitus kan men met een optimale bloedglucoseregulatie complicaties op de korte termijn voorkomen. De volgende streefwaarden worden hierbij gehanteerd: nuchtere glucose 4-7 mmol/l, glucose 2 uur postprandiaal <9 mmol/l, HbA1c <7%.<sup>2</sup> De glykemische controle wordt vooral beoordeeld aan de hand van de nuchtere bloedglucosewaarde en het HbA1c gehalte (vooral informatief over de metabole instelling gedurende de voorafgaande 5-8 weken). Op dit moment is er nog geen bewijs om in het algemeen bij de beoordeling van de bloedglucoseregulatie zich te richten op de postprandiale bloedglucosewaarden.

**Nieuwe eenheid HbA1c-waarde.** De HbA1c-waarde werd voor 6 april 2010 uitgedrukt als percentage en wordt nu weergegeven als mmol/mol. Zo wordt een HbA1cwaarde van 7% in de nieuwe eenheid gerapporteerd als 53 mmol/mol. Een daling van de HbA1c-waarde van 1% is in de nieuwe eenheid een daling van 11 mmol/mol.

**Lange-termijn complicaties.** Insulineresistentie gaat vaak samen met hypertensie, overgewicht, hypertriglyceridemie en een verlaagde HDL-cholesterolspiegel. Door gewichtsvermindering kan de gestoorde glucosetolerantie vaak worden hersteld, met name in de vroege fase van de ziekte. Het veelvuldig voorkomen van risicofactoren voor hart- en vaatziekten bij patiënten met diabetes mellitus type 2 verklaart mede waarom de incidentie van cardiovasculaire aandoeningen en sterfte hoger ligt dan in de gemiddelde bevolking (2-4x hoger bij mannen en 4-6x hoger bij vrouwen met diabetes mellitus type 2).

Er zijn aanwijzingen voor een mogelijke samenhang tussen een goede glykemische controle en bepaalde lange-termijn effecten zoals hartfalen<sup>3</sup> en microvasculaire complicaties (retinopathie, nefropathie)<sup>4</sup>, bij personen met en zonder diabetes mellitus. Een optimale bloedglucoseregulatie met orale bloedglucoseverlagende middelen (metformine en sulfonylureumderivaten zoals tolbutamide, gliclazide, glibenclamide of glimepiride) of insuline leidt tot met name een daling van het aantal microvasculaire complicaties. Voor een vermindering van de macrovasculaire complicaties is het behandelen van andere risicofactoren voor hart- en vaatziekten, zoals hypertensie en hypercholesterolemie, alsmede stoppen met roken van veel groter belang.<sup>4</sup>

**Behandeling. Diabetes mellitus type 1.** Er zijn momenteel nog geen Nederlandse behandelrichtlijnen. De richtlijn 'Standard of medical care in diabetes' van de American Diabetes Association ADA (2009) acht intensieve insulinebehandeling (drie of meer injecties insuline per dag of continue subcutane insuline-toediening zoals behandeling met een insulinepomp) essentieel. De behandeling met kort- en middellangwerkende insulinepreparaten was in het DCCT onderzoek (een gerandomiseerd onderzoek bij patiënten met recent gediagnosticeerde diabetes type 1) geassocieerd met sterke afnames in met name microvasculaire complicaties, maar ook sterk geassocieerd met ernstige hypoglykemieën (62 episoden per 100 patiënt-jaren tijdens behandeling). De modernere basaal insuline-analogen (zoals insuline glargine en insuline detemir) hebben gunstiger farmacokinetische eigenschappen. Daarom komt de ADA tot de volgende aanwijzingen:

- 1) 3-4 injecties insuline per dag ('s avonds en bij de maaltijd) of continue subcutane insuline-behandeling
- 2) afstemming van de insulinetoediening bij de maaltijd op de ingenomen hoeveelheid koolhydraten, bloedglucosegehalte voor de maaltijd en verwachte hoeveelheid lichamelijke inspanning

3) voor veel patiënten, met name als hypoglykemie een probleem is, gebruik van insuline - analogen.

Diabetes mellitus type 2.<sup>2</sup> Indien niet wordt uitgekomen met leefstijladviezen (stap 0) en orale bloedglucoseverlagende middelen in maximaal verdraagbare dosering (stap 1: metformine, stap 2: metformine en SU-derivaat, duale therapie) wordt eenmaal per dag een avonddosering middellangwerkend insuline NPH toegevoegd (stap 3: drievoudige therapie). Bij een bepaalde omschreven groep patiënten (BMI  $\geq$  35 kg/m<sup>2</sup> voor wie het afvallen ondanks begeleiding een probleem vormt) kan de toevoeging van exenatide of liraglutide worden overwogen, vanwege het voordeel van de gewichtsdaling (met max. 5 kg).<sup>2,5</sup>

Indien niet kan worden uitgekomen met stap 3 dan is intensivering van de insuliner therapie (stap 4) met tweemaal daags NPH-insuline of mix-insuline een optie. De insulinedosis, op geleide van de nuchtere (4-7 mmol/l) en postprandiale (<10 mmol/l) bloedglucosewaarde, wordt over de dag verdeeld (twee derde van het aantal eenheden vóór het ontbijt en een derde van het aantal eenheden vóór het avondeten). De dosis wordt 80% van de totale dagdosis insuline die was gebruikt tijdens het eenmaal daags regime. Hierbij wordt het metformine gecontinueerd en pioglitazon gestaakt; overweeg stoppen of afbouwen van de sulfonylureumderivaten.

Langwerkende insulinen. NPH-insuline ('Neutraal Protamine Hagedorn-insuline' ofwel isofaan insuline), een middellang werkende basale insuline, wordt langzaam opgenomen (piek na 4-10 uur) door de toevoeging van protamine aan gewoon insuline. Insuline glargine, een langwerkend basaal insuline-analoon, is een gemodificeerd humaan insuline dat subcutaan precipitaten vormt waaruit langzaam (20-24 uur) insuline wordt afgegeven zonder piekconcentratie. Insuline detemir bindt zich na injectie aan albumine waar het langzaam van wordt losgemaakt.<sup>6,7</sup> Het gebruik van langwerkende insuline analoga dient te worden beperkt tot patiënten die ondanks adequate instelling op NPH-insuline problemen ondervinden van nachtelijke hypoglykemieën.<sup>6</sup>

De CFH heeft vastgesteld dat van insuline detemir bij patiënten met diabetes mellitus type 2 geen voordelen ten opzichte van NPH-insuline zijn aangetoond.<sup>8</sup> Insuline detemir had bij patiënten met diabetes mellitus type 1 het voordeel van minder nachtelijke hypoglykemieën bij vergelijkbare glykemische instelling. Er was geen verschil in het aantal ernstige hypoglykemieën. Ook insuline glargine heeft, vooral bij patiënten met diabetes type 2, het voordeel van minder, met name nachtelijke hypoglykemie-episoden.<sup>9</sup> Lokale bijwerkingen op de injectieplaats komen vaker voor en langetermijn-bijwerkingen zijn nog niet bekend. Mogelijk is het middel iets gebruiksvriendelijker.

Van alle diabetespatiënten (type 1 en 2) gebruikten er in 2011 29.000 NPH-insuline en 151.000 een langwerkend basaal insuline-analoon zoals insuline glargine of insuline detemir. Van de langwerkende insulinepreparaten werd insuline glargine in 2011 het meest gebruikt (103.000 gebruikers). Insuline glargine is dus de meest gebruikte langwerkende basale insuline. (bron: GIP-databank)

## **2. Beoordelingsmethode**

### **2a Keuze vergelijkende behandeling**

Diabetes mellitus type 1. De internationale richtlijnen spreken geen directe voorkeur uit voor NPH-insuline of insuline-analogen (insuline glargine of insuline detemir). De keuze voor insuline glargine of insuline detemir heeft alleen bewezen voordelen boven NPH-insuline indien nachtelijke hypoglykemieën een probleem vormen.

Diabetes mellitus type 2. Uit bovenstaand stapsgewijze behandelalgoritme blijkt dat insuline degludec, een langwerkend insulinepreparaat, bij patiënten die niet uitkomen met de combinatie metformine en een sulfonylureumderivaat in maximaal verdraagbare dosering, vergeleken moet worden met andere langwerkende insulinepreparaten. Insuline degludec dient in de eerste plaats vergeleken te worden met NPH-insuline, insuline glargine of insuline detemir. Van deze opties wordt insuline glargine momenteel het meest gebruikt.

## **2b Verantwoording literatuuronderzoek**

Bij de beoordeling werd gebruik gemaakt van de 1B-tekst van het registratiedossier, de EPAR en van onderzoeken die gepubliceerd zijn in peer reviewed tijdschriften. Een literatuuronderzoek werd uitgevoerd in de bestanden van *Medline*, *Embase* en *Cochrane* op 5 maart 2013. De volgende zoektermen werden gebruikt: *insuline degludec*, *diabetes mellitus type 1*, *type 2*. Er werden geen relevante trials gevonden die niet in het dossier aanwezig waren. Tabellen 1-3 geven weer welke van de gevonden studies en andere bronnen zijn gebruikt.

**Tabel 1. Klinische studies die zijn betrokken in de beoordeling**

<i>1<sup>o</sup> auteur en jaar van publicatie [ref]</i>	<i>onderzoeks-opzet (level of evidence)</i>	<i>patiënten aantal</i>	<i>kenmerken</i>	<i>interventie en controle</i>	<i>follow-upduur</i>	<i>belangrijkste uitkomst-maten</i>	<i>Kans op bias /toelichting</i>
<i>Diabetes mellitus type 1 (DM type 1)</i>							
Heller 2012 <sup>10</sup> 'studie 3583' 'T1DM BB LONG'	open-label gerandomiseerd fase 3 'treat-to-target' non-inferioriteits-opzet (B)	629	≥1 jaar DM type 1, ≥1 jaar BBT, HbA1c ≤ 86 mmol/mol (10,0%)	IDeg (n=472) vs. IGlax (n=157); beide i.c.m. insuline aspart#	52 weken	HbA1c (primair), (nachtelijke) hypoglykemieën, nuchtere plasma-glucosewaarde, insulinedosis, gewicht, kwaliteit van leven†, bijwerkingen	non-inferioriteit bij bovengrens van 95%-betrouwbaarheids-interval van het verschil in HbA1c na 52 weken ≤ 0,4%
EPAR 2012 <sup>11</sup> 'studie 3585' 'T1DM BBT1'	open-label gerandomiseerd fase 3 'treat-to-target' non-inferioriteits-opzet (B)	455	als in Heller 2012 <sup>10</sup>	IDeg eenmaal daags vs. insuline detemir een- of tweemaal daags, beide i.c.m. insuline aspart#	26 weken	als in Heller 2012 <sup>10</sup>	criterium voor non-inferioriteit: als in Heller 2012 <sup>10</sup> ; verschil in HbA1c werd na 26 weken gemeten
Mathieu 2013 <sup>12</sup> 'studie 3770' 'FLEX T1'	open-label gerandomiseerd fase 3 'treat-to-target' non-inferioriteits-opzet (B)	493	als in Heller 2012 <sup>10</sup>	IDeg (vast tijdstip) (n=165) vs. insuline degludec** (flexibel††) (n=164) vs. IGlax(n=164), steeds i.c.m. insuline aspart#	26 weken	als in Heller 2012 <sup>10</sup>	criterium voor non-inferioriteit: als in Heller 2012 <sup>10</sup> ; verschil in HbA1c werd na 26 weken gemeten
<i>Diabetes type 2</i>							
Zinman 2012 <sup>13</sup> 'studie 3579' 'ONCE LONG'	open-label gerandomiseerd fase 3 'treat-to-target' non-inferioriteits-opzet (B)	1.030	≥ 6 maanden DM type 2, insuline-naïef, ≥ 3 maanden metformine ± SU, DPP-4 remmer of acarbose, HbA1c 53-86 mmol/mol (7,0-10,0%)	IDeg (n=773) vs. IGlax (n=257), beide i.c.m. metformine ± DPP-4 remmer	52 weken	als in Heller 2012 <sup>10</sup>	criterium voor non-inferioriteit: als in Heller 2012 <sup>10</sup>
EPAR 2012 <sup>11</sup> 'studie 3586' 'ONCE ASIA'	open-label gerandomiseerd fase 3 'treat-to-target' non-inferioriteits-opzet (B)	435	≥ 6 maanden DM type 2, insuline-naïef, ≥ 3 maanden OADs, HbA1c	IDeg vs. IGlax, beide i.c.m. OADs*	26 weken	als in Heller 2012 <sup>10</sup>	criterium voor non-inferioriteit: als in Heller 2012 <sup>10</sup> ; verschil in HbA1c na 26 weken

**Tabel 1. Klinische studies die zijn betrokken in de beoordeling**

		<i>patiënten</i>					
			53-86 mmol/mol (7,0- 10,0%), Aziatische ethniciteit				
Meneghini 2013 <sup>14</sup> 'studie 3668' 'FLEX'	open-label gerandomise erd fase 3 'treat-to- target' non- inferioriteits- opzet (B)	687	≥ 6 maanden DM type 2 behandeld met insuline of OADs, bij insuline: HbA1c 53-86 mmol/mol (7,0- 10,0%), bij OAD: HbA1c 53-97 mmol/mol (7,0-11,0%)	IDeg (vast) vs. IDeg (geforceerd flexibel) vs. IGlar, steeds ± OADs**	26 weken	als in Heller 2012 <sup>10</sup>	criterium voor non-inferioriteit: als in Heller 2012 <sup>10</sup> ; verschil in HbA1c na 26 weken
EPAR 2012 <sup>11</sup> 'studie 3672' 'LOW VOLUME' <sup>15</sup>	open-label gerandomise erd fase 3 'treat-to- target' non- inferioriteits- opzet (B)	457	≥ 6 maanden DM type 2, insuline- naïef, ≥ 3 maanden 1- 2 OADs, HbA1c 53-86 mmol/mol (7,0-10,0%)	IDeg (200 E/ml) vs. IGlar, beide i.c.m. metformine ± DPP-4 remmer	52 weken	als in Heller 2012 <sup>10</sup>	criterium voor non-inferioriteit: als in Heller 2012 <sup>10</sup>
Garber AJ 2012 <sup>16</sup> 'studie 3582'	open-label gerandomise erd fase 3 'treat-to- target' non- inferioriteits- opzet (B)	988	≥ 3 mnd behandeld met insuline, ± OADs, HbA1c 53-86 mmol/mol (7,0-10,0%)	IDeg vs. IGlar i.c.m. insuline aspart# ± metformine ±pioglitazon	26 weken	als in Heller 2012 <sup>10</sup>	criterium voor non-inferioriteit: als in Heller 2012 <sup>10</sup> ; verschil in HbA1c na 26 weken
Freemantle N 2013 <sup>17</sup>	meta-analyse van open- label gerandomise erd onderzoek (B)	drie trials met 1.922 patiën ten	gepoolde data op patiënt- niveau ; patiënten met type 2 diabetes	IDeg eenmaal daags vs IGlar eenmaal daags	26-52 weken	kwaliteit van leven†	trials: Zinman 2012 <sup>13</sup> 'studie 3579' 'ONCE LONG'; 'studie 3586' <sup>11</sup> 'ONCE ASIA' en 'studie 3672' <sup>11</sup> ('LOW VOLUME')
<i>Diabetes type 1 en type 2</i>							
Ratner RE 2013	meta-analyse (B)					hypoglykemieën	
BBT: behandelingschema waarbij langwerkende (basale) insuline gecombineerd wordt met kortwerkende (bolus) insuline IDeg: insuline degludec in standaarddosering (aanbevolen startdosering 10 E) IGlar: Insuline glargine in standaarddosering SU: sulfonyl-ureumderivaat DPP-4 remmer: dipeptidyl-4 remmer OADs: orale antidiabetica # insuline aspart: een kortwerkend humaan insuline-analogon, toe te dienen voor de maaltijd † gemeten met Short-Form-36 vragenlijst †† flexibel tijdstip, d.w.z. afwisselend 8 en 40 uur tussen injecties * metformine, SU of $\alpha$ -glucosidase remmer ** metformine, SU of pioglitazon							

**Tabel 1. Klinische studies die zijn betrokken in de beoordeling***patiënten***Tabel 2. Klinische studies die niet zijn betrokken in de beoordeling***1<sup>e</sup> auteur en jaar van publicatie**reden van verwerpen/toelichting**[ref]*

Evans <sup>18</sup>	kwaliteit van leven bij hypoglykemie en normoglykemie, bepaald met 'time-trade-off' methode
Birkeland 2011 <sup>19</sup>	fase II studie (Insulin degludec in type 1 diabetes: a randomized controlled trial of a new-generation ultra-long-acting insulin compared with insulin glargine)
Home 2012 <sup>20</sup>	kwaliteit-van-leven analyse met gegevens van fase II studie <sup>19</sup>

**Tabel 3. Andere bronnen die zijn gebruikt in de beoordeling***titel [ref]**uitgevende instantie*

CHMP assessment report Tresiba.	CHMP/EMA, Londen
International non-proprietary name: insulin degludec. Procedure No. EMEA/H/C/002498 <sup>11</sup>	
Note for guidance on clinical investigation of medicinal products in the treatment of diabetes mellitus <sup>21</sup>	CHMP/EMA, Londen
NHG-standaard diabetes mellitus type 2. Tweede herziening. <sup>2</sup>	Nederlands Huisartsen Genootschap, Utrecht
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) <sup>22</sup>	American Diabetes Association (ADA) en European Association for the Study of Diabetes (EASD)
Standards of medical care in diabetes 2012. <sup>23</sup>	American Diabetes Association

### **3. Therapeutische waarde**

De therapeutische waarde van insuline degludec is beoordeeld op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak.

#### ***1.a. 3a Gunstige effecten***

**Uitkomstmaten.** Het uiteindelijke doel van de behandeling met insulinepreparaten bij diabetes type 1 en diabetes type 2 is het voorkómen van macro- en microvasculaire complicaties (de harde eindpunten). De klinische effectiviteit moet daarom in de eerste plaats op die harde eindpunten worden beoordeeld. Er zijn aanwijzingen voor een mogelijke samenhang tussen een goede glykemische controle en bepaalde lange-termijn effecten zoals hartfalen<sup>3</sup> en microvasculaire complicaties<sup>4</sup>, bij personen met en zonder diabetes mellitus. De werkzaamheid van insulinepreparaten wordt daarom mede beoordeeld op de invloed op de uitkomstmaten nuchtere bloedglucosewaarde, HbA1c, hypoglykemieën en nachtelijke hypoglykemieën. Korte- en lange-termijn effecten op de kwaliteit van leven zijn eveneens relevant. In het algemeen is de 'gouden standaard' voor beoordeling van de klinische effectiviteit het dubbelblinde gerandomiseerde fase III onderzoek op harde eindpunten met een adequate controlegroep, waarvan de resultaten worden bevestigd in een tweede fase III onderzoek. In het geval van insulinepreparaten is, volgens EMA, als bewijs voor klinische effectiviteit vereist dat non-inferioriteit van het nieuwe middel ten opzichte van een actieve comparator is aangetoond in dubbelblind gerandomiseerd onderzoek met parallelle groepen.<sup>21</sup> Uitgangspunt daarbij is dat de superioriteit van het nieuwe middel ten opzichte van placebo

was bevestigd in ten minste één (dosisvariërende) dubbelblinde gerandomiseerde studie van minimaal 3 maanden.<sup>21</sup>

De behandeling van diabetes is erop gericht de glucosespiegel te reguleren en te komen tot een scherpe instelling (HbA1c <53 mmol/mol ofwel HbA1c <7,0%) om het ontstaan van acute en chronische complicaties te voorkomen. Als glykemische controle het behandeldoel is in fase III onderzoek, dan moet volgens de EMA richtlijn het zg. 'treat-to-target' ontwerp worden gevolgd.<sup>24</sup> Dit houdt in dat de insulinedosis van de onderzochte behandelingen individueel worden aangepast zodanig dat in de behandelarmen identieke, vooraf gedefinieerde streefwaarden worden bereikt. Voor dat doel is het verschil in verandering van het HbA1c gehalte als primaire uitkomstmaat gehanteerd. In de eerste plaats moet immers bevestigd worden of met het nieuwe middel even goed als met het oude middel glykemische controle kan worden bereikt. Vervolgens is de vraag of bij gelijke glykemische controle het nieuwe middel even goed wordt verdragen als het oude.

Een dubbelblinde ('double-dummy') opzet werd onpraktisch en niet ethisch geacht omdat een placeboprodukt als comparator 'niet kan worden verkregen' (EPAR, pag. 45/135) en een groot aantal extra injecties zou vereisen.<sup>11</sup>

De dosis van het langwerkende basale insuline (insuline degludec of insuline glargine) werd getitreerd op basis van nuchtere plasmaglucozewaarden. Hetzelfde titratie-algoritme werd gebruikt voor insuline degludec als voor de vergelijkende behandeling (insuline glargine of insuline detemir). Insuline degludec werd in diverse doseerschema's op diverse tijden op de dag onderzocht. In alle onderzoeken werd het vergelijkende insuline toegediend op enig tijdstip op de dag maar telkens hetzelfde tijdstip op de dag, conform de geregistreerde indicatie. De onderzoeken 3668 en 3770 bevatten behandelarmen met flexibele doseerschema's om de invloed van extreme dag-tot-dag variaties in doseerintervallen te onderzoeken, uiteenlopend van nauwe (8-12 uur) tot ruime (36-40 uur) intervallen.

**Evidentie.** Het onderzoeksprogramma van insuline degludec omvat o.a. 9 fase III onderzoeken bij patiënten met diabetes type 1 en type 2 waarbij insuline degludec is vergeleken met insuline glargine. In overeenstemming met de vereisten van de EMA<sup>21,24</sup> is de studieduur minimaal een half jaar en bij ten minste één onderzoek (hier drie onderzoeken) minimaal een jaar. Vergelijkend onderzoek met insuline degludec ten opzichte van sitagliptine komt niet aanmerking, want voor het vaststellen van de therapeutische waarde moet insuline degludec vergeleken worden met de andere langwerkende insulinen.

Diabetes mellitus type 1. De belangrijkste resultaten van de onderzoeken 3583, 3585 en 3770 bij patiënten met diabetes mellitus type 1 worden samengevat in tabel 4 (gunstige effecten m.b.t. algemene glykemische controle). In alle onderzoeken bij patiënten met diabetes mellitus type 1 werd gelijktijdige behandeling tijdens de maaltijd met (kortwerkend) insuline aspart gebruikt. Geen andere gelijktijdige antidiabetische behandeling werd toegestaan bij patiënten met diabetes mellitus type 1.

**Tabel 4. Gunstige effecten m.b.t. glykemische controle van insuline degludec, insuline glargine en insuline detemir in drie fase III onderzoeken, bij patiënten met diabetes type 1, na 26-52 weken behandeling<sup>11</sup>**

uitkomstmaat, kenmerk	Heller 2012 <sup>10,11</sup> 'studie 3583'		EPAR 2012 <sup>11</sup> 'studie 3585'		Mathieu 2013 <sup>11,12</sup> 'studie 3770'		
	IDeg <sup>‡</sup> (n=472)	IGlar <sup>‡</sup> (n=157)	IDeg <sup>‡</sup> (n=302)	IDet <sup>‡</sup> (n=153)	IDeg 'fixed' <sup>‡</sup> (n=165)	IDeg geforceerd flexibel (n=164)	IGlar (n=164)
behandelduur, weken	52	52	26	26	26	26	26
<i>primaire uitkomstmaat</i>							
HbA1c, in mmol/mol (verandering* in %)	56 (-0,40)	56 (-0,40)	57 (-0,73)	57 (-0,64)	56 (-0,41)	56 (-0,40)	55 (-0,58)
LSM [95% BI]; non-inferieur#	-0,01 [-0,14 - 0,11]; ja		-0,09 [-0,23 - 0,05]; ja		0,17 [0,04 - 0,30]; ja		
<i>secundaire uitkomstmaten</i>							
verandering* in nuchtere plasma- glucosewaarde±SD, mmol/l	-1,27±5,0	-1,39±5, 3	- 2,60±4,9	- 1,39±5,3	-2,54±5, 1	-1,28±5, 0	-1,33±5,2
behandelcontrast [95%BI]; p-waarde	-0,33 [-1,03 - 0,36]; >0,05		-1,66 [-2,37 - -0,95]; <0,05		-0,05 [-0,85 - 0,76]; <0,05		

IDeg: insuline degludec, getitreerd op basis van nuchtere bloedglucosewaarden, toegediend met vooraf gevulde pen injector (Flextouch 100 E/ml en Flextouch 200 E/ml)

IGlar: insuline glargine, getitreerd op basis van nuchtere bloedglucosewaarden

IDet: insuline detemir, getitreerd op basis van nuchtere bloedglucosewaarden

SD: standaarddeviatie

SE: standaardfout (standard error)

E/kg: insuline-eenheden/kg

LSM: least square mean, statistische maat voor contrast in verandering van het HbA1C gehalte tussen de groepen, multivariaat geadjusteerd voor anti-diabetische therapie bij screening, geslacht, regio, leeftijd en uitgangswaarde van het HbA1c

95% BI: 95% betrouwbaarheidsinterval

# criterium voor non-inferioriteit: bovengrens van het betrouwbaarheidsinterval van het verschil ≤ 0,4 (%)

‡ éénmaal daags regime plus insuline aspart voor de insulinebehoefte tijdens de maaltijden

\* verandering aan het einde van de behandeling (laatste behandelbezoek) ten opzichte van de uitgangswaarde

Het primaire eindpunt voor non-inferioriteit (HbA1c) is in de drie onderzoeken gehaald. In twee onderzoeken (3583 en 3770 behandelarm 'geforceerd flexibel') was de verandering in nuchtere plasmagluucosewaarden significant groter met insuline degludec dan de controlebehandeling (resp. insuline detemir en insuline glargine). Voorts was de dagdosis insuline significant verschillend in één onderzoek (3583, Heller et al., 2012). Er waren geen significante verschillen in de overige secundaire uitkomstmaten met betrekking tot de glykemische regulatie, namelijk in de dagdosis insuline (basaal, bolus, en totaal), verandering in lichaamsgewicht en het 9-punts zelf-gemeten bloedglucose profiel. Het 9-punts profiel was in onderzoek 3770 niet gemeten.

Diabetes mellitus type 2. Het effect van insuline degludec in vergelijking met insuline glargine bij patiënten met diabetes mellitus type 2 werd onderzocht bij insuline-naïeve patiënten (starten met insuline) in onderzoek 3579 en onderzoek 3672, en bij patiënten met voorafgaand gebruik van insuline (intensivering insuline) (onderzoek 3585 en 3586). Daarnaast is het effect van insuline degludec onderzocht met zowel een vast als flexibel doseertijdstip, ten opzichte van insuline glargine (onderzoek 3668).

De resultaten met betrekking tot glykemische controle worden samengevat in tabel 5. In alle studies werd bevestigd dat de verlaging in HbA1c van de uitgangswaarde tot het einde van de studie niet-inferieur was ten opzichte van insuline glargine. Voor de verandering van het

nuchtere plasmagluucose en overige secundaire eindpunten, met name totale dagdosis insuline en verandering van het lichaamsgewicht, werden geen significante verschillen gevonden.

Kwaliteit van leven bij patiënten met diabetes mellitus type 2. Resultaten m.b.t. de gezondheids-gerelateerde kwaliteit van leven zijn gerapporteerd in de vorm van een meta-analyse van drie fase III onderzoeken bij 1.922 patiënten met diabetes mellitus type 2, nl. studie 3579 ('BEGIN Once Long'), 3585 ('BEGIN Once Asia') en 3672 ('BEGIN Low Volume').<sup>11,17</sup> De gezondheids-gerelateerde kwaliteit van leven is onderzocht met de Short-Form 36 (SF-36). Aan het einde van de onderzoeksperiode werden significant hogere (betere) scores bij patiënten met insuline degludec ten opzichte van insuline glargine gezien in de samenvattende score 'physical health-overall' (score 0,66 [0,04 - 1,28] voornamelijk in verband met de score op het sub-domein 'lichamelijke pijn' (score 1,10 [0,22 - 1,98])). Overige domeinscores verschilden niet significant. De score 'physical health-overall' verbeterde tijdens de behandeling zowel in de groep met insuline degludec (behandelcontrast 0,79 [0,41 - 1,17] als in de groep met insuline glargine (0,55 [0,03- 1,08])).

**Tabel 5. Gunstige effecten m.b.t. glykemische controle van insuline degludec en insuline glargine in vijf fase III onderzoeken, bij patiënten met diabetes type 2, na 26-52 weken behandeling<sup>11</sup>**

uitkomstmaat, kenmerk	studie 3579		studie 3582		studie 3586		IDeg 'fixed'¥	studie 3668		studie 3672	
	IDeg¥	IGlar¥	IDeg¥	IGlar¥	IDeg	IGlar		IDeg 'FF'¥¥	IGlar¥	IDeg¥	IGlar¥
aantal patiënten	773	257	744‡	248‡	289	146	228	229	230	228	229
voorafgaande behandeling	insuline- naïef	insuline- naïef	insuline evt. OAD	insuline evt. OAD	insuline- naïef+OAD	insuline- naïef+OAD	OAD± insuline evt.	OAD± insuline evt.	OAD± insuline evt.	insuline- naïef	insuline- naïef
gelijktijdige behandeling	metformine ±DPP4- remmer	metformine ±DPP4- remmer	metformine, pioglitazon	metformine, pioglitazon	evt. DPP- 4-remmer	evt. DPP- 4-remmer	metformine, SU, pioglitazon 26	metformine, SU, pioglitazon 26	metformine, SU, pioglitazon 26	metformine ±DPP4- remmer	metformine± DPP4- remmer
behandelduur, in weken	52	52	52	52	26	26				26	26
<i>primaire uitkomstmaat</i>											
HbA1c, in mmol/mol (verandering* in %)	54 (-1,06)	53 (-1,19)	-1,17 (1,0)	-1,29 (4,0)	55 (-1,24)	54 (-1,35)	56 (-1,07)	55 (-1,28)	55 (-1,26)	53 (-1,30)	52 (-1,32)
verschil [95% BI]; non-inferieur#	0,09 [-0,04 - 0,22]; ja		0,08 [-0,05 - 0,21]; ja		0,11 [-0,03 - 0,24]; ja		0,04 [-0,12 - 0,20]; ja			0,04 [-0,11 - 0,19]; ja	
<i>secundaire uitkomstmaten</i>											
nuchtere plasma- glucosewaarde [verandering*] ± SD, in mmol/l	5,9 [-3,8] ±NG	6,4 [-3,3] ±NG	6,8 [-2,44] ±NG	7,1 [-2,14] ±NG	NG [-2,88] ±2,5	NG [-2,97] ±2,3	5,8 [-2,91] ±3,0	5,8 [-3,15] ±2,9	6,2 [-2,78] ±3,1	5,9 [-3,70] ±3,1	6,3 [-3,38]±3,0
behandelcontrast ** [95%BI]	-0,43 [-0,74 - -0,13]		-0,29 [-0,65 - 0,06]		-0,09 [-0,41 - 0,23]		-0,4 [-0,82 - -0,02]; p<0,05			0,042 [-0,78 - 0,06]; p<0,05	
							-0,05 [-0,45 - 0,35]; p>0,05				

IDeg: insuline degludec, getitreerd op basis van nuchtere bloedglucosewaarden, toegediend met vooraf gevulde pen injector (Flextouch 100 E/ml en Flextouch 200 E/ml)

IGlar: insuline glargine, getitreerd op basis van nuchtere bloedglucosewaarden

FF: 'forced flexible' eenmaal daags regime (met intervallen van circa 8-40 uur tussen doses) + één of twee van de volgende orale bloedglucoseverlagende middelen: SU, metformine of DPP4-remmer

OAD: orale bloedglucoseverlagende behandeling

95% BI: 95% betrouwbaarheidsinterval

SD: standaarddeviatie

NG: niet gerapporteerd

¥ eenmaal daags (insuline degludec 200 E/ml: bij de hoofdmaaltijd 's avonds) + één of twee van de volgende orale bloedglucoseverlagende middelen: SU, metformine of DPP4-remmer ‡ aantal patiënten op basis van intention-to-treat: IDeg n=755 IGlar n=251

\* gemiddelde verandering aan het einde van de behandeling (laatste behandelbezoek) ten opzichte van de uitgangswaarde

\*\* behandelcontrast: least square mean, statistische maat voor contrast in verandering van het HbA1C gehalte tussen de groepen, multivariaat geadjusteerd voor anti-diabetische therapie bij screening, geslacht, regio, leeftijd en uitgangswaarde van het HbA1c

# criterium voor non-inferioriteit: bovengrens van het betrouwbaarheidsinterval van het verschil  $\leq 0,4$  (%)

† gebaseerd op ratio van log-getransformeerde dagdosis insuline degludec tot insuline glargine, multivariaat geadjusteerd voor antidiabetische therapie bij screening, geslacht, regio, leeftijd en dosis in week 1

---

**Discussie.** De bloedglucose-verlagende eigenschappen van insuline degludec waren even adequaat als die van insuline glargine zowel bij patiënten met diabetes mellitus type 1 als bij patiënten met diabetes mellitus type 2 en in verschillende doseringsschema's. Dit bleek uit de non-inferioriteit die is aangetoond op het primaire eindpunt verandering van het HbA1c. Bij patiënten met diabetes mellitus type 1 en bij patiënten met diabetes mellitus type 2 werd in de meeste studies een significante afname in nuchtere plasmaglucozewaarden gezien. Overige secundaire eindpunten met betrekking tot glykemische instelling, zoals de 9-puntsbloedglucose dagcurven en toename van het lichaamsgewicht waren vergelijkbaar met insuline degludec ten opzichte van insuline glargine.

Het effect van insuline degludec op kwaliteit van leven zoals gemeten met de SF-36 is alleen bij patiënten met diabetes mellitus type 2 vastgesteld. De resultaten lijken in overeenstemming met een adequate glykemische instelling met insuline degludec en een mogelijk gunstig effect op kwaliteit van leven. Een statistische vergelijking van de verandering van de score tijdens behandeling ('end-of trial' minus 'baseline') tussen de groep met insuline degludec en de groep met insuline glargine is echter niet gerapporteerd. De eindscores voor 'physical health-overall' verschilden wel tussen de behandelgroepen. De auteurs argumenteren dat de uitgangswaarden 'niet onderhevig zouden moeten zijn aan merk-specifieke bias omdat de onderzoekspopulatie insuline-naïef was en het invullen van de SF-36 vragenlijst voltooid was voor de randomisatie'. Het onderzoeken van de kwaliteit van leven met de SF-36 is uitzonderlijk binnen het diabetesveld.

**Conclusie.** Met insuline degludec is de werkzaamheid in het verlagen van nuchtere bloedglucosewaarden en de HbA1c-waarden vergelijkbaar met die van insuline glargine en insuline detemir.

### 3b Ongunstige effecten

**Tabel 7. Bijwerkingen van insuline degludec en insulinen algemeen, waaronder insuline glargine**

	<i>insuline degludec</i>	<i>insulinen algemeen, waaronder insuline glargine<sup>6</sup></i>
meest frequent*	nasofaryngitis, bovenste-luchtweginfectie, influenza, bronchitis, sinusitis, gastro-enteritis, urineweginfectie, diarree, misselijkheid, braken, rugpijn, pijn in extremiteit, arthralgie, hoofdpijn, duizeligheid, moeheid, perifeer oedeem, hoesten, orofaryngeale pijn, hypoglykemie, diabetische retinopathie, hypertensie	soms (0,1-1%) urticaria, 'rash' huiduitslag, diabetische retinopathie, lipodystrofie (bij herhaalde injectie op dezelfde plaats), lokale overgevoelighedsreacties (vooral door begeleidende stoffen), oedeem.
ernstig	allergische reacties (vaak)	Zeer zelden (<0,01%) anafylactische reacties, die levensbedreigend kunnen zijn.

\* frequentie  $\geq$  2% bij onderzochte patiënten (n=4.275, blootstelling 2.828 jaar)

**Evidentie<sup>11</sup>.** De veiligheid en verdraagbaarheid van insuline degludec is onderzocht in een totaal van 41 klinische (o.a. fase III) onderzoeken met 5.624 aan insuline degludec blootgestelde patiënten met diabetes mellitus type 1 en 2. Insuline degludec werd toegepast als monotherapie (eventueel in combinatie met insuline aspart bij de maaltijden) of in combinatie met orale antidiabetica (metformine, SU-derivaten, alfa-glucosidase remmers, pioglitazon en DPP4-remmers). De belangrijkste bijwerkingen die geassocieerd waren met insuline degludec waren hypoglykemie (zie onder) en allergische reacties. Ook met insuline glargine en NPH-insuline zijn met name lokale reacties op de injectieplaats, immunologische reacties en vorming van antilichamen waargenomen.

Ernstige bijwerkingen (SAE's : serious adverse events) kwamen vaker voor bij behandeling met insuline degludec dan bij de comparators zoals insuline glargine. Dit verschil was het grootst bij de groep met diabetes mellitus type 2. Het aantal ernstige bijwerkingen was echter laag, met als uitzondering hypoglykemie en de verschillen waren niet significant. Behalve om hypoglykemie ging het bij de SAE's om met name 'cardiovasculaire stoornissen' en 'infectie en infestaties'.

Bijwerkingen van bijzonder belang waren reacties op de injectieplaats, perifeer oedeem, cardiovasculaire veiligheid, neoplasma's, medicatiefouten, diabetische retinopathie-gerelateerde gebeurtenissen, perifere neuropathie en hyperglykemie. Deze kwamen ongeveer even vaak voor met insuline degludec als met insuline glargine of insuline detemir, behalve medicatiefouten (2,6% met insuline degludec versus 1,0% met comparators), vooral in relatie tot patiëntgerelateerde factoren en vergelijkbaar uiterlijk van hulpmiddelen in gerandomiseerd onderzoek. Perifere neuropathie kwam minder vaak voor met insuline degludec dan met insuline glargine.

Bijwerkingen gerelateerd aan immunogeniciteit (o.a. antilichaamvorming) kwamen voor bij 65 patiënten. Tien 'events' werden beoordeeld als 'potentieel gerelateerd' aan insuline (insuline degludec of insuline aspart n=7, comparator n=3).

Staken van de behandeling in verband met bijwerkingen werd in een laag percentage van de onderzochte patiënten gezien maar vaker met insuline degludec dan comparators (2,3% versus 1,3%). Een mogelijke verklaring is dat in de controlegroepen veel patiënten hun gebruikelijke behandeling continueerden. Meestal ging het om ernstige bijwerkingen (SAE's ) zoals hypoglykemie. Staken van de behandeling wegens hypoglykemie kwam zelden voor, maar vaker met insuline degludec dan met vergelijkende behandelingen, en vooral bij patiënten met diabetes mellitus type 1 (nl. bij 2,5% met insuline degludec versus 0,9% met vergelijkende behandelingen). Er was in de studies bij patiënten met diabetes mellitus type 1 en type 2 geen verschil in de incidentie van ernstige bijwerkingen ('serious adverse events') gerelateerd aan hypoglykemie.

Hypoglykemie. In een prospectief geplande meta-analyse zijn zeven van de registratie-onderzoeken (3583, 3770, 3582, 3579, 3672, 3586 en 3668) bij patiënten met diabetes mellitus type 1 en type 2 opgenomen. In de meta-analyse was insuline degludec superieur wat betreft de secundaire eindpunten 'bevestigde hypoglykemische episoden' en 'bevestigde nachtelijke hypoglykemische episoden' in vergelijking met insuline glargine. Er was geen significant verschil ten aanzien van het secundaire eindpunt 'ernstige hypoglykemieën'. De gezamenlijke (gepoolde) rate ratio [95% betrouwbaarheidsinterval] was 0,74 [0,65 - 0,84] voor de geschatte mate van voorkomen (rate) van nachtelijke bevestigde hypoglykemieën. De resultaten worden samengevat in tabel 8.

**Tabel 8. Bevestigde hypoglykemie in een meta-analyse van fase III onderzoeken, naar groep en behandelperiode<sup>11</sup>**

Groep en behandelperiode	Rate ratio bevestigde hypoglykemie <sup>a</sup> (insuline degludec/insuline glargine)	
	Totaal bevestigde hypoglykemie <sup>a</sup>	Nachtelijke bevestigde hypoglykemie <sup>a</sup>
Diabetes mellitus type 1 + type 2 (gepooled)	0,91*	0,74*
Onderhoudsperiode <sup>b</sup>	0,84*	0,68*
Geriatrische patiënten ≥ 65 jaar	0,82	0,65*
Diabetes mellitus type 1	1,10	0,83
Onderhoudsperiode <sup>b</sup>	1,02	0,75*
Diabetes mellitus type 2	0,83*	0,68*
Onderhoudsperiode <sup>b</sup>	0,75*	0,62*
Alleen basale therapie bij voorheen insuline-naïef	0,83*	0,64*

\* statistisch significant  
a: bevestigde hypoglykemie was gedefinieerd als episoden bevestigd door plasmagluucose <3,1 mmol/l of doordat de patiënt de hulp van derden nodig had. Nachtelijke bevestigde hypoglykemie was gedefinieerd als episoden tussen middernacht en 06:00 uur.  
b: episoden vanaf week 16

De behandel-effecten op hypoglykemische episoden in de individuele onderzoeken worden hieronder weergegeven voor patiënten met diabetes mellitus type 1 en patiënten met diabetes mellitus type 2.

Bij patiënten met diabetes mellitus type 1 werd op de secundaire eindpunten '*ernstige hypoglykemie*' en '*bevestigde hypoglykemie*' geen significant verschil gevonden met insuline degludec versus insuline glargine (onderzoek 3583<sup>10,11</sup> en onderzoek 3770<sup>11,12</sup>) of versus insuline detemir (onderzoek 3585<sup>11</sup>). Hierbij is '*bevestigd*' gedefinieerd als: episoden bevestigd door plasmagluucose < 3,1 mmol/l of doordat de patiënt de hulp van derden nodig had.

Bij patiënten met diabetes mellitus type 1 werd in individuele onderzoeken op het secundaire eindpunt '*bevestigde nachtelijke hypoglykemie*' een significant lagere '*rate*' (frequentie) gevonden met insuline degludec ten opzichte van insuline glargine. Hierbij was '*nachtelijk*' gedefinieerd als episoden tussen middernacht en 06:00 uur. In onderzoek 3583<sup>10,11</sup> traden bij behandeling met insuline degludec versus insuline glargine 4,4 versus 5,9 episoden per patiëntjaar blootstelling '*bevestigde nachtelijke hypoglykemie*' op (rate ratio [95% betrouwbaarheidsinterval] 0,75 [0,59 - 0,96]). Dit resultaat werd bevestigd in het onderzoek 3770<sup>11,12</sup> waarin insuline degludec in het zg. geforceerd flexibele regime (intervallen van circa 8-40 uur tussen doses) is vergeleken met insuline glargine. Hierin was de frequentie ('*rate*') van '*bevestigde nachtelijke hypoglykemie*' met insuline degludec versus insuline glargine: 9,4 versus 10,0 episoden per patiëntjaar, rate ratio 0,60 [0,44 - 0,82]).

Bij patiënten met diabetes mellitus type 2 die tevens behandeld werden met orale bloedglucoseverlagende therapie (basaal-orale therapie) werd in het onderzoek 3579 (Zinman et al., 2012) een significante reductie gevonden op het eindpunt '*ernstige hypoglykemie*'. Ernstige hypoglykemie was door de fabrikant gedefinieerd als een hypoglykemie waarbij hulp van derden nodig is.

Bij patiënten met diabetes mellitus type 2 is in één onderzoek een significant verschil gevonden op het eindpunt '*bevestigde hypoglykemie*'. Dit betrof studie 3582 bij voorafgaande (basale) insuline gebruikers met diabetes mellitus type 2 die in aanmerking kwamen voor intensivering van de behandeling. Hier was het resultaat juist significant ('*bevestigde hypoglykemie*': insuline degludec versus insuline glargine 11 versus 14 episoden per patiëntjaar blootstelling, rate ratio 0,82 [0,69 - 0,99]). Bij de overige onderzoeken was het eindpunt '*bevestigde hypoglykemie*' niet verschillend.

Bij insuline-naïeve patiënten met diabetes mellitus type 2 traden significant minder '*bevestigde nachtelijke hypoglykemieën*' op na 52 weken behandeling met insuline degludec ten opzichte

van insuline glargine (studie 3579). Ook dit verschil was juist significant ('bevestigde nachtelijke hypoglykemie': insuline degludec versus insuline glargine 0,3 versus 0,4 episoden per patiëntjaar blootstelling, rate ratio 0,64 [0,42 - 0,98]). Dit resultaat was niet significant in twee andere onderzoeken bij insuline-naïeve patiënten met diabetes mellitus type 2 (studies 3586 en 3672) na slechts 26 weken behandeling (rate ratios resp. 0,62 [0,38 - 1,04] en 0,64 [0,30 - 1,37]).

Bij voorafgaande (basale) insuline gebruikers met diabetes mellitus type 2 die in aanmerking kwamen voor intensivering van de behandeling (studie 3582) werd eveneens een significant verschil op het eindpunt 'bevestigde nachtelijke hypoglykemie' gevonden insuline degludec versus insuline glargine 1,4 versus 1,8 episoden per patiëntjaar blootstelling, rate ratio 0,75 [0,58 - 0,99]). Dit werd echter niet gezien bij patiënten met diabetes mellitus type 2 die orale antidiabetica al dan niet in combinatie met insuline gebruikten bij wie insuline degludec gedurende 26 weken in het 'geforceerd flexibele' regime werd vergeleken met insuline glargine (onderzoek3668). Bij hen was er geen significant verschil in frequentie ('rate') van bevestigde nachtelijke hypoglykemie (insuline degludec 'forced flexibel' versus insuline glargine: 0,6 versus 0,8 episoden per patiëntjaar blootstelling, rate ratio 0,77 [0,44 - 1,35]). De meeste patiënten met diabetes mellitus type 2 worden behandeld met insuline in combinatie met metformine.

Er is geen rechtstreeks vergelijkend onderzoek met insuline degludec ten opzichte van NPH-insuline op (nachtelijke) hypoglykemieën uitgevoerd. Indirecte vergelijking, voor zover mogelijk, geeft aan dat het risico op nachtelijke hypoglykemie met insuline glargine lager is dan dat met NPH-insuline. Op basis daarvan kan verwacht worden dat het contrast ten aanzien van het risico op nachtelijke hypoglykemie met insuline degludec ten opzichte van NPH-insuline wellicht nog wat sterker is (gunstiger voor insuline degludec).

**Discussie hypoglykemieën** . De resultaten van de meta-analyse van de fase III onderzoeken gaven aan dat er geen significant verschil was tussen patiënten die behandeld werden met insuline degludec en andere langwerkende insulinen op 'ernstige hypoglykemieën'. Bij patiënten met diabetes mellitus type 1 was er ook geen verschil op het eindpunt 'bevestigde hypoglykemische episoden'. Met name bij patiënten met diabetes mellitus type 2 was er, bij vergelijkbare glykemische instelling, een lager risico op 'bevestigde hypoglykemische episoden' en 'nachtelijke bevestigde hypoglykemische episoden' met insuline degludec dan met insuline glargine en insuline detemir. Het verschil was het duidelijkst bij de nachtelijke bevestigde hypoglykemieën.

De verschillen zijn aangetoond in een analyse op secundaire eindpunten, nadat in een hiërarchische analyse eerst non-inferioriteit was aangetoond op parameters van de glykemische controle. Deze statistische procedure is vrij summier toegelicht in het EPAR, waardoor de validiteit van de analyses moeilijk te controleren is.

De vraag is hoe relevant deze gevonden verschillen zijn voor de dagelijkse klinische praktijk. Voor insuline glargine en insuline detemir is ten opzichte van NPH-insuline eveneens een verminderd optreden van met name nachtelijke hypoglykemieën aangetoond.<sup>8,9</sup> Met insuline detemir is dit in direct vergelijkend onderzoek ten opzichte van NPH-insuline onderzocht. Het voordeel voor wat betreft nachtelijke hypoglykemieën met insuline detemir was beperkt tot patiënten met diabetes mellitus type 1. Voor insuline degludec is het verschil in risico op nachtelijke hypoglykemie juist beperkt tot patiënten met diabetes mellitus type 2.

Hypoglykemieën vormen op zichzelf een hinderlijke en potentieel gevaarlijke bijwerking in verband met risico op diepe hypoglykemie en hypoglykemisch coma. Ook zijn er aanwijzingen dat het optreden van een hypoglykemische episode de symptomen van een volgende hypoglykemie kan verminderen waardoor de patiënt te laat hierop anticipeert ('hypoglycemia unawareness'). Echter, juist op het eindpunt 'ernstige hypoglykemie' werden in de registratiestudies met insuline degludec geen significante verschillen gezien ten opzichte van andere insuline-analoga. Een rechtstreeks effect van langwerkende insuline-analoga op harde eindpunten zoals micro- en macrovasculaire schade kon in een Cochrane-analyse niet worden aangetoond.<sup>25</sup>

Ook voor insuline detemir is ten opzichte van NPH-insuline meerwaarde vastgesteld op basis van een verschil in (nachtelijke) hypoglykemieën, zij het alleen bij patiënten met diabetes mellitus type 1.<sup>8</sup> Insuline detemir is niet rechtstreeks vergeleken met insuline glargine. Bij patiënten met diabetes mellitus type 1 had insuline detemir in vier van de vijf onderzoeken een significant effect op nachtelijke hypoglykemieën (en in drie van de vijf onderzoeken op hypoglykemieën). Er waren geen verschillen in aantal ernstige hypoglykemieën en bij patiënten met diabetes mellitus type 2 waren er geen verschillen in nachtelijke hypoglykemieën. De frequentie van (nachtelijke) hypoglykemieën was in de onderzoeken met insuline detemir bij patiënten met diabetes mellitus type 1 anders weergegeven dan in de onderzoeken met insuline degludec. De onderzoeken met insuline detemir gaven het percentage patiënten met (nachtelijke) hypoglykemieën weer en niet de 'rate' per persoonsjaar blootstelling. Ook werd uitgegaan van zelfgerapporteerde nachtelijke hypoglykemieën en niet 'bevestigde nachtelijke hypoglykemieën'. Hierdoor is de afname van (nachtelijke) hypoglykemieën die bereikt werd met insuline detemir ten opzichte van NPH-insuline moeilijk te vergelijken met de afname die bereikt werd met insuline degludec ten opzichte van insuline glargine. Ook bij insuline glargine is een significant verschil in (nachtelijke) hypoglykemieën gezien, ten opzichte van behandeling met NPH-insuline, en vooral bij patiënten met type 2 diabetes mellitus (CFH rapport 03/13 insuline glargine). De vraag is of behandeling met insuline degludec nog iets extra's toevoegt boven insuline glargine, met name qua preventie van nachtelijke hypoglykemieën, bij patiënten voor wie dit een probleem is.

Het is nog niet bekend welke invloed de werkingsduur van insuline degludec (een zeer langdurige bloedglucose-verlaging) in de praktijk zal hebben in situaties die afwijken van de omstandigheden in registratie onderzoek. Te denken valt , bijvoorbeeld aan infecties, nierinsufficiëntie of wanneer de dosering van gelijktijdige orale antidiabetica wordt veranderd.

Bij insuline-naïeve patiënten (behandeld met metformine en evt. DPP4-remmer) met diabetes mellitus type 2 was na een jaar behandelen de frequentie 'bevestigde nachtelijke hypoglykemie' bij insuline degludec versus insuline glargine 0,25 versus 0,39 episoden per patiëntjaar blootstelling, en net significant. Dit resultaat was niet significant in twee andere onderzoeken na slechts 26 weken behandeling.

Veel patiënten met diabetes mellitus type 2 worden echter behandeld met insuline in combinatie met een middel als metformine. Het geringe verschil tussen 0,39 en 0,25 nachtelijke hypoglykemieën bij patiënten met diabetes mellitus die insuline-naïef waren, kan ook worden uitgedrukt in het aantal jaar dat behandeld moet worden om 1 extra nachtelijke hypoglykemie te voorkomen. In dit geval was dat ongeveer 7 jaar (1/0,14). Bij voorafgaande insulinegebruikers en intensivering van de behandeling was dit 2,5 jaar (1/(1,8-1,4)). Een dergelijke omvang van het verschil, bij een verder vergelijkbare effectiviteit, is onvoldoende om in de praktijk van een klinisch relevant verschil te spreken. Het lijkt daarom aangewezen om insuline degludec net als insuline glargine en insuline detemir te reserveren voor die patiënten die problemen ondervinden van (nachtelijke) hypoglykemieën ondanks een adequate instelling op een bestaand en veel gebruikt insuline-analoon zoals NPH-insuline.

**Conclusie.** De frequentie en ernst van bijwerkingen, zoals reacties op de injectieplaats, zijn vergelijkbaar voor insuline degludec, insuline glargine, insuline detemir en NPH-insuline. De frequentie van ernstige hypoglykemieën verschilde niet tussen insuline degludec en de andere insuline-analoga. Bij patiënten met diabetes mellitus type 1 verschilden ook de frequenties van bevestigde hypoglykemieën niet. Met name bij patiënten met diabetes mellitus type 2 is een beperkt verschil op het secundaire eindpunt 'nachtelijke bevestigde hypoglykemie' gevonden (statistisch significant), dat echter niet klinisch relevant is.

### 3c1 Ervaring

**Tabel 9. Ervaring met insuline degludec en vergeleken behandelingen\***

	insuline degludec	insuline glargine	insuline detemir	NPH-insuline
<i>beperkt</i> : < 3 jaar op de markt of < 100.000 voorschriften (niet-chronische indicatie)/20.000 patiëntjaren (chronische medicatie)	x			
<i>voldoende</i> : ≥ 3 jaar op de markt, en > 100.000 voorschriften/20.000 patiëntjaren			x	
<i>ruim</i> : > 10 jaar op de markt		x		x

\*Bron: CFH-criteria voor beoordeling therapeutische waarde; [www.fk.cvz.nl](http://www.fk.cvz.nl).

Insuline degludec is in 2013 voor het eerst geregistreerd. Insuline glargine is op 9 juni 2000 voor het eerst Europees geregistreerd en in 2011 waren er 429.090 voorschriften voor insuline glargine bekend bij de GIP-databank.<sup>26</sup> Insuline detemir is in 2004 geregistreerd en er waren in 2011 195.660 voorschriften voor insuline detemir bekend bij de GIP-databank.<sup>26</sup>

**Conclusie.** De ervaring met insuline degludec is beperkt, die met insuline detemir is voldoende en die met insuline glargine en NPH-insuline is ruim.

### 3c2 Toepasbaarheid

*Contra-indicaties:* -

*Specifieke groepen:* Bij alle insulinen moet de glucose-monitoring geïntensiveerd worden en moet de insulinedosering worden aangepast aan individuele behoefte. Insuline degludec is slechts bij weinig zeer ouderen (>75 jaar) met diabetes mellitus type 1 onderzocht. Er zijn goede aanwijzingen dat bij een scherp ingestelde diabetes mellitus in de zwangerschap het aantal congenitale afwijkingen afneemt. Er is echter geen of zeer beperkte klinische ervaring met het gebruik van insuline degludec, insuline glargine of insuline detemir bij zwangere vrouwen en niet bij vrouwen die borstvoeding geven. Insuline degludec is niet onderzocht bij kinderen en adolescenten < 18 jaar (behalve voor farmacokinetische evaluatie). Van insuline glargine is de veiligheid en effectiviteit bij kinderen < 6 jaar, patiënten met gestoorde leverfunctie of matige tot ernstige nierfunctiestoornis, nog niet vastgesteld. Van insuline detemir is de werkzaamheid en veiligheid aangetoond bij jonge mensen van 6-17 jaar in studies met een duur van < 6 maanden, en is bij kinderen < 6 jaar niet onderzocht.

*Interacties:* De interacties komen overeen met die van insulinen in het algemeen inclusief insuline glargine, insuline detemir en NPH-insuline. Stoffen die de insulinebehoefte kunnen verlagen (orale bloedglucoseverlagende middelen, GLP-1-receptorantagonisten, monoamineoxidaseremmers (MAO-remmers), bètablokkers, angiotensin conversion enzyme (ACE)-remmers, salicylaten, anabole steroïden, sulfonamiden); stoffen die de insulinebehoefte kunnen verhogen (orale anticonceptiva, thiaziden, glucocorticoiden, schildklierhormonen, sympathicomimetica, groeihormoon en danazol); bètablokkers kunnen de symptomen van hypoglykemie maskeren; octreotide/lanreotide kan de insulinebehoefte verhogen of verlagen; alcohol kan het hypoglykemisch effect van insuline versterken of verminderen.

*Overig:* - Gezien het grotere aantal medicatiefouten (toediening verkeerde geneesmiddel) bij insuline degludec dan bij andere insuline-analogen heeft de EMA de produktinformatie en bijsluiter aangepast. Als oorzaken voor medicatiefouten noemen patiënten: afgeleid zijn, injecteren in donkere kamer, gebrek aan training in relatie tot een nieuw doseerschema en gelijkend uiterlijk van de injecteersystemen (met name tussen insuline degludec en insuline aspart). In de 1B tekst wordt daarnaast vermeld dat de verpakking met sterkte 200 E/ml naast de (standaard) sterkte 100 E/ml een risico op medicatiefouten (dosisverdubbeling) oplevert. Patiënten met een visuele beperking moeten hulp krijgen van een persoon met goede gezichtsscherpte die is getraind in het gebruik van insuline degludec.

- Abrupte verbetering van glykemische controle kan gepaard gaan met een tijdelijke verslechtering van diabetische retinopathie. Dit is een klasse-effect van insulinen.

- Voor alle insulinen geldt: de insulinebehoefte kan veranderen door o.a. ziektes, emotionele stoornissen, infecties, koorts, acidose, ziekte van de bijnieren, hypofyse en schildklier, en in geval van nier- of leverinsufficiëntie.
- Naast het routine-farmacovigilantie programma acht de CHMP de volgende farmacovigilantie activiteiten aangewezen voor insuline degludec: een protocol en finaal onderzoeksrapport voor een onderzoek naar de impact van rood-groen kleurenblindheid op de vaardigheid om de verpakkingen van de voorgevulde pennen met verschillende sterktes van insuline degludec te onderscheiden ; een concept-vervolg-vragenlijst in het geval van gerapporteerde medicatie fouten binnen 1 maand na markttoelating.

**Conclusie.** De toepasbaarheid van insuline degludec verschilt niet van die van insuline glargine en insuline detemir.

### 3c3 Gebruiksgemak

**Tabel 10. Gebruiksgemak van insuline degludec, insuline glargine en NPH-insuline**

	<i>insuline degludec</i>	<i>insuline glargine</i>	<i>insuline detemir</i>	<i>NPH-insuline</i>
toedieningswijze	subcutane injectie	subcutane injectie	subcutane injectie	subcutane injectie
toedieningsfrequentie*	eenmaal daags met voorgevulde injectiepen**	eenmaal daags met voorgevulde injectiepen**	één- of tweemaal daags met voorgevulde injectiepen**	één- of tweemaal daags met voorgevulde injectiepen**

\* mede op geleide van individuele insulinebehoefte  
 \*\* met bijbehorende voor elk middel specifieke doseringssysteem (pen en naalden)

Bij diabetes mellitus type 1 kan insuline degludec net als andere langwerkende insulinen in geval van intensieve insulinothérapie worden gecombineerd met kort-/snelwerkende insuline voor de insulinebehoefte tijdens maaltijden. Bij patiënten met diabetes mellitus type 2 worden langwerkende insulinen zoals insuline degludec toegediend als toevoeging op orale bloedglucoseverlagende middelen of in een intensief insuline regime in combinatie met bolusinjecties voor de maaltijden. Insuline degludec, insuline glargine, insuline detemir en NPH-insuline mogen niet intraveneus worden toegediend omdat dit kan leiden tot ernstige hypoglykemie. Insuline degludec mag niet intramusculair worden toegediend omdat de absorptie hierdoor kan veranderen. Insuline degludec en andere langwerkende insulinen mogen niet in insulinepompen worden gebruikt wegens het bezinken van de suspensie. De injectieplaatsen moeten worden afgewisseld binnen eenzelfde gebied om de kans op lipodystrofie te verminderen.

De halfwaardetijd van insuline degludec is langer dan die van insuline glargine. Hierdoor kunnen bepaalde groepen patiënten een groter gebruiksgemak ervaren bij het gebruik van insuline degludec dan bij insuline glargine, zoals patiënten met een onregelmatig leefpatroon en grote variatie in het tijdstip van toediening. Het verschil in halfwaardetijd leidt echter niet tot een relevant verschil in toedieningsfrequentie tussen insuline degludec en insuline glargine (beide éénmaal daags). Insuline degludec heeft wel het voordeel dat het op verschillende momenten van de dag kan worden toegediend, in tegenstelling tot insuline glargine en insuline detemir.

Theoretisch zou de langere halfwaardetijd van insuline degludec ertoe kunnen leiden dat frequent gemiste toedieningen minder snel tot diabetische ontregeling leiden bij insuline degludec dan bij insuline glargine. In het onderzoek 3668 was het 'forced flexible' schema echter non-inferieur aan het 'fixed' schema en aan insuline glargine op het primaire eindpunt verandering van HbA1c-waarden (zie tabel 5). Het verschil in halfwaardetijd leidt dus niet tot een aangetoond betere effectiviteit van insuline degludec ten opzichte van insuline glargine.

**Conclusie.** Insuline degludec en insuline glargine worden subcutaan eenmaal daags toegediend, insuline detemir en NPH-insuline één- of tweemaal daags.

### **3d Eindconclusie therapeutische waarde**

Met insuline degludec is de werkzaamheid in het verlagen van nuchtere bloedglucosewaarden en de HbA1c-waarden vergelijkbaar met die van insuline glargine en insuline detemir. Ook de bijwerkingen met insuline degludec zijn vergelijkbaar met die van insuline glargine en insuline detemir. De frequentie van ernstige hypoglykemieën verschilde niet tussen insuline degludec en de andere insuline-analoga. Bij patiënten met diabetes mellitus type 1 verschilden ook de frequenties van bevestigde hypoglykemieën niet. Met name bij patiënten met diabetes mellitus type 2 die insuline-naïef waren traden 0,25 nachtelijke bevestigde hypoglykemieën per patiëntjaar op met insuline degludec, versus 0,39 per patiëntjaar met insuline glargine. Bij voorafgaande (basale) insuline gebruikers met diabetes mellitus type 2 die in aanmerking kwamen voor intensivering van de behandeling werd eveneens een significant verschil op het eindpunt 'bevestigde nachtelijke hypoglykemie' gevonden (insuline degludec versus insuline glargine 1,4 versus 1,8 episoden per patiëntjaar blootstelling, rate ratio 0,75 [0,58 - 0,99]). Hoewel statistisch significant, zijn deze verschillen van onvoldoende omvang om te spreken van relevante verschillen in de klinische praktijk. De ervaring met insuline degludec is beperkt, die met insuline detemir is voldoende en die met insuline glargine is ruim. De toepasbaarheid van insuline degludec verschilt niet van die van insuline glargine en insuline detemir. Insuline degludec en insuline glargine worden subcutaan eenmaal daags toegediend, insuline detemir en NPH-insuline één- of tweemaal daags.

Wanneer bovenstaande gunstige en ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak worden afgewogen, dan heeft insuline degludec bij de behandeling van diabetes mellitus type 1 en 2 een therapeutische gelijke waarde ten opzichte van insuline glargine.

## **4. Claim van de fabrikant en oordeel van de WAR**

### **4a Claim van de fabrikant**

"Bij gelijke glykemische controle geeft insuline degludec zowel bij patiënten met diabetes mellitus type 1 als bij patiënten met diabetes mellitus type 2 op basaal -orale therapie en bij patiënten met diabetes mellitus type 2 op basaal-bolus therapie, een klinisch relevante reductie in nachtelijke hypoglykemieën ten opzichte van insuline glargine bij gemiddeld lagere nuchtere bloedglucosewaarden. Deze verschillen komen ook tot uiting in oudere patiënten met diabetes. Insuline degludec zorgt voor een reductie van het totaal aantal hypoglykemieën, die in alle patiëntcategorieën - met uitzondering van diabetes type 1 - statistisch significant is. Bovendien reduceert insuline degludec in patiënten met diabetes type 2 op basaal-orale therapie het aantal ernstige hypoglykemieën met 86% ten opzichte van insuline glargine.' "

### **4b Oordeel WAR over de claim van de fabrikant**

De glykemische instelling met insuline degludec was vergelijkbaar met die van insuline glargine en insuline detemir. De bijwerkingen van insuline degludec komen grotendeels overeen met die van andere insuline-analogen met name insuline glargine. Er was geen significant verschil in optreden van ernstige hypoglykemieën. Bij patiënten met diabetes mellitus type 2 (al dan niet insuline-naïef) ging behandeling met insuline degludec gepaard met significant minder (nachtelijke) bevestigde hypoglykemieën. De verschillen waren echter dermate gering dat niet gesproken kan worden van klinisch relevante verschillen in de dagelijkse praktijk. Met name bij patiënten met diabetes mellitus type 2 die in aanmerking kwamen voor intensivering van insulinothérapie ging het om 1,4 versus 1,8 episoden nachtelijke hypoglykemie per patiëntjaar met insuline degludec versus insuline glargine. Het is aangewezen om insuline-analoga zoals insuline degludec te reserveren voor die patiënten die problemen ondervinden van nachtelijke hypoglykemieën ondanks een adequate instelling op NPH-insuline. De ervaring met insuline degludec is beperkt, die met insuline detemir is voldoende en die met insuline glargine is ruim. De toepasbaarheid van insuline degludec verschilt niet van die van insuline glargine en insuline detemir. Insuline degludec en insuline glargine worden subcutaan eenmaal daags toegediend, insuline detemir en NPH-insuline één- of tweemaal daags. Insuline degludec heeft bij de behandeling van diabetes mellitus type 1 en 2 een therapeutische gelijke waarde ten opzichte van insuline glargine.

## **5. Literatuur**

1. Baan CA, Schoemaker CG. Diabetes tot 2025. Preventie en zorg in samenhang. 2009;260322004:
2. Rutten GEHM, De Grauw WJC, Nijpels G, et al. NHG-standaard Diabetes mellitus type 2. Huisarts Wet 2006;49:137-52.
3. Held C, Gerstein HC, Yusuf S, et al. Glucose levels predict hospitalization for congestive heart failure in patients at high cardiovascular risk. Circulation 2007;115:1371-5.
4. 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;352:837-53.
5. CVZ. Farmacotherapeutisch rapport liraglutide (Victoza) bij de indicatie diabetes mellitus type 2. Diemen:CVZ, 2009. Geraadpleegd in January 2013 via <http://www.cvz.nl/binaries/content/documents/cvzinternet/nl/documenten/cfh-rapporten/2009/cfh0911+liraglutide+victoza.pdf>.
6. CVZ. CVZ, (ed.). Farmacotherapeutisch Kompas. Houten: Prelum: 1-1-2013. Beschikbaar via [www.fk.cvz.nl](http://www.fk.cvz.nl).
7. DeWitt DE, Hirsch IB. Outpatient insulin therapy in type 1 and type 2 diabetes mellitus: scientific review. JAMA 2003;289:2254-64.
8. CVZ. Farmacotherapeutisch rapport insuline detemir (Levemir). Diemen:CVZ, 2004. Geraadpleegd in January 2013 via [http://www.cvz.nl/binaries/live/cvzinternet/hst\\_content/nl/documenten/cfh-rapporten/2004/cfh0409+insuline-detemir+levemir.pdf](http://www.cvz.nl/binaries/live/cvzinternet/hst_content/nl/documenten/cfh-rapporten/2004/cfh0409+insuline-detemir+levemir.pdf).
9. CVZ. Farmacotherapeutisch rapport isuline glargine (Lantus). Diemen:CVZ, 2003. Geraadpleegd in January 2013 via [http://www.cvz.nl/binaries/live/cvzinternet/hst\\_content/nl/documenten/cfh-rapporten/2003/cfh0307+insuline-glargine+lantus.pdf](http://www.cvz.nl/binaries/live/cvzinternet/hst_content/nl/documenten/cfh-rapporten/2003/cfh0307+insuline-glargine+lantus.pdf).
10. Heller S, Buse J, Fisher M, et al. Insulin degludec, an ultra-longacting basal insulin, versus insulin glargine in basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in type 1 diabetes (BEGIN Basal-Bolus Type 1): a phase 3, randomised, open-label, treat-to-target non-inferiority trial. Lancet 2012;379:1489-97.
11. CHMP/EMA. CHMP assessment report Tresiba. International non-proprietary name: insulin degludec. Procedure No. EMEA/H/C/002498. Londen: EMA, 2013. Geraadpleegd in January 2013 via [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002498/human\\_med\\_001609.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002498/human_med_001609.jsp&mid=WC0b01ac058001d124).
12. Mathieu C, Hollander P, Miranda-Palma B, et al. Efficacy and Safety of Insulin Degludec in a Flexible Dosing Regimen vs Insulin Glargine in Patients With Type 1 Diabetes (BEGIN: Flex T1): A 26-Week Randomized, Treat-to-Target Trial With a 26-Week Extension. J Clin Endocrinol Metab 2013;
13. Zinman B, Philis-Tsimikas A, Cariou B, et al. Insulin degludec versus insulin glargine in insulin-naïve patients with type 2 diabetes: a 1-year, randomized, treat-to-target trial (BEGIN Once Long). Diabetes Care 2012;35:2464-71.
14. Meneghini L, Atkin SL, Gough SC, et al. The Efficacy and Safety of Insulin Degludec Given in Variable Once-Daily Dosing Intervals Compared With Insulin Glargine and Insulin Degludec Dosed at the Same Time Daily: A 26-week, randomized, open-label, parallel-group, treat-to-target trial in people with type 2 diabetes. Diabetes Care 2013;36:858-64.
15. Gough SC, Bhargava A, Jain R, et al. Low-Volume Insulin Degludec 200 Units/mL Once Daily Improves Glycemic Control Similarly to Insulin Glargine With a Low Risk of Hypoglycemia in Insulin-Naïve Patients With Type 2 Diabetes: A 26-week, randomized, controlled, multinational, treat-to-target trial: The BEGIN LOW VOLUME trial. Diabetes Care 2013;36:2536-42.
16. Garber AJ, King AB, Del PS, et al. Insulin degludec, an ultra-longacting basal insulin, versus insulin glargine in basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in type 2 diabetes (BEGIN Basal-Bolus Type 2): a phase 3, randomised, open-label, treat-to-target non-inferiority trial. Lancet 2012;379:1498-507.
17. Freemantle N, Meneghini L, Christensen T, et al. 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. Diabet Med 2013;30:226-32.

18. Evans M, Khunti K, Mamdani M, et al. Health-related quality of life associated with daytime and nocturnal hypoglycaemic events: a time trade-off survey in five countries. *Health Qual Life Outcomes* 2013;11:90.
19. Birkeland KI, Home PD, Wendisch U, et al. Insulin degludec in type 1 diabetes: a randomized controlled trial of a new-generation ultra-long-acting insulin compared with insulin glargine. *Diabetes Care* 2011;34:661-5.
20. Home PD, Meneghini L, Wendisch U, et al. Improved health status with insulin degludec compared with insulin glargine in people with type 1 diabetes. *Diabet Med* 2012;29:716-20.
21. CHMP/EMA. Note for guidance on clinical investigation of medicinal products in the treatment of diabetes mellitus. Londen: EMA, 2002. Geraadpleegd in January 2013 via [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu).
22. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. 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;55:1577-96.
23. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes--2012. *Diabetes Care* 2012;35 Suppl 1:S11-63. doi: 10.2337/dc12-s011.:S11-S63.
24. CHMP/EMA. CPMP/EWP/1080/00 Rev. 1: Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of diabetes mellitus. Londen: EMA, 2012.
25. Horvath K, Jeitler K, Berghold A, et al. Long-acting insulin analogues versus NPH insulin (human isophane insulin) for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;CD005613.
26. CVZ. GIP-databank. Diemen:CVZ, 2013. Geraadpleegd in January 2013 via [www.gipdatabank.nl](http://www.gipdatabank.nl).

*Deze tekst is door de WAR vastgesteld in haar vergadering van 15 september 2013.*

*De gegevens uit dit farmacotherapeutisch rapport zullen worden verwerkt in hoofdstuk 14 van het Farmacotherapeutisch Kompas.*

## Bijlage

### Wijzigingen voor Farmacotherapeutisch kompas

#### Kosten

##### Apotheekinkooprijzen (excl. BTW)

	<i>insuline degludec</i>	<i>insuline glargine</i>
prijs*		
kosten per 28 dagen		
*Bron: Z-index. [Maand, jaar.]		

#### Kompas-advies

De keuze van het insulinepreparaat en de toedieningsvorm wordt voornamelijk individueel bepaald door de behoeften van en mogelijkheden van de patiënt. Insuline-analoga zoals insuline degludec hebben bij patiënten met diabetes mellitus type 2 mogelijk het voordeel van minder, met name nachtelijke hypoglykemieën ten opzichte van NPH-insuline. Het advies is dan ook het gebruik te beperken tot die patiënten die problemen ondervinden van nachtelijke hypoglykemieën ondanks een adequate instelling op NPH-insuline. De glykemische instelling met insuline degludec is vergelijkbaar met die van insuline glargine en insuline detemir.