

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Insulin icodec (Awiqli®)

Novo Nordisk Pharma GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 29.08.2024

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	5
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	15
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	15
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	16
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	16
2.4 Referenzliste für Modul 2	17

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	15
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	16

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 2-1: Hauptmodifikationen am Insulin-icodec-Molekül, die zur Verlängerung der Halbwertszeit beitragen.....	12
Abbildung 2-2: Die Blutglucosesenkung durch Insulin icodec ist gleichmäßig über die Woche verteilt (a) und ist im Ausmaß der Senkung nach 3 bis 4 Injektionen ähnlich stark wie bei Insulin glargin (b)	13
Abbildung 2-3: Insulin icodec von der ersten Injektion bis zum Steady State	14

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CT	Konventionelle Therapie (Conventional Therapy)
E	Einheiten
GLP-1	Glucagon-like Peptide 1
HbA _{1c}	Glykiertes Hämoglobin A1c
ICT	Intensivierte konventionelle Therapie (Intensified Conventional Therapy)
NIAD	Nicht-Insulin-Antidiabetika
NVL	Nationale VersorgungsLeitlinie
PZN	Pharmazentralnummer
RA	Rezeptoragonist
SGLT2	Natrium-Glucose-Cotransporter-2 (Sodium Glucose Cotransporter-2)
T1DM	Typ 1 Diabetes mellitus
T2DM	Typ 2 Diabetes mellitus

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.1.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.1.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

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

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Insulin icodec
Handelsname:	Awikli®
ATC-Code:	A10AE07

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
19281208 ¹	EU/1/24/1815/006	700 E/ml Insulin icodec	Injektionslösung im Fertigpen 1 × 1050 E / 14 Nadeln
19373620 ²	EU/1/24/1815/008		Injektionslösung im Fertigpen 2 × 1050 E / 28 Nadeln
19281177 ²	EU/1/24/1815/014		Injektionslösung im Fertigpen 2 × 2100 E / 28 Nadeln
<p>1: Zum Zeitpunkt der Markteinführung (01.09.2024) ist die Packung mit der Pharmazentralnummer (PZN) 19281208 verfügbar.</p> <p>2: Die Packungen mit den PZN 19373620 und 19281177 werden voraussichtlich ab dem 01.10.2024 verfügbar sein.</p> <p>E: Einheiten</p>			

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Hintergrund zum Diabetes mellitus

Insulin icodec ist zugelassen zur Behandlung des Diabetes mellitus bei Erwachsenen [1]. Diabetes mellitus ist eine weit verbreitete, nicht heilbare Erkrankung, die durch einen chronisch erhöhten Blutzuckerspiegel (Hyperglykämie) gekennzeichnet ist und weltweit zu den 10 häufigsten Todesursachen gehört [2, 3]. Derzeit sind global über 500 Millionen Erwachsene im Alter zwischen 20 und 79 Jahren betroffen, in Deutschland sind es in dieser Altersgruppe etwa 6 Millionen Menschen [4].

Es existieren 2 Hauptformen des Diabetes mellitus: Typ 2 Diabetes mellitus (T2DM) und Typ 1 Diabetes mellitus (T1DM), die sich pathophysiologisch deutlich unterscheiden. Um eine angemessene Versorgung aller Menschen mit Diabetes mellitus sicherzustellen und die Inzidenz durch Prävention zu reduzieren (T2DM), existieren eine Vielzahl von internationalen und nationalen Bemühungen. In Deutschland werden dazu v. a. die Empfehlungen der Nationalen VersorgungsLeitlinie (NVL; für T2DM) und der S3-Leitlinie (für T1DM) herangezogen [5, 6]. Zusätzlich unterstützen spezielle Disease-Management-Programme eine strukturierte Behandlung der Patienten¹ [7, 8]. Aufgrund der ungleichen Erkrankungsursache unterscheiden sich aber die Therapieansätze von T2DM und T1DM. T2DM und T1DM werden daher im Folgenden getrennt betrachtet.

Typ 2 Diabetes mellitus (T2DM)

T2DM ist mit über 90 % die häufigste Diabetesform. Während eine klinische Manifestation selten vor dem 40. Lebensjahr auftritt, steigt die Inzidenz ab dem 50. Lebensjahr erheblich an. T2DM ist eine chronisch fortschreitende Stoffwechselerkrankung, die durch eine Beeinträchtigung der Insulin-vermittelten Blutzuckerregulation gekennzeichnet ist. Dies resultiert entweder aus einer verminderten Insulinsekretion der β -Zellen in den Langerhans'schen Inseln der Bauchspeicheldrüse, einer reduzierten Insulinwirksamkeit im peripheren Gewebe (Insulinresistenz) oder einer Kombination dieser Pathologien. Zusätzlich können eine übermäßige Ausschüttung von Glucagon, eine gesteigerte Gluconeogenese sowie eine verminderte Effizienz von Inkretinen (Insulin-freisetzende Hormone) zur Entstehung des T2DM beitragen [9, 10]. Diese komplexe Pathogenese wird von einer Vielzahl von Faktoren beeinflusst, darunter Alter, genetische Veranlagung, Adipositas und körperliche Inaktivität. Zusammen führen diese Faktoren zu einem anhaltend erhöhten Blutzuckerspiegel, der unbehandelt mit einem erhöhten Risiko für mikrovaskuläre Komplikationen wie Augenschädigungen (diabetische Retinopathie), Nierenschädigungen (diabetische Nephropathie) und Nervenschäden (diabetische Polyneuropathie) einhergeht, oft in Verbindung mit peripheren Gefäßschäden wie dem diabetischen Fußsyndrom sowie langfristigen makrovaskulären Folgen. Schwere makrovaskuläre Folgekomplikationen des T2DM umfassen kardiovaskuläre Erkrankungen wie Myokardinfarkt und Schlaganfall [11].

Die Behandlung des T2DM wird in der NVL beschrieben. Die NVL gibt die Vereinbarung und kontinuierliche Überprüfung individueller Therapieziele vor [6]. Die individuellen Therapieziele sollen dabei übergeordnete Lebensziele (bspw. Erhalt der Lebensqualität), funktionsbezogene Ziele (bspw. Erhalt der Sehkraft, der Gehstrecke und des Arbeitsplatzes sowie selbstständiges Verrichten von Tätigkeiten) und krankheitsbezogene Ziele (z. B. bessere Stoffwechselkontrolle, Folgeschäden vermeiden) abdecken.

¹ Sofern nicht explizit konkretisiert, wird die maskuline Bezeichnung im gesamten Modul geschlechtsübergreifend verwendet.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Laut NVL soll bei Menschen mit T2DM zur Prävention von Folgekomplikationen ein individueller HbA_{1c}-Zielkorridor von 6,5 bis 8,5 % angestrebt werden [6]. Dabei sind folgende Aspekte bei der Wahl des individuellen HbA_{1c}-Zielwertes zu berücksichtigen:

- Lebenserwartung,
- Komorbiditäten,
- Polymedikation,
- Risiko von Hypoglykämie und Arzneimittelnebenwirkungen,
- Belastung durch die Therapie,
- Ressourcen und Möglichkeiten der Unterstützung,
- Funktionelle und kognitive Fähigkeiten,
- Diabetesdauer,
- Patientenwunsch.

Die Therapie des T2DM folgt gemäß NVL einem stufenweisen Vorgehen [6]. Jede Therapiestufe zielt auf die Verbesserung der Blutzuckerkontrolle und die Reduktion des kardiovaskulären Risikos ab. Erreichen die Patienten ihre Therapieziele nicht, wird die Therapie angepasst oder intensiviert. Die erste Therapiestufe umfasst lebensstiländernde Maßnahmen, wie Ernährungsumstellung, körperliche Aktivität und/oder Gewichtsreduktion. Kann der Blutzucker mit diesen Maßnahmen nicht ausreichend kontrolliert werden, folgt als nächste Therapiestufe die Behandlung mit Nicht-Insulin-Antidiabetika (NIAD). Diese medikamentösen Therapieoptionen umfassen orale Antidiabetika (z. B. Metformin, SGLT2-Inhibitoren [SGLT2: Sodium Glucose Cotransporter-2], Glinide und Sulfonylharnstoffe) und subkutan verabreichte GLP-1-RA (GLP-1: Glucagon-like Peptide 1; RA: Rezeptoragonisten). Die Auswahl aus den verfügbaren Therapieoptionen erfolgt individuell in enger Abstimmung zwischen Arzt und Patient (partizipative Entscheidungsfindung) und hängt u. a. von Risikofaktoren für kardiovaskuläre oder renale Erkrankungen sowie Alter, Geschlecht, Diabetesdauer, Lebensstil, familiäre/genetische Veranlagung oder Adipositas ab [6].

Kann mit den NIAD keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht werden, wird die Therapie mit Insulin oder Insulinanaloga ergänzt (im Folgenden wird die Bezeichnung Insulin gleichbedeutend für Insulin und Insulinanaloga verwendet). Grundsätzlich gelten langwirksame Basalinsuline als geeignet, um eine Insulintherapie zu beginnen. Die weitere Eskalation der Insulintherapie umfasst 2 grundlegende Ansätze. Die konventionelle Therapie (CT: Conventional Therapy) beinhaltet eine festgelegte Insulindosis sowie eine vorgegebene Mahlzeitenabfolge und -größe (etwa feste Kohlehydratportionen). Dabei werden in der Regel Mischinsuline verwendet und angepasst an das Essverhalten der Patienten 2 × täglich zum Frühstück und Abendessen verabreicht. Im Gegensatz dazu beinhaltet die intensivierte konventionelle Therapie (ICT: Intensified Conventional Therapy) mindestens 3 Insulininjektionen pro Tag und zeichnet sich durch die Deckung des basalen Insulinbedarfs mit langwirkenden Basalinsulinen und des prandialen Insulinbedarfs mit kurzwirksamen Bolusinsulinen zu den Mahlzeiten aus (Basal-Bolus-Prinzip). Langwirksame Basalinsuline haben einen Wirkeintritt von 60 bis 120 Minuten nach Verabreichung und ihre Wirkung kann 14 bis 42 Stunden andauern; Im Gegensatz dazu tritt die Wirkung von kurzwirksamen Insulinen innerhalb von 11 bis 60 Minuten ein. Sie weisen aber mit 4 bis 6 Stunden auch eine kürzere Wirkdauer auf; dies sind üblicherweise Bolusinsuline [5].

Therapeutischer Bedarf bei T2DM

Das Therapieziel bei T2DM ist eine langfristige Blutzuckerkontrolle, um das Risiko diabetesassoziierter Komplikationen zu minimieren. Die beschriebenen Therapien für T2DM ermöglichen jedoch nicht bei allen Patienten eine ausreichende Kontrolle des Blutzuckerspiegels. Nur ein Teil der Patienten mit T2DM erreicht ihre gewünschten Blutzuckerwerte und ist frei von diabetesassozierten Komplikationen [4, 12-15]. Die Gründe hierfür sind multifaktoriell. Insbesondere der leitliniengerechten Initiation einer Therapie mit Insulin stehen Bedenken in Bezug auf die Therapiekomplexität (Schulungsaufwand und Beeinflussung des Alltags) und die Angst vor Hypoglykämien und Gewichtszunahme entgegen und führen zu einer verspäteten Initiation der Insulintherapie (therapeutische Trägheit) [11]. Die verspätete Initiation der Insulintherapie kann sich im Rahmen von 6 bis 7 Jahren bewegen, je nach HbA_{1c}-Ausgangswert [16].

Des Weiteren verringern die Häufigkeit der Insulininjektionen und ein unflexibles Behandlungsschema der Therapie mit Insulinen die Therapieadhärenz und -persistenz [17]. Studien zu GLP-1-RA konnten belegen, dass eine nur 1 × wöchentliche Gabe, im Vergleich zu einer täglichen Gabe, die Adhärenz verbesserte [18]. Auch andere Studien für verschiedenste Indikationen, z. B. Asthma, Multiples Myelom und Hämophilie B, zeigen Vorteile einer selteneren Medikamentengabe in Bezug auf die Therapieadhärenz, Patientenzufriedenheit und/oder Lebensqualität [19-21]. Dies lässt vermuten, dass auch eine verringerte Injektionshäufigkeit von Basalinsulinen die therapeutische Trägheit herabsetzen und die Therapieadhärenz, -persistenz und die Behandlungszufriedenheit der Patienten erhöhen könnte.

Typ 1 Diabetes mellitus (T1DM)

T1DM ist die zweithäufigste Form des Diabetes mellitus mit einem Anteil von unter 5 % [22]. Er tritt in der Regel im Kindes- oder Jugendalter auf, kann jedoch auch im Erwachsenenalter diagnostiziert werden. Der T1DM ist durch eine fortschreitende Zerstörung der β -Zellen gekennzeichnet, die Insulin in den Langerhans'schen Inseln der Bauchspeicheldrüse produzieren. Dieser Prozess führt entweder innerhalb weniger Monate oder über Jahre hinweg zu einem absoluten Insulinmangel im Körper. Die daraus resultierenden Symptome umfassen übermäßiges Wasserlassen (Polyurie), übermäßigen Durst (Polydipsie), Ketoazidose und Gewichtsverlust. Menschen mit T1DM müssen lebenslang Insulin zuführen, um den Insulinmangel auszugleichen. Trotz medizinischer Fortschritte in der Behandlung des T1DM erleben auch heutzutage noch zu viele Menschen mit T1DM schwerwiegende ketoazidotische Stoffwechsellagen, die bis hin zu einem Bewusstseinsverlust und Tod führen können. In Deutschland ist von einer Prävalenz von ca. 3,9 % auszugehen, für andere Länder werden Prävalenzen bis zu 12,8 % berichtet [23-25].

Die Behandlung von T1DM zielt entsprechend der S3-Leitlinie darauf ab, die erhöhte Morbidität und Mortalität (gegenüber Menschen ohne T1DM) zu senken. Dazu sollen z. B. diabetesbedingte Einschränkungen der Lebensqualität vermieden werden – ein wichtiger Aspekt dabei ist die Förderung der Akzeptanz für die Erkrankung und die Sicherstellung der Zufriedenheit mit dem Therapieregime bei den Betroffenen. Zum anderen zielt die Therapie darauf ab, das Risiko von Akutkomplikationen, d. h. schwerer Stoffwechsellagen, wie schwere Hypoglykämien oder Hyperglykämien mit Ketoazidose oder Coma diabeticum, zu minimieren. Langfristig soll die Therapie diabetesassoziierte Komplikationen (z. B. Retinopathie, Nephropathie, Herzinfarkt oder Schlaganfall) reduzieren [5].

Zusätzlich zu den langfristigen Therapiezielen bestehen unmittelbare, patientenindividuelle Ziele. Diese werden durch Berücksichtigung der Wahrscheinlichkeit für Stoffwechsellagen, der individuellen Prioritäten, der Erkrankungsdauer, bereits vorhandener Begleit- und Folgeerkrankungen, der voraussichtlichen Lebenserwartung und weiterer Faktoren festgelegt. Zum Erreichen der patientenindividuellen Ziele wird ein definierter HbA_{1c}-Korridor im Rahmen einer personalisierten Therapie angestrebt [5].

Das Therapiekonzept für T1DM umfasst mehrere Elemente, darunter Schulungen zu Ernährungskennnissen und zur Glucoseselbstkontrolle, sowie psychosoziale Betreuung. Zentral ist aber die Insulintherapie. Diese wird wie für T2DM beschrieben in die konventionelle (CT) und intensiviertere (ICT) Therapieform unterteilt. Die CT beruht auf festen Insulindosen. Die ICT basiert hingegen auf einer flexiblen Anpassung der Insulinzufuhr in Abhängigkeit von den aktuell gemessenen Glucosewerten und den bei Mahlzeiten aufgenommenen Kohlenhydraten. Dabei wird der Mahlzeiten-unabhängige Insulinbedarf durch ein langwirkendes Basalinsulin und der Mahlzeiten-abhängige Insulinbedarf durch ein schnellwirkendes Bolusinsulin gedeckt (Basal-Bolus-Prinzip) [5]. Die ICT orientiert sich an definierten Zielwerten und erlaubt den Patienten, den Zeitpunkt und die Größe ihrer Mahlzeiten individuell festzulegen. In Deutschland ist der Behandlungsstandard bei Menschen mit T1DM die ICT [5].

Für die Behandlung von T1DM stehen verschiedene Optionen der Insulinzufuhr zur Verfügung: Insulinspritzen, Insulinpens oder Insulinpumpen. Bei der Injektionstherapie (mit Insulinspritzen bzw. Insulinpens) wird Basal- und Bolusinsulin strikt getrennt eingesetzt. Die Pumpentherapie (eine Sonderform der ICT) hingegen nutzt ein kurzwirksames Insulin sowohl für den kontinuierlichen Basisbedarf (über kontinuierliche Infusion) als auch für den prandialen Bedarf (über Bolusapplikation) [5].

Therapeutischer Bedarf bei T1DM

Das Hauptziel der Therapie des T1DM ist es, die erhöhte Morbidität und Mortalität gegenüber Menschen ohne T1DM zu reduzieren. Hierbei soll durch das Erreichen einer möglichst stabilen Stoffwechsellage das Risiko für diabetesassoziierte Komplikationen und für Akutkomplikationen (z. B. Ketoazidosen) verringert werden. Dafür sind u. a. eine hohe Therapiezufriedenheit mit bzw. die Akzeptanz des eingesetzten Therapieregimes essenziell. Tägliche Insulininjektionen stellen eine Belastung dar, so dass Injektionen ausgelassen werden. Diese verminderte Therapieadhärenz und -persistenz führt zu einer schlechten glykämischen Kontrolle [26, 27]. In diesem Kontext besteht nach wie vor Bedarf an Insulinpräparaten mit optimierten Wirkprofilen, die ein weniger komplexes Therapieregime ermöglichen. Aus einem vereinfachten Therapieregime ist eine verbesserte Lebensqualität und eine höhere Zufriedenheit der Patienten zu erwarten. Dies würde auch die Therapieadhärenz und -persistenz erhöhen und zu einer Verringerung von Stoffwechsellagestörungen und der Reduktion von diabetesassoziierten Komplikationen führen.

Hintergrund und Wirkmechanismus von Insulin icodec

Das in diesem Dossier zu bewertende Arzneimittel Awiqli[®] enthält den Wirkstoff Insulin icodec – das erste zugelassene Basalinsulin, das nur 1 × pro Woche verabreicht werden muss [1]. Mit einer einzigen subkutanen Injektion deckt Insulin icodec den Bedarf an Basalinsulin für eine ganze Woche. Insulin icodec ist mit 700 Einheiten pro Milliliter (E/ml) konzentrierter als andere Basalinsuline und das Volumen der 1 × wöchentlich verabreichten Dosis entspricht dem einer täglich injizierten Dosis [1, 28]. Die Zahl der erforderlichen Injektionen von Insulin icodec ist im Vergleich zu täglich verabreichten Basalinsulinen erheblich geringer (52 gegenüber mindestens 365 Injektionen pro Jahr).

Die besonderen pharmakokinetischen Eigenschaften, die die 1 × wöchentliche Gabe ermöglichen, basieren auf 2 Modifikationen: erstens der Substitution von 3 Aminosäuren im Insulin-Molekül (Tyrosin 14 zu Glutaminsäure, Tyrosin 16 zu Histidin und Phenylalanin 25 zu Histidin) und zweitens der Bindung einer C20-Fettsäurekette (Icosandinsäure) an Insulin (Abbildung 2-1). Diese Modifikationen am Insulin-Molekül verlängern die Halbwertszeit von Insulin icodec im Vergleich zu anderen Basalinsulinen [29].

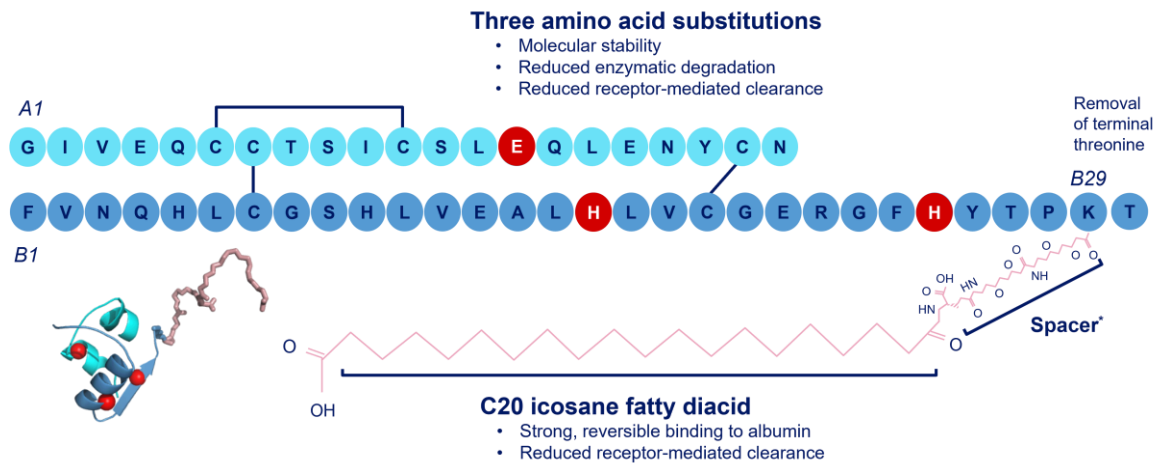


Abbildung 2-1: Hauptmodifikationen am Insulin-icodec-Molekül, die zur Verlängerung der Halbwertszeit beitragen

Quelle: abgewandelt von Kjeldsen et al. [30]

Die Substitution der 3 Aminosäuren verringert die Bindungsaffinität zum Insulinrezeptor und reduziert die Insulinrezeptor-vermittelte Clearance. Die verringerte Bindungsaffinität verzögert die Rezeptoraktivierung, was das pharmakodynamische Wirkungsprofil verlängert, ohne die physiologisch erforderliche Wirkung von Insulin icodec zu reduzieren. Des Weiteren wird durch die Aminosäuresubstitutionen der enzymatische Abbau verlangsamt und somit die Stabilität von Insulin icodec erhöht. Darüber hinaus führen die Aminosäuresubstitutionen zu einer besseren Löslichkeit von Insulin icodec, wodurch ein Injektionsvolumen identisch mit der Tagesdosis anderer Basalinsuline ermöglicht wird [28, 30]. Über die C20-Fettsäurekette bildet Insulin icodec eine starke reversible Bindung an Plasmaalbumin, was die Halbwertszeit von Insulin icodec im Vergleich zum körpereigenen Insulin wesentlich erhöht [28, 30]. Anders als bei herkömmlichen Basalinsulinen entsteht bei Insulin icodec kein subkutanes Depot, sondern durch die Bindung an körpereigenes Albumin ein zirkulierender Insulinspeicher.

Im Vergleich zu anderen Insulinanaloga mit Halbwertszeiten von 12 bis 24 Stunden [5], weist Insulin icodec aufgrund der oben beschriebenen Modifikationen eine Halbwertszeit von 196 Stunden auf [11]. Die starke Bindung an Plasmaalbumin und die geringe Bindungsaffinität zum Insulinrezeptor gewährleisten, dass es trotz der Gabe einer vollständigen Wochendosis nicht zu einem abrupten und starken Blutzuckerabfall kommt. Die blutzuckersenkende Wirkung verteilt sich nahezu gleichmäßig über das gesamte Wochenintervall. Der Steady State wird nach etwa 3 bis 4 Injektionen erreicht (Abbildung 2-2) [28, 31].

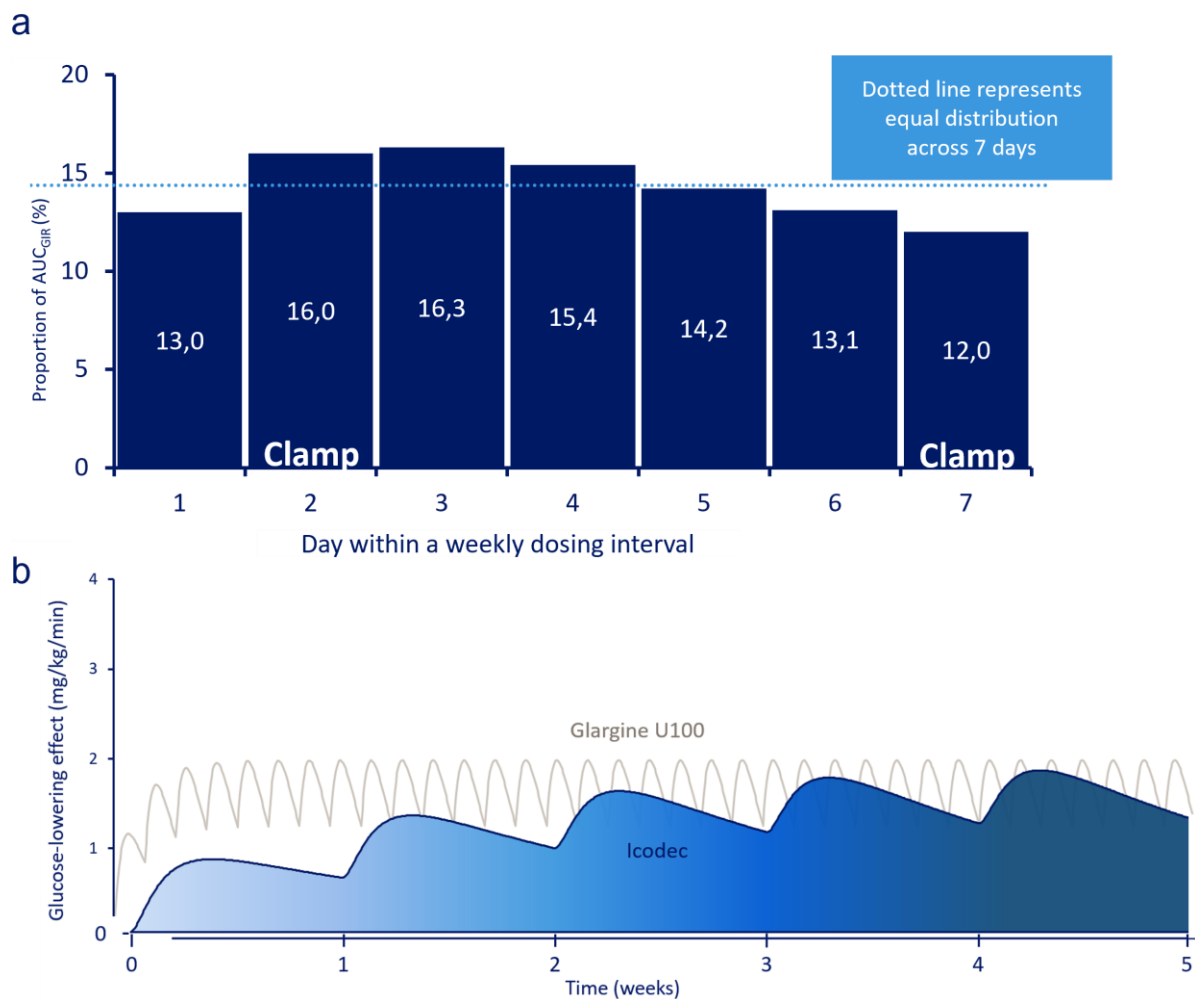


Abbildung 2-2: Die Blutglucosesenkung durch Insulin icodec ist gleichmäßig über die Woche verteilt (a) und ist im Ausmaß der Senkung nach 3 bis 4 Injektionen ähnlich stark wie bei Insulin glargin (b)

Quelle: abgewandelt von Nishimura et al. [31]

Die Hauptwirkung von physiologischem Insulin, und somit auch von Insulin icodec, besteht darin, den Blutzuckerspiegel durch den Transport der Glucose aus dem Blut in die Zellen zu regulieren. Insuline, so auch Insulin icodec, aktivieren spezifische Insulinrezeptoren, um die periphere Glucoseaufnahme zu fördern, insbesondere durch Skelettmuskeln und Fettgewebe, und gleichzeitig die Glucoseproduktion in der Leber zu hemmen. Des Weiteren wird die Lipolyse und Proteolyse gehemmt und die Proteinbiosynthese gefördert [29, 30].

Insuline wie auch Insulin icodec liegen als Hexamere vor und dissoziieren nach der subkutanen Verabreichung an der Injektionsstelle langsam in Monomere und werden dann in den Blutkreislauf aufgenommen. Der Großteil der verabreichten Wochendosis der Insulin-icodec-Monomere bindet an Plasmaalbumin und bildet einen „inaktiven Speicher“. Das Plasmaalbumin gebundene Insulin icodec gelangt über den Blutkreislauf langsam zu den Zielgeweben, wobei jeweils nur ein kleiner Teil des Insulin icodec allmählich vom Plasmaalbumin freigesetzt wird, um nach und nach mit den Insulinrezeptoren zu interagieren.

Am Insulinrezeptor wirkt Insulin icodec wie das physiologische Insulin [29]. Durch die langsame Freisetzung und die lange Halbwertszeit wird eine stabile blutzuckersenkende Wirkung über eine Woche erreicht (Abbildung 2-3).

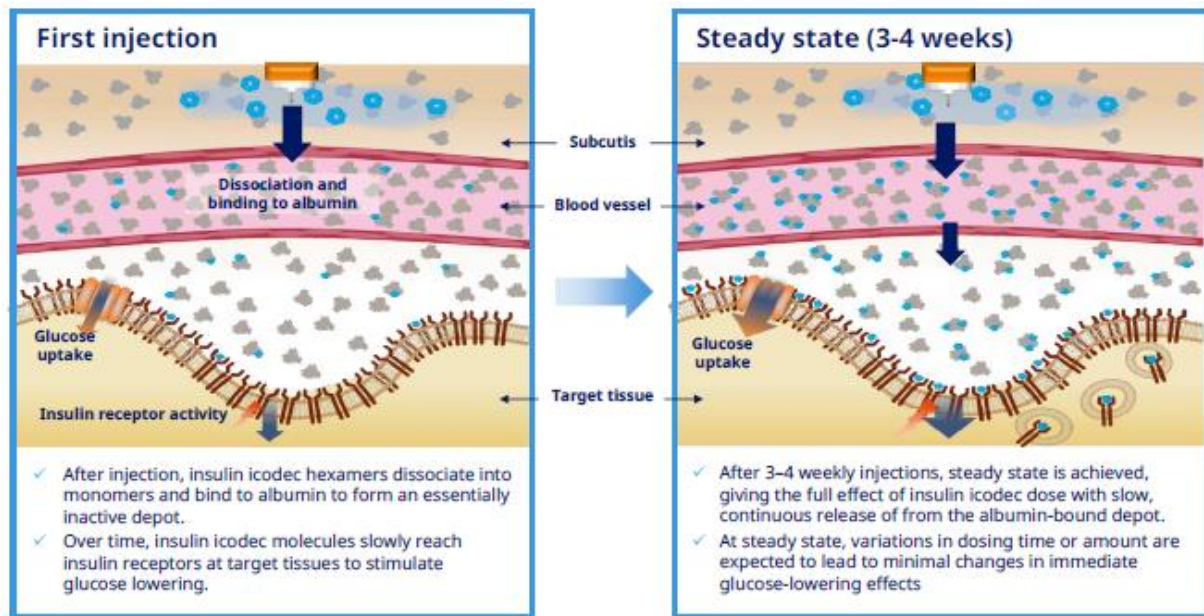


Abbildung 2-3: Insulin icodec von der ersten Injektion bis zum Steady State

Quelle: abgewandelt von Nishimura et al. [31]

Fazit

Trotz verschiedenster Therapieoptionen gehört vor allem T2DM zu den größten gesundheitlichen Herausforderungen weltweit. Die leitliniengerechte Therapie von T2DM folgt einer stufenweisen Anpassung der Therapie, sofern keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht wird. Die späte Stufe der Therapie mit Insulinen, üblicherweise zunächst ein Basalinsulin, wird jedoch häufig nicht zeitgerecht begonnen oder intensiviert. Diese therapeutische Trägheit und fehlende Therapieadhärenz und -persistenz erhöhen das Risiko von diabetesassoziierten Komplikationen.

Bei T1DM ist die Insulintherapie bis jetzt die einzige medikamentöse Therapieoption. Die Therapie – ganz überwiegend als ICT – ist komplex. Ausgelassene Injektionen verschlechtern die Blutzuckereinstellung und erhöhen das Risiko für eine schwere Stoffwechselentgleisung bis hin zur Ketoazidose.

Im Vergleich zu herkömmlichen täglich zu verabreichenden Basalinsulinen erfordert Insulin icodec durch die besonderen pharmakologischen und pharmakokinetischen Eigenschaften wesentlich weniger Injektionen (1 × wöchentlich gegenüber täglich, d. h. 52 gegenüber mindestens 365 Injektionen pro Jahr), was die Behandlung vereinfacht. Die effiziente Blutzuckersenkung und die geringere Komplexität der Therapie können nicht nur die Initiation der Insulintherapie erleichtern, sondern auch die Therapieadhärenz und -persistenz verbessern.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Dadurch hat Insulin icodec als erstes 1 × wöchentlich zu verabreichendes Insulinanalogon das Potenzial, der therapeutischen Trägheit bei T2DM entgegenwirken, die Therapieadhärenz und -persistenz auch bei T1DM zu erhöhen und so die Gesundheit von Menschen mit T2DM und T1DM zu verbessern. Des Weiteren besitzt Insulin icodec Eigenschaften, die dazu beitragen können, sowohl diabetesassoziierte Komplikationen zu verhindern, während gleichzeitig die Lebensqualität der Patienten verbessert werden kann.

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an. Sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)		Orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungs- erteilung	Kodierung im Dossier ^a
Behandlung des Diabetes mellitus bei Erwachsenen	Behandlung von Insulin-naiven Erwachsenen mit T2DM ohne oder mit kardiovaskulärer Erkrankung ^b	nein	17.05.2024	A
	Behandlung von Insulin-erfahrenen Erwachsenen mit T2DM ohne oder mit kardiovaskulärer Erkrankung ^b			B
	Behandlung von Erwachsenen mit T1DM ^b			C
<p>a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.</p> <p>b: Die Unterteilung des Anwendungsgebietes erfolgt nach T1DM und T2DM. Für T2DM erfolgt eine weitere Unterteilung entsprechend der zVT-Festlegung durch den G-BA [32].</p> <p>T1DM: Typ 1 Diabetes mellitus; T2DM: Typ 2 Diabetes mellitus</p>				

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Die Angaben in Tabelle 2-3 sind der Fachinformation von Insulin icodec und der Niederschrift des G-BA zum Beratungsgespräch zu Insulin icodec entnommen.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein.

Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet	–

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Nicht zutreffend

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Für das vorliegende Modul 2 wurden die Fachinformation von Insulin icodec sowie die relevanten Publikationen und Leitlinien als Informationsquellen herangezogen.

2.4 Referenzliste für Modul 2

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

1. Novo Nordisk A/S (2024): Awiqli[®] 700 Einheiten/ml Injektionslösung im Fertigpen; Fachinformation. Stand: 05/2024 [Zugriff: 01.09.2024]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. Robert Koch-Institut (RKI) (2019): Bericht der Nationalen Diabetes-Surveillance 2019 - Diabetes in Deutschland. [Zugriff: 31.05.2023]. URL: https://diabsurv.rki.de/SharedDocs/downloads/DE/DiabSurv/diabetesbericht2019.pdf?__blob=publicationFile&v=12#download=1.
3. World Health Organization (WHO) (2020): The top 10 causes of death. [Zugriff: 3.7.23]. URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>.
4. International Diabetes Federation (IDF) (2021): IDF Diabetes Atlas 2021 10th edition. [Zugriff: 16.6.2023]. URL: <https://diabetesatlas.org/atlas/tenth-edition/>.
5. Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG) (2023): S3-Leitlinie Therapie des Typ-1-Diabetes; Version 5.1. [Zugriff: 01.02.2024]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/057-013l_S3-Therapie-Typ-1-Diabetes_2023-09_1.pdf.
6. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) (2023): Nationale VersorgungsLeitlinie Typ-2-Diabetes Langfassung, Version 3.0. [Zugriff: 02.06.2024]. URL: <https://www.leitlinien.de/themen/diabetes/pdf/diabetes-vers3-0.pdf>.
7. Huppman M, Leinert J, Reiche R, Südhof S, Blome A, Cramer R, et al. (2020): Bericht der strukturierten Behandlungsprogramme der gesetzlichen Krankenkassen zum 30.06.2021 – Indikation Diabetes mellitus Typ 2. [Zugriff: 29.8.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/17-98-5072/2019-12-31_DMP-Evaluationsbericht_DM2.pdf.
8. Huppman M, Leinert J, Reiche R, Südhof S, Blome A, Cramer R, et al. (2018): Bericht der strukturierten Behandlungsprogramme der gesetzlichen Krankenkassen zum 31.12.2018 – Indikation Diabetes mellitus Typ 1. [Zugriff: 29.8.2023]. URL: https://www.aok.de/gp/fileadmin/user_upload/Arzt_Praxis/DMP/Evaluationsberichte/Evaluationsberichte_DMP_allgemein/dmp_evaluation_dm1_2005-2017.pdf.
9. Boer GA, Holst JJ (2020): Incretin Hormones and Type 2 Diabetes-Mechanistic Insights and Therapeutic Approaches. *Biology* (Basel); 9(12):473.
10. D'Alessio D (2011): The role of dysregulated glucagon secretion in type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*; 13 (Suppl 1):126-32.
11. Aberle J (2023): "Unmet needs" in der Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 : Wie können Barrieren gegen die Insulintherapie überwunden werden? *MMW Fortschr Med*; 165(Suppl 4):3-11.
12. Hart JT (1992): Rule of halves: implications of increasing diagnosis and reducing dropout for future workload and prescribing costs in primary care. *Br J Gen Pract*; 42(356):116-9.
13. Smith WC, Lee AJ, Crombie IK, Tunstall-Pedoe H (1990): Control of blood pressure in Scotland: the rule of halves. *BMJ*; 300(6730):981-3.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

14. Mannucci E, Monami M, Dicembrini I, Piselli A, Porta M (2014): Achieving HbA1c targets in clinical trials and in the real world: a systematic review and meta-analysis. *J Endocrinol Invest*; 37(5):477-95.
15. Carls G, Huynh J, Tuttle E, Yee J, Edelman SV (2017): Achievement of Glycated Hemoglobin Goals in the US Remains Unchanged Through 2014. *Diabetes Ther*; 8(4):863-73.
16. Khunti K, Wolden ML, Thorsted BL, Andersen M, Davies MJ (2013): Clinical inertia in people with type 2 diabetes: a retrospective cohort study of more than 80,000 people. *Diabetes Care*; 36(11):3411-7.
17. Peyrot M, Barnett AH, Meneghini LF, Schumm-Draeger PM (2012): Insulin adherence behaviours and barriers in the multinational Global Attitudes of Patients and Physicians in Insulin Therapy study. *Diabet Med*; 29(5):682-9.
18. Di Dalmazi G, Coluzzi S, Baldassarre MPA, Ghit A, Graziano G, Rossi MC, et al. (2022): Effectiveness and Tolerability of Once-Weekly GLP-1 Receptor Agonists in Clinical Practice: A Focus on Switching Between Once-Weekly Molecules in Type 2 Diabetes. *Front Endocrinol*; 13(892702):eCollection 2022.
19. Ar MC, Balkan C, Kavakli K (2019): Extended Half-Life Coagulation Factors: A New Era in the Management of Hemophilia Patients. *Turk J Haematol*; 36(3):141-54.
20. Moreau P, Kumar S, Boccia R, Iida S, Goldschmidt H, Cocks K, et al. (2019): Convenience, satisfaction, health-related quality of life of once-weekly 70 mg/m² vs. twice-weekly 27 mg/m² carfilzomib (randomized A.R.R.O.W. study). *Leukemia*; 33(12):2934-46.
21. Price D, Robertson A, Bullen K, Rand C, Horne R, Staudinger H (2010): Improved adherence with once-daily versus twice-daily dosing of mometasone furoate administered via a dry powder inhaler: a randomized open-label study. *BMC Pulm Med*; 10(1):1.
22. Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG), Deutsche Diabetes Hilfe (diabetesDE) (2023): Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes 2024 - Die Bestandsaufnahme. [Zugriff: 08.03.2024]. URL: https://www.ddg.info/fileadmin/user_upload/Gesundheitsbericht_2024_Endversion.pdf.
23. Buchmann M, Tuncer O, Auzanneau M, Eckert AJ, Rosenbauer J, Reitzle L, et al. (2023): Incidence, prevalence and care of type 1 diabetes in children and adolescents in Germany: Time trends and regional socioeconomic situation. *J Health Monit*; 8(2):57-78.
24. Farsani SF, Brodovicz K, Soleymanlou N, Marquard J, Wissinger E, Maiese BA (2017): Incidence and prevalence of diabetic ketoacidosis (DKA) among adults with type 1 diabetes mellitus (T1D): a systematic literature review. *BMJ Open*; 7(7):e016587.
25. Laimer M, Melmer A, Mader JK, Schütz-Fuhrmann I, Engels HR, Götz G, et al. (2016): Variability of Basal Rate Profiles in Insulin Pump Therapy and Association with Complications in Type 1 Diabetes Mellitus. *PLoS One*; 11(3):e0150604.
26. Boye KS, Curtis SE, Lage MJ, Garcia-Perez LE (2016): Associations between adherence and outcomes among older, type 2 diabetes patients: evidence from a Medicare Supplemental database. *Patient Prefer Adherence*; 2016(10):1573-81.
27. Donnelly LA, Morris AD, Evans JM, collaboration DM (2007): Adherence to insulin and its association with glycaemic control in patients with type 2 diabetes. *QJM*; 100(6):345-50.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

28. Kellerer M (2023): Insulin icodec: neues Basalinsulin mit einmal wöchentlicher Injektion. *Diabetes aktuell*; 21(03):136-41.
29. Nishimura E, Kjeldsen T, Hubalek F, Glendorf T, Stidsen CE, Hansen BF, et al. (2020): 236-OR: Molecular and Biological Properties of Insulin Icodec, a New Insulin Analog Designed to Give a Long Half-Life Suitable for Once-Weekly Dosing. *Diabetes*; 69(Supplement_1):236-OR.
30. Kjeldsen TB, Hubalek F, Hjorringgaard CU, Tagmose TM, Nishimura E, Stidsen CE, et al. (2021): Molecular Engineering of Insulin Icodec, the First Acylated Insulin Analog for Once-Weekly Administration in Humans. *J Med Chem*; 64(13):8942-50.
31. Nishimura E, Pridal L, Glendorf T, Hansen BF, Hubalek F, Kjeldsen T, et al. (2021): Molecular and pharmacological characterization of insulin icodec: a new basal insulin analog designed for once-weekly dosing. *BMJ Open Diabetes Res Care*; 9(1):e002301.
32. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2022): Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV; Beratungsanforderung 2022-B-142 - VERTRAULICH.